

## NOVETATS TERAPÈUTIQUES

**Laia Robert i Laura Diego**

Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya  
(CedimCat)

### Introducció

El *Butlletí d'Informació Terapèutica* de Novetats Terapèutiques 2015 ha seleccionat en aquesta ocasió tres medicaments: el **nalmefè**, l'**olodaterol** i la combinació **fluticasona/vilanterol**.

El **nalmefè** és el primer medicament indicat (juntament amb suport psicossocial) per a la reducció del consum d'alcohol en pacients que no mantenen abstinència, el qual ha generat una certa expectació entre el públic i els mitjans de comunicació. D'altra banda, en els últims anys s'han comercialitzat diversos medicaments nous per al maneig de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC). En aquest número es revisen les dues últimes incorporacions a l'arsenal terapèutic: l'**olodaterol** i la combinació **fluticasona/vilanterol**, aquesta última també aprovada per al tractament de l'asma. Sembla que en un futur immediat continuaran sortint nous medicaments en aquesta àrea terapèutica, ja que actualment n'hi ha diversos en les fases finals de desenvolupament o en avaluació per part de les agències reguladores, així com noves associacions de, fins i tot, tres principis actius.

### Nalmefè

**Nom comercial:** Selincro®.

**Laboratori:** Lundbeck España.

**Acció farmacològica:** antialcoholisme. Derivat opiàc relacionat estructuralment amb la naltrexona i la naloxona, que es comporta com un modulador dels receptors opiàcics, amb activitat antagonista de receptors  $\mu$  i  $\delta$  i agonista parcial de receptors kappa.

**Presentacions:** Selincro® 18 mg 14 comprimits recoberts

**PVP:** 65,57 €

**Indicacions aprovades:** reducció del consum d'alcohol en pacients adults amb dependència de l'alcohol que presenten un nivell de consum d'alcohol d'alt risc sense símptomes d'abstinència físics i que no requereixen una desintoxicació immediata. Només s'ha de prescriure conjuntament amb suport psicossocial mantingut dirigit a incrementar l'adherència al tractament i a reduir el consum d'alcohol.

**Condicions de dispensació:** R (recepta mèdica); CPD (visat d'inspecció).

**Condicions de finançament:** pacients inclosos dins de programes oficials de minimització de riscos i deshabitació alcohòlica o drogodependències, segons criteri de l'autoritat sanitària de cada comunitat autònoma.

**Grup terapèutic:** N07BB. Fàrmacs emprats en dependència alcohòlica.

**Fons consultades:**

- Bot PLUS 2.0. [en línia]. [Consulta: 9 de desembre 2014. Disponible a: <http://www.portalfarma.com>].
- Catàleg de la prestació farmacèutica electrònica (PFC) del Servei Català de la Salut.

L'alcoholisme és un problema de salut pública que comporta una gran morbidimortalitat. Tot i que el consum d'alcohol ha anat disminuint des dels anys 70, l'OMS estima que a l'Estat espanyol el consum continua estant per sobre de la mitjana Europea i que els trastorns derivats del consum de l'alcohol afecten al voltant del 2,3% dels homes i del 0,4% de les dones d'edat superior als 15 anys.<sup>1</sup> Tot i que es disposa de diversos medicaments indicats per al manteniment de l'abstinència a l'alcohol; el nalmefè (Selincro®) és el primer medicament que es comercialitza per reduir el consum d'alcohol en persones que no mantenen l'abstinència.

El nalmefè no és una nova molècula, és antagonista  $\mu$  i  $\delta$  opioide que s'havia fet servir en alguns països via parenteral en el maneig de les sobredosis d'opioides. El seu mecanisme d'acció en la reducció del consum d'alcohol no és del tot clar, però sembla actuar sobre el sistema corticomesolímbic inhibint l'alliberació de dopamina i, per tant, els efectes de reforç del consum.<sup>2</sup>

El nalmefè s'ha autoritzat amb un abordatge conjunt de teràpia psicossocial motivacional per millorar l'adherència i només en aquells pacients amb dependència a l'alcohol amb consum d'alt risc, però que no requereixen desintoxicació immediata. A l'Estat

espanyol, el nalmefè està només finançat per als pacients inclosos dins de programes oficials de minimització de riscos i deshabitació alcohòlica o drogodependències, segons criteri de l'autoritat sanitària de cada comunitat autònoma. A primera vista, s'ha d'avaluar l'estat clínic del pacient, la dependència, el consum d'alcohol declarat **i només s'hauria d'iniciar el tractament farmacològic amb nalmefè en aquells pacients que dos setmanes després de l'avaluació inicial continuen sent consumidors d'alt risc (definit com a consum d'alcohol diari > 40 mg en homes i > 20 mg en dones)**. En cas d'iniciar el tractament, es recomana una única dosi de 18 mg (oral) en aquells dies que es preveu un risc elevat de consum, preferiblement 1-2 h abans, tot i que també es pot prendre un cop ja s'ha començat a beure. No es recomana fer servir nalmefè en els pacients en tractament amb opioïdes o amb història d'addicció als opioïdes ni tampoc en aquells amb insuficiència renal o hepàtica greu.<sup>3</sup>

L'autorització del nalmefè es basa fonamentalment en els resultats de dos assajos clínics (ESENSE 1 i ESENSE 2) aleatoritzats, doble cec i de disseny molt similar on es va comparar durant 6 mesos el nalmefè 18 mg amb placebo en un total de 1.322 pacients amb consum excessiu d'alcohol.<sup>4,5</sup> Tots els pacients van rebre simultàniament suport psicosocial i ells mateixos registraven les dades el dia que prenién el medicament. Els resultats dels estudis van mostrar una eficàcia modesta del nalmefè i aquests no van ser sempre consistents. El nombre de dies/mes de consum excessiu es va reduir significativament en ambdós estudis en comparació amb placebo, mentre que la reducció del consum total diari només va ser significativa en un dels dos estudis (vegeu la taula 1). En la interpretació d'aquests resultats cal tenir en compte, a més, que un 18% i 33% en l'ESENSE 1 i 2, respectivament, van reduir considerablement el consum d'alcohol en les dues primeres setmanes de l'estudi, abans d'haver iniciat el tractament.<sup>6</sup> Per aquest motiu, l'EMA va decidir realitzar una anàlisi de subgrup,<sup>7</sup> molt controvertida,<sup>8,9</sup> només en els pacients

després de les dues setmanes inicials continuaven amb consum d'alt o molt alt risc. Aquest subgrup suposava un 58 i 46% de la població inicial dels estudis ESENSE 1 i 2, respectivament. Encara que l'anàlisi de subgrup seleccionava els pacients amb una millor resposta, la reducció del consum va continuar sent molt modesta (vegeu els resultats de la taula 1).<sup>7</sup> Tanmateix, al final de l'estudi, els pacients van continuar bevent abundantment, com a mínim, una setmana per mes de mitjana.<sup>10</sup>

Tot i que el nalmefè sembla un medicament relativament ben tolerat<sup>11</sup>, la taxa d'abandonaments en ambdós estudis va ser molt elevada (50% enfront de 32% en l'ESENSE 1 i 30% enfront de 28% en l'ESENSE 2, en els grups de nalmefè i placebo, respectivament) fet que complica extreure conclusions definitives.<sup>6</sup> A l'anàlisi conjunta dels resultats, els abandonaments dels estudis pels efectes adversos van ser un 11% vs. un 3,8% amb placebo. El 75% del pacients en el grup de nalmefè (vs. 63% amb placebo) van notificar reaccions adverses i les més habituals són: mareig (16%), nàusees (18%), insomni (13%) i trastorn del son (29%). Aquests efectes es van presentar amb una freqüència 3-4 vegades superior que amb placebo i es van observar principalment durant el primer mes, encara que després es van reduir progressivament. Altres efectes adversos greus, però amb una menor incidència, van ser confusió, al·lucinacions i dissociació.<sup>10</sup>

Tot i que l'abstinència continua sent l'objectiu de la deshabitació alcohòlica i disposem de diversos tractaments farmacològics com l'acamprosats, la naltrexona o el disulfiram, per mantenir-la, el nalmefè és el primer medicament que s'autoritza per reduir el consum d'alcohol en pacients amb consum d'alt risc. La reducció del consum d'alcohol és una nova estratègia centrada en la reducció del dany derivat del consum excessiu, però de la qual encara hi ha incerteses. Els estudis de nalmefè, els quals presenten alguns problemes metodològics, van mostrar una eficàcia modesta respecte a placebo en la reducció

**Taula 1. Principals resultats d'eficàcia dels estudis ESENSE 1 i ESENSE 2**

Estudi	Intervenció	Variabls principals	Diferència (IC 95 %; valor p)
ESENSE 1 <sup>4</sup> W	Nalmefè 18 mg vs. placebo + teràpia psicosocial	Dies/mes de consum excessiu Consum total d'alcohol (g/dia)	-2,3 (-3,8 a -0,8; p = 0,002) -11,0 (-16,8 a -5,1; p = 0,0003)
ESENSE 2 <sup>5</sup>	Nalmefè 18 mg vs. placebo + teràpia psicosocial	Dies/mes de consum excessiu Consum total d'alcohol (g/dia)	-1,7 (-3,1 a -0,4; p = 0,012) -4,9 (-10,6 a 0,7; p = 0,088)
Anàlisi subgrup <sup>7</sup> Pacients estudis ESENSE 1 i 2 amb consum d'alt i molt alt risc	Nalmefè 18 mg vs. placebo + teràpia psicosocial	Dies/mes de consum excessiu Consum total d'alcohol (g/dia)	- 3,2 (-4,8 a -1,6; p < 0,0001) -14,3 (-20,8 a -7,8; p < 0,0001)

del consum d'alcohol en pacients d'alt risc. Tenint en compte que a més entre 18-33% dels pacients van reduir considerablement el consum d'alcohol durant les dues primeres setmanes (quan estaven en teràpia psicosocial, però sense haver iniciat el tractament) i l'elevada taxa d'abandonaments (30%-50%), de moment és difícil conèixer amb exactitud la magnitud del benefici d'aquest medicament i quin paper podria tenir en la terapèutica.

## Referències bibliogràfiques

1. WHO. Global status report on alcohol and health [Internet]. 2014 [Consulta: 9 de desembre de 2014]. Disponible a: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/msb\\_gsr\\_2014\\_2.pdf?ua=1](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msb_gsr_2014_2.pdf?ua=1).
2. Nalmefene for alcohol dependence. Drug Ther Bull 2014;52:54-7.
3. EMA. European Public Assessment Report. Selincro, INN - nalmefene [Internet]. 2012 [Consulta: 10 de febrer de 2015]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/02583/WC500140326.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/02583/WC500140326.pdf).
4. Mann K, Bladström A, Torup L, Gual A, van den Brink W. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. Biol Psychiatry 2013;73:706-13.
5. Gual A, He Y, Torup L, Brink W, Van Den, Mann K, Study E. Efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. Eur Neuropsychopharmacol 2013;23:1432-42.
6. Consortium SM. Nalmefene (Selincro) [Internet]. 2013 [Consulta: 10 de febrer de 2015]. Disponible a: [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/917\\_13\\_nalmefene\\_Selincro/nalmefene\\_Selincro](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/917_13_nalmefene_Selincro/nalmefene_Selincro).
7. Van den Brink W, Aubin H-J, Bladström A, Torup L, Gual A, Mann K. Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. Alcohol Alcohol 2013;48:570-8.
8. Brailon A. Nalmefene in alcohol misuse: junk evaluation by the European Medicines Agency. BMJ 2014;348:g2017.
9. Spence D. Bad medicine: nalmefene in alcohol misuse. BMJ 2014;348: g1531.
10. Nalmefene. Alcohol dependence: no advance. Prescrire international. 2014, vol. 23, núm. 150, p. 150-2. ISSN 1167-7422.
11. Van den Brink W, Sørensen P, Torup L, Mann K, Gual A. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. J Psychopharmacol 2014;28:733-44.

## Olodaterol

**Nom comercial:** Striverdi Respimat®.

**Laboratori:** Boehringer Ingelheim España.

**Acció farmacològica:** agonista beta-2 adrenèrgic.

**Presentacions:**

Striverdi Respimat® 2,5 µg/pulsació aerosol 60 pulsacions

**PVP:** 41,68 €

**Indicacions aprovades:** tractament broncodilatador de manteniment en pacients amb MPOC.

**Condicions de dispensació:** R (recepta mèdica).

**Grup terapèutic:** R03AC antiastmàtics: agonistes beta-2 adrenèrgics.

**Fons consultades:**

- Bot PLUS 2.0. [en línia]. [Consulta: 9 de desembre 2014]. Disponible a: <http://www.portalfarma.com>.
- Catàleg de la prestació farmacèutica electrònica (PFC) del Servei Català de la Salut.

L'olodaterol és el segon LABA (sigles en anglès dels agonistes beta-2 adrenèrgics de llarga durada) d'administració única diària que s'ha comercialitzat per al tractament de manteniment de l'MPOC. No està aprovat per al tractament de les exacerbacions agudes de l'MPOC ni per a l'asma. La dosi indicada és de 5 µg administrats en dos pulsacions mitjançant l'inhalador Respimat®, un cop al dia, sempre a la mateixa hora. Respimat® és un inhalador de boira fina amb una resistència al flux d'aire baix i que requereix un flux inspiratori baix. No cal ajustar dosi en pacients

amb insuficiència renal i/o hepàtica, tot i això l'experiència d'ús és limitada en pacients amb insuficiència renal i/o hepàtica greu.<sup>1,2</sup>

L'evidència clínica de l'olodaterol prové de quatre assajos clínics de doble cec, comparatius amb placebo, de 12-24 setmanes de durada realitzats en pacients ≥ 40 anys amb MPOC moderada greu.<sup>3-6</sup> En tres dels quatre estudis, l'olodaterol va ser significativament superior a placebo en la millora de la funció pulmonar (FEV1 i l'àrea sota la corba de l'FEV1) quan es va mesurar a través d'aquestes dues variables. Dos d'aquests quatre estudis van incloure també un grup de tractament amb formoterol i no es van observar diferències significatives entre els dos tractaments (vegeu la taula 2).

En dos dels estudis es va incloure com a variable principal l'índex de dispnea transicional de Mahler (TDI de les sigles en anglès), un instrument validat que mesura la dispnea en tres punts: la incapacitat funcional, la magnitud de la tasca i de l'esforç. A les 24 setmanes, ni el tractament amb olodaterol respecte a placebo (diferència = 0,3; p = 0,17) ni respecte a formoterol (diferència = 0,2; p = 0,37) es va associar a millores en el TDI. Tot i això, una anàlisi posterior, on es van tenir en compte els abandonaments d'un dels estudis, sí que va mostrar diferències significatives entre l'olodaterol i placebo (0,5; p = 0,03). Cal tenir en compte, però, que es considera la diferència clínicament rellevant quan és ≥ 1.<sup>5,6</sup>

Pel que fa a la seguretat, el perfil d'efectes adversos esperable de l'olodaterol és similar als efectes de classe associats a l'ús dels agonistes beta-2 adrenèrgics com ara taquicàrdia, arítmies, palpitations, isquèmia miocàrdica, hipopotassèmia o hipertensió arterial. En els estudis realitzats, els efectes adversos més freqüentment notificats associats a l'olodaterol són de caràcter lleu-moderat i han estat: nasofaringitis, marejos, borradura cutània, infeccions del tracte respiratori superior, hipertensió i artràlgia.<sup>1,5,6</sup> Els efectes adversos greus notificats amb l'olodaterol han estat les exacerbacions de l'MPOC (5,8%) i la pneumònia (1,8%).<sup>5</sup> Com amb tots els agonistes beta-2 adrenèrgics cal precaució quan s'administra en pacients amb malalties cardiovasculars, especialment en pacients amb malaltia coronària isquèmica, descompensació cardíaca greu, arítmies, cardiomiopatia hipertròfica obstructiva, hipertensió, aneurisma i en pacients amb prolongació de l'interval QT.<sup>1</sup> En relació amb les interaccions l'ús d'olodaterol amb diürètics no estalviadors de potassi pot exacerbar la hipopotassèmia i provocar canvis en l'electrocardiograma. També l'ús concomitant amb inhibidors de la monoaminoxidasa (IMAO), antidepressius tricíclics, o altres fàrmacs que prolonguin l'interval QT pot donar lloc a efectes cardiovasculars additius.<sup>1</sup>

Els broncodilatadors inhalats d'acció llarga són la base del tractament farmacològic de l'MPOC, ja que permeten un bon control dels símptomes i milloren la

**Taula 2. Estudis per al registre de l'olodaterol**

Estudis/ intervencions	Variables principals					
	FEV1			FEV1 AUC (0-3 h)		
	Canvi	Diferència olodaterol placebo	Diferència formoterol placebo	Canvi	Diferència olodaterol placebo	Diferència formoterol placebo
Estudi 1222.11; setmana 12						
Olodaterol 5 µg (n = 208)	0,052 L (ES 0,016)	0,084 L (ES 0,023) p = 0,0002	--	0,67 L (ES 0,016)	0,164 (ES 0,23) p < 0,001	--
Placebo (n = 209)	-0,032 L (ES 0,016)	--	--	0,003 L (ES 0,016)	--	--
Estudi 1222.12; setmana 12						
Olodaterol 5 µg (n = 209)	0,038 L (ES 0,017)	0,033 L (ES 0,024) p = 0,1624	--	0,155 L (ES 0,016)	0,134 L (ES 0,022) p < 0,0001	--
Placebo (n = 216)	0,005 L (ES 0,017)	--	--	0,021 L (ES 0,016)	--	--
Estudi 1222.13; setmana 24						
Olodaterol 5 µg (n = 227)	0,021 L (ES 0,015)	0,078 L (ES 0,019) p = 0,0002	--	0,142 L (ES 0,015)	0,151 L (ES 0,021) p < 0,0001	--
Placebo (n=225)	-0,056 L (ES 0,015)	--	--	-0,009 L (ES 0,016)	--	--
Formoterol (n = 227)	-0,002 L (ES 0,015)	--	0,051 L (ES 0,021) p = 0,0088	0,168 L (ES 0,015)	--	0,177 L (ES 0,0021) p < 0,0001
Estudi 1222.14; setmana 24						
Olodaterol 5 µg (n = 232)	-0,003 L (ES 0,014)	0,053 L (ES 0,019) p = 0,0055	--	0,116 L (ES 0,014)	0,129 L (ES 0,019) p < 0,0001	--
Placebo (n = 235)	0,055 L (ES 0,014)	--	--	0,013 L (ES 0,014)	--	--
Formoterol (n = 233)	-0,13 L (ES 0,014)	--	0,042 L (ES 0,019) p = 0,027	0,137 L (ES 0,014)	--	0,150 L (ES 0,019) p < 0,0001

ES: error estàndard.

FEV1: definit com la mitjana en el volum expiratori màxim en un segon obtingut una hora abans de la medicació diària i 10 minuts abans d'administrar la medicació de l'estudi.

FEV1 AUC (0-3 h): àrea sota la corba de 0 a 3 hores postdosi.

qualitat de vida i la funció pulmonar.<sup>7, 8, 2</sup> L'olodaterol ha mostrat millores en la funció pulmonar respecte a placebo en tres dels quatre estudis disponibles. Tot i això, aquestes millores observades es consideren relativament petites en comparació amb altres broncodilatadors disponibles. Això es podria explicar pel fet que en els estudis es va permetre l'ús de medicació concomitant com tiotropi, ipratropi, corticoides inhalats (CI) o xantines. En aquest sentit, cal destacar que en els estudis la utilització de l'olodaterol en monoteràpia en pacients amb MPOC moderada-greu no concorda amb les directrius de les guies de pràctica clínica que recomanen l'ús d'un LABA en monoteràpia només en pacients amb MPOC lleu-moderada,

amb FEV1  $\geq$  50%, amb símptomes o que presenten  $\leq$  1 d'exacerbació l'any, tot i la utilització a demanda de broncodilatadors d'acció curta. En casos d'MPOC moderada-greu amb FEV baixos i perfil exacerbadors cal utilitzar LAMA + LABA o LABA i/o LAMA + CI. De moment, no està disponible en combinació amb un CI o un LAMA, encara que actualment està en desenvolupament l'associació olodaterol + tiotropi.<sup>2, 5, 6, 9</sup> Tenint en compte això i el fet de no disposar de dades comparatives respecte a altres broncodilatadors de variables centrades en el pacient (exacerbacions o la qualitat de vida) limita el lloc en terapèutica de l'olodaterol en monoteràpia com una alternativa més als LABA i LAMA actualment disponibles.<sup>5, 6</sup>

## Referències bibliogràfiques

1. Fitxa tècnica Striverdi Respirat. Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. [en línia]. [Consulta: 10 de febrer de 2015. Disponible a: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78253/FT\\_78253.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78253/FT_78253.pdf)].
2. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia pulmonar obstructiva crònica en l'atenció primària i comunitària. CatSalut. 2014. [en línia]. [Consulta: 21 de novembre de 2014. Disponible a: [http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/PHF\\_APC/protocols/Malaltia\\_Pulmonar\\_ObstructivaCronica/Pauta\\_MPOC\\_PHFAPC\\_CatSalut\\_2014.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors_professionals/medicaments_farmacia/PHF_APC/protocols/Malaltia_Pulmonar_ObstructivaCronica/Pauta_MPOC_PHFAPC_CatSalut_2014.pdf)].
3. Gibb, A. i Yang, L.P.H. Olodaterol: first global approval. Drugs [en línia]. 2013, vol. 73, núm. 16, p. 1841-6. ISSN 0012-6667. DOI 10.1007/s40265-013-0137-9. [Consulta: 26 de gener de 2015. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24158691>].
4. Anònim. Olodaterol. Australian Prescriber. 2014, vol. 37, núm. 27, p. 214-21.
5. Olodaterol 2.5 microgram solution for inhalation (Striverdi® Respirat®). Scottish Medicines Consortium. NHS-Scotland. 2014. [en línia]. [Consulta: 10 de febrer de 2015. Disponible a: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/974\\_14\\_olodaterol\\_2.5\\_microgram\\_solution\\_for\\_inhalation\\_Striverdi\\_Respirat/olodaterol\\_Striverdi\\_Respirat](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/974_14_olodaterol_2.5_microgram_solution_for_inhalation_Striverdi_Respirat/olodaterol_Striverdi_Respirat)].
6. Chronic obstructive pulmonary disease: olodaterol. Evidence summary:new medicine. NICE. 2015. [en línia]. [Consulta: 10 de febrer de 2015. Disponible a: <http://www.nice.org.uk/advice/esnm54/resources/non-guidance-chronic-obstructive-pulmonary-disease-olodaterol.pdf>].
7. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updater 2014. GOLD. [en línia]. [Consulta: 9 de desembre de 2014. Disponible a: [http://www.goldcopd.com/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2014\\_Oct30.pdf](http://www.goldcopd.com/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Oct30.pdf)].
8. Anònim. Novedades en el tratamiento farmacológico de la EPOC estable. INFAC. 2012, vol. 20, núm. 7.
9. Olodaterol. All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). 2014. [en línia]. [Consulta: 10 de febrer de 2015. Disponible a: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1537>].

## Fluticasona/vilanterol

**Nom comercial:** Relvar Ellipta®.

**Laboratori:** Glaxo Smithkline.

**Acció farmacològica:** combinació d'un agonista beta-2 adrenèrgic amb activitat broncodilatadora i d'un corticoide antiinflamatori.

**Presentacions i indicacions aprovades:**

- **Relvar Ellipta®** 92 µg/22 µg dosi pols. 1 inhalador 30 dosis  
**PVP:** 51,52 €

- Tractament simptomàtic d'adults amb MPOC amb un FEV1 < 70% del normal (postbroncodilatador) i una història clínica d'exacerbacions tot i l'ús d'una teràpia regular broncodilatadora.

- Tractament regular de l'asma en adults i adolescents (≥ 12 anys) en pacients no controlats adequadament amb corticosteroides inhalats i agonistes beta-2 inhalats d'acció curta administrats a demanda.

- **Relvar Ellipta®** 184 µg/22 µg dosi pols. 1 inhalador 30 dosis

**PVP:** 51,52 €

- Tractament regular de l'asma en adults i adolescents (≥ 12 anys) en pacients no controlats adequadament amb corticosteroides inhalats i agonistes beta-2 inhalats d'acció curta administrats a demanda.

**Condicions de dispensació:** R (recepta mèdica); AR (aportació reduïda); T25 (conservar a temperatura inferior a 25°C).

**Grup terapèutic:** R03AK. Combinació d'adrenèrgics i corticosteroides.

**Fons consultades:**

- Bot PLUS 2.0. [en línia]. [Consulta: 9 de desembre 2014. Disponible a: <http://www.portalfarma.com>].

- Catàleg de la prestació farmacèutica electrònica (PFC) del Servei Català de la Salut.

Relvar Ellipta® és un nou medicament formulat com pols seca d'inhalació un cop al dia que conté la combinació d'un CI, el furoat de fluticasona (FF) i un broncodilatador beta-2 de llarga durada, el vilanterol (VL). L'FF és un corticosteroide sintètic amb una potent acció antiinflamatòria, cinc vegades superior que el propionat de fluticasona (PF).<sup>1</sup> Cap dels dos estan disponibles per separat en teràpia inhalada encara que l'FF està comercialitzat també com a esprai nasal per al tractament de la rinitis al·lèrgica.<sup>1,2</sup>

L'associació d'FF/VL s'administra en un dispositiu precarregat multidosi de pols seca (Ellipta®) el qual presenta una resistència al flux d'aire baixa i pot ser emprat per pacients amb flux inspiratori baix (< 50 L/min).<sup>3,4</sup> Hi ha comercialitzades dues presentacions de dosi diferent. La dosi baixa (FF/VL 92 µg/22 µg, dosi precarregada = 100 µg/25 µg) està indicada tant en l'MPOC com en l'asma. D'altra banda, la dosi alta (FF/VL 184 µg/22 µg, dosi precarregada = 200 µg/25 µg) únicament té la indicació aprovada en asma, ja que en l'MPOC no es va observar un benefici addicional respecte a la dosi inferior i s'incrementa el risc de **pneumònia mortal** i d'efectes adversos sistèmics dels corticoides.<sup>5</sup>

## Furoat de fluticasona/vilanterol en MPO

L'FF/VL compta amb un extens programa de desenvolupament clínic que inclou 4 assajos clínics aleatoritzats, de doble cec, en el qual s'ha comparat amb placebo, els monocomponents i propionat fluticasona/salmeterol (PF/SL) en pacients amb MPOC moderada-greu. Aquests estudis han avaluat l'efecte sobre la funció pulmonar i dos dels quals han estudiat la seva eficàcia en el control de les exacerbacions respecte a VL en monoteràpia (vegeu la taula 3).

Els dos primers han avaluat l'efecte d'FF/VL (100-200 µg/25 µg) un cop al dia respecte a cadascun dels components per separat i a placebo durant 24 setmanes en un total de 2.254 pacients (> 40 anys, fumadors i FEV1 ≤ 70%).<sup>6,7</sup> Els resultats d'aquests estudis van mostrar millores en la funció pulmonar, no sempre clínicament rellevants, respecte a FF i placebo, però no respecte a VL (vegeu la taula 3). El tercer estudi, l'únic que ha comparat l'eficàcia d'FF/VL (100 µg/25 µg cada 24 h) respecte a una altra associació (PF/SL 500 µg/50 µg cada 12 h), no va trobar diferències en l'increment de l'FEV1 a les 12 setmanes de tractament.<sup>8</sup>

Finalment, dos assajos clínics han comparat l'impacte de les diferents dosis d'FF/VL (50-100-200 µg/25 µg) sobre les exacerbacions respecte al VL (25 µg) en monoteràpia en un total 3.255 pacients. L'anàlisi conjunta dels resultats d'aquests dos estudis va mostrar la superioritat de les dosis altes d'FF/VL respecte a VL en la reducció de la taxa d'exacerbacions moderades-greus. Les dosis altes també van reduir la necessitat d'administració de corticoides sistèmics i va augmentar el temps fins a l'aparició de la primera exacerbació, tot i que no es van trobar diferències en la incidència d'exacerbacions greus que requereixen ingress hospitalari.<sup>9</sup>

## Furoat de fluticasona/vilanterol en asma

El programa de desenvolupament clínic en asma inclou 3 assajos clínics aleatoritzats, de doble cec, en el qual s'ha comparat amb FF, PF i l'associació FP /SL.

**Taula 3. Principals resultats de furoat de fluticasona 100 µg/vilanterol 25 µg en MPOC**

Estudi	Intervenció	Variables principals	Resultat
Boscia, 2012 <sup>7</sup>	FF/VL 100/25 vs. placebo	FEV1 mitjana	<b>220-236 mL</b> (p < 0,001)
		FEV1 mitjana	<b>173 mL</b> (IC 95% 173 a 224; p < 0,001)
	FF/VL 100/25 vs. placebo	Canvi FEV respecte a basal	<b>115 mL</b> (IC 95% 60 a 169; p < 0,001)
Kerwin, 2013 <sup>6</sup>	FF/VL 100/25 vs. FF100	FEV1 mitjana	<b>120 mL</b> (IC 95% 70 a 170; p < 0,001)
		Canvi FEV1 respecte a basal	<b>82 mL</b> (IC 95% 28 a 136; p < 0,001)
	FF/VL 100/25 vs. VL25	FEV1 mitjana	<b>71 mL</b> (IC 95% 21 a 121)
		Canvi FEV1 respecte a basal	<b>48 mL</b> (IC 95% -6 a 102; p = 0,082)
Agusti, 2014 <sup>8</sup>	FF/VL 100/25 vs. FP /SL 500/50 cada 12 h	Increment FEV1	<b>22 mL</b> (IC 95% 0,018 a 0,063; p = 0,282)
Dransfield, 2013 <sup>9</sup>	FF/VL 100/25 vs. VL25	Incidència anual d'exacerbacions moderades-greus	Ràtio respecte a VL 0,7 (IC 95% 0,6 a 0,8); p < 0,0001

Només es mostren els resultats per a la dosi d'FF/VL 100/25, ja que la de 200/25 no té la indicació aprovada en MPOC.

El primer estudi ha comparat l'administració d'FF/VL (92/22 µg/dia; n = 1.009) amb l'administració d'FF en monoteràpia (92 µg/dia; n = 1.010) en pacients amb asma (≥ 12 anys, asma no controlat amb CI o CI/LABA i ≥ 1 exacerbació greu). Després d'un any de tractament, l'FF/VL va reduir un 20% el risc d'exacerbacions respecte a l'FF en monoteràpia (HR: 0,79; IC 95% 0,64-0,98; p = 0,036). La taxa d'exacerbacions greus per pacient i any també va ser inferior en el grup de la combinació (0,14 enfront de 0,19). Tot i que en termes absoluts les diferències observades van ser petites, l'EMA les ha considerat clínicament rellevants.<sup>10</sup>

La combinació FF/VL (200 µg/25 µg) s'ha comparat també amb les dues sals de fluticasona en monoteràpia (FF 200 µg/24 h i FP 500 µg/12 h) en un total de 587 pacients (> 12 anys) amb asma persistent moderada-greu. Aquest estudi va mostrar la superioritat de l'associació respecte a les sals en monoteràpia en la millora de la funció pulmonar amb unes diferències en l'FEV1 que van oscil·lar entre 193 mL i 210 mL (vegeu la taula 4).<sup>11</sup>

Finalment, en l'únic estudi que ha comparat directament FF/VL (100 µg/25 µg) amb una altra associació (PF/SL 250 µg/50 µg) en 806 pacients ≥ 12 anys sense control de l'asma tot i en tractament amb un CI (dosi mitjana FP 250 µg/12 h o equivalent). A les 24 setmanes de tractament no es van trobar diferències entre ambdues associacions en l'FEV1 (diferència -37 mL, IC 95% -88 a 15; p = 0,162) ni tampoc en el control de l'asma ni en les exacerbacions.<sup>12</sup>

Els efectes adversos esperables de la combinació d'un CI i un LABA inclouen alteracions òssies (disminució de la densitat mineral òssia i fractures), efectes en l'eix hipotalàmic-pituitari-adrenal (supressió adrenal), efectes orofaringis locals, pneumònia, afectacions oculars com glaucoma o cataractes, deguts als efectes del CI, i efectes cardíacs (alteracions de la freqüència i del ritme i isquèmia miocardiàca), alteracions metabòliques (hipopotassèmia, hiperglucèmia), efectes neurològics com tremolor, deguts als LABA.<sup>4, 13</sup>

**Taula 4. Resultats de l'estudi on s'ha comparat FF/VL respecte de les dues sals de fluticasona en monoteràpia**

Estudi	Intervenció	Variables principals	
		FEV1 vall (IC 95%)	mitjana FEV1 24 h (IC 95%)
O'Byrne <sup>11</sup>	FF/VL (200 µg/25 µg; dia) enfront d'FF (200 µg/dia)	193 (108-277)	136 (1-270)
	FF/VL (200 µg; 25 µg dia) enfront FP (500 µg/12 h)	193 (127-294)	206 (73-339)

IC: interval de confiança; FF: furoat de fluticasona; FP: fluticasona propionat; FEV1 vall: volum d'expiració forçat en un minut; mitjana FEV1 24 h: mitjana de volum d'expiració forçat en un minut postdosi durant 24 hores.

Els efectes adversos més freqüentment notificats als assajos clínics han estat el mal de cap, la nasofaringitis i les infeccions del tracte respiratori superior.(4)(13) (14) S'ha observat també un increment en pneumònies, algunes de les quals mortals, i per aquest motiu l'EMA ha demanat iniciar el seguiment dels casos de pneumònia com a part del pla de gestió de riscos.

Cal precaució davant l'administració d'FF/VL en pacients amb malaltia cardiovascular greu atès l'increment de risc d'arítmies, insuficiència hepàtica greu, tuberculosi pulmonar, infeccions còniques o no tractades i diabetis.<sup>5</sup>

Atès que aquests dos principis actius presenten un extens metabolisme hepàtic via l'enzim CIP3A4, és recomana precaució amb l'administració conjunta amb altres medicaments inhibidors d'aquest enzim com el ritonavir.<sup>4, 13</sup>

L'FF/VL és la quarta associació que es comercialitza d'un CI amb un LABA, però és la primera d'una administració única diària. En l'MPOC la combinació d'FF/VL ha mostrat millorar modestament la funció pulmonar respecte a placebo i els seus components en monoteràpia, però no respecte a la combinació d'FP/SL. En comparació amb VL en monoteràpia, la combinació ha mostrat lleugeres reduccions en la incidència d'exacerbacions moderades-greus, però no en aquelles que van requerir ingrés hospitalari. En l'asma també ha mostrat millores en la funció pulmonar i en la reducció de les exacerbacions en comparació amb l'administració d'FF en monoteràpia, però no s'han trobat diferències quan s'ha comparat la combinació de propionat d'FP/SL.

Ni l'FF ni el VL estan disponibles en inhaladors en monoteràpia, per tant, els pacients amb MPOC en tractament amb un LABA de base que requerissin un tractament combinat amb CI/LABA, l'ús d'FF/VL requerirà un canvi de LABA i de tipus d'inhalador. D'altra banda, en el tractament de l'asma podria limitar la reducció de les dosis de CI quan el control és estable.<sup>4, 13</sup>

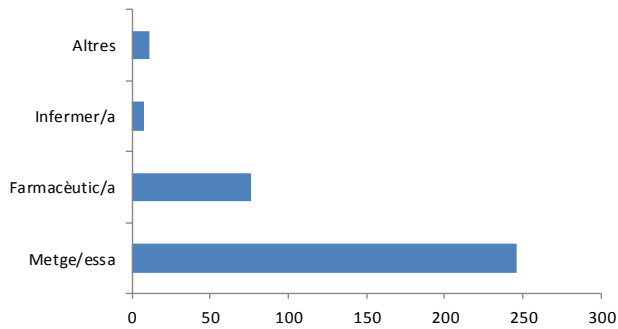
Tenint en compte tot això, no sembla que l'associació FF/VL aportï grans avantatges respecte a les alternatives disponibles, tot i que l'administració única diària pot ser d'utilitat i preferència en alguns pacients.

## Referències bibliogràfiques

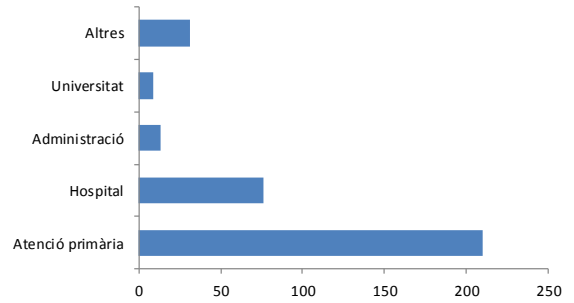
1. Relvar Ellipta. Fluticasone furoate, Vilanterol. EMA Assessment report. 2013. [en línia]. [Consulta: 9 de desembre de 2014. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002673/WC500157635.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002673/WC500157635.pdf)].
2. Bot PLUS 2.0. [en línia]. [Consulta: 9 de desembre de 2014. Disponible a: <http://www.portalfarma.com/inicio/botplus20/Paginas/Bot-PLUS-2-0.aspx>].
3. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia pulmonar obstructiva crònica en l'atenció primària i comunitària. CatSalut. 2014. [en línia]. [Consulta: 21 de novembre de 2014. Disponible a: [http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/PHF\\_APC/protocols/Malaltia\\_Pulmonar\\_ObstructivaCronica/Pauta\\_MPOC\\_PHFAPC\\_CatSalut\\_2014.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors_professionals/medicaments_farmacia/PHF_APC/protocols/Malaltia_Pulmonar_ObstructivaCronica/Pauta_MPOC_PHFAPC_CatSalut_2014.pdf)].
4. ▼ Relvar Ellipta for COPD. Drug and therapeutics bulletin. 2014, vol. 52, núm. 6, p. 66-9. ISSN 1755-5248. DOI 10.1136/dtb.2014.6.0258.
5. Fitxa tècnica Relvar Ellipta, Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. [en línia]. [Consulta: 9 de desembre de 2014. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002673/WC500157633.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002673/WC500157633.pdf)].
6. Kerwin, E.M. et al. A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 µg; 100/25 µg) on lung function in COPD. *Respiratory medicine*. 2013, vol. 107, núm. 4, p. 560-9. ISSN 1532-3064. DOI 10.1016/j.rmed.2012.12.014.
7. Martínez, F.J. et al. Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 µg) improves lung function in COPD: a randomised trial. *Respiratory medicine*. 2013, vol. 107, núm. 4, p. 550-9. ISSN 1532-3064. DOI 10.1016/j.rmed.2012.12.016.
8. Agustí, A. et al. A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD. *The European respiratory journal*. 2014, vol. 43, núm. 3, p. 763-72. ISSN 1399-3003. DOI 10.1183/09031936.00054213.
9. Dransfield, M.T. et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2013, vol. 1, núm. 3, p. 210-23. ISSN 2213-2600. DOI 10.1016/S2213-2600(13)70040-7.
10. Bateman, E.D. et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. *Thorax*. 2014, vol. 69, núm. 4, p. 312-9. ISSN 1468-3296. DOI 10.1136/thoraxjnl-2013-203600.
11. O'Byrne, P.M. et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. *The European respiratory journal*. 2014, vol. 43, núm. 3, p. 773-82. ISSN 1399-3003. DOI 10.1183/09031936.00064513.
12. Woodcock, A. 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, vol. 144, núm. 4, p. 1222-9. ISSN 1931-3543. DOI 10.1378/chest.13-0178.
13. ▼ Relvar Ellipta for asthma. Drug and therapeutics bulletin. 2014, vol. 52, núm. 8, p. 93-6. ISSN 1755-5248. DOI 10.1136/dtb.2014.8.0273.
14. Fluticasone furoate with vilanterol. *Australian Prescriber*. Desembre 2014. [en línia]. [Consulta: 9 de desembre de 2014. Disponible a: <http://www.austliianprescriber.com/online-article/65.pdf>].
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [en línia]. [Consulta: 21 de novembre de 2014. Disponible a: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2014\\_Jan23.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jan23.pdf)].
16. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION. 2014. [en línia]. [Consulta: 9 de desembre de 2014. Disponible a: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2014\\_Aug12.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf)].

## RESULTATS DE L'ENQUESTA

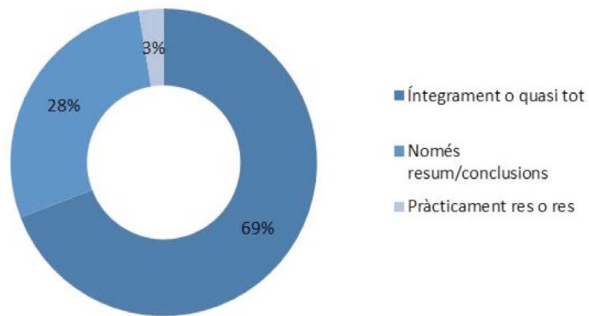
### Perfil professional



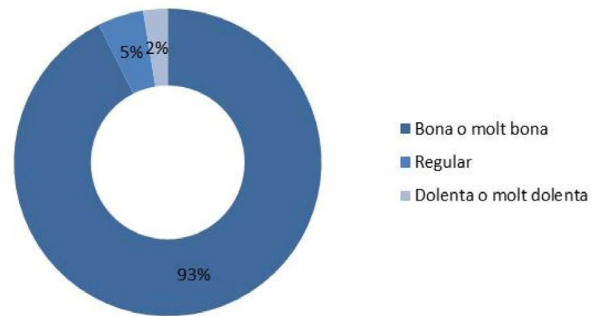
### Àmbit de treball



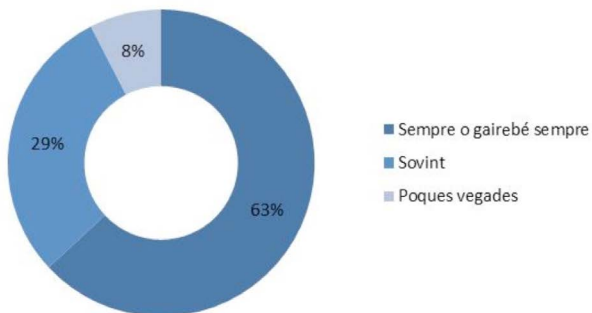
El 69% dels enquestats llegeix íntegrament o quasi tot el *Butlletí*:



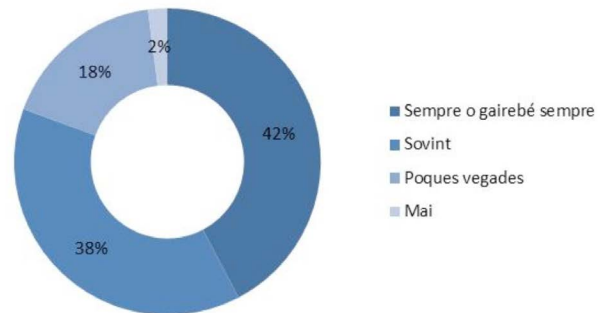
Un 93% considera que la selecció de temes és bona o molt bona:



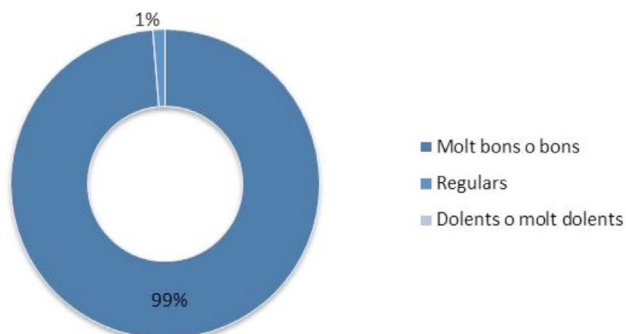
El 63% creu que el BIT és sempre o gairebé sempre una eina d'utilitat en la pràctica clínica diària:



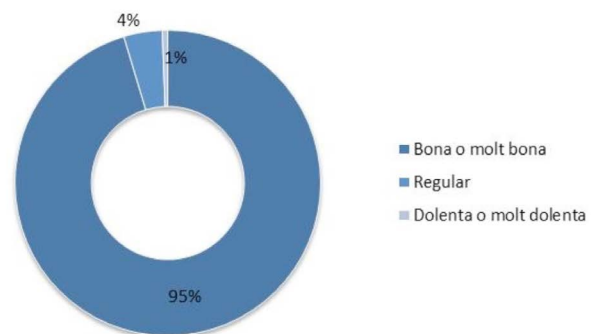
Per al 42% dels enquestats el BIT és sempre o gairebé sempre una font de consulta en medicaments i farmacoteràpia:



El 83% considera que el disseny i el format del BIT són bons o molt bons:



Per al 95% dels enquestats la valoració global del BIT és bona o molt bona:





## Resultats de l'enquesta

L'enquesta es va realitzar el desembre de 2014 a través d'un formulari en línia que es va enviar per correu electrònic als subscriptors del BIT. Les 344 respostes es van recollir entre el 22 de desembre de 2014 i el 12 de gener de 2015. Des del Comitè Editorial volem agrair-vos la vostra participació.

El resultat de l'enquesta mostren que els lectors del BIT són principalment metges i metgesses, que desenvolupen la seva activitat professional a l'atenció primària i que l'opinió del BIT és positiva, ja que un 95% considera que la valoració global que en tenen és bona/molt bona.

Tot i això, s'han rebut algunes propostes i suggeriments que ens han fet reflexionar sobre una sèrie d'aspectes de la publicació que es podrien millorar i que hem transformat en les següents propostes de futur que preveuen la millora dels aspectes següents:

**Cerca dels butlletins:** s'implementarà al web un cercador específic que permeti buscar per paraules clau i no només per títol.

**Documents més pràctics:** tenim la voluntat de fer publicacions més pràctiques que serveixen de base per a la presa de decisions i que responguin a problemes o dubtes als quals els professionals s'enfronten en el dia a dia.

**Contacte amb els lectors:** s'ha habilitat una bústia en la qual es poden enviar suggeriments o comentaris a través de l'adreça electrònica següent: [infomedicaments@catsalut.cat](mailto:infomedicaments@catsalut.cat)

**Propostes de temes per part dels lectors:** la CIT valorarà les propostes de temes que ens feu arribar en la selecció de temes per a l'any 2016. Algunes de les propostes que hem rebut a través de l'enquesta han estat incorporades i es publicaran al llarg d'aquest any, les quals són el maneig del dolor crònic, la retirada de medicaments i les fonts d'informació de medicaments de referència.

Data de redacció: **Febrer 2015**

En el proper número: **Profilaxi antiretroviral postexposició al VIH**

**Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.**

**Direcció:** Francesc Brosa Llinares

**Subdirecció:** Antoni Gilabert i Perramon

**Coordinació editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comitè científic:** Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madríguez, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Ramon Mora, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

**Secretaria Tècnica:** Rosa Rebordosa Masip

**Support tècnic:** CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

**El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

