

NOVEDADES TERAPÉUTICAS

Laia Robert y Laura Diego

Centro de Información de Medicamentos de Cataluña (CedimCat)

Introducción

El Boletín de Información Terapéutica de Novedades Terapéuticas ha seleccionado en esta ocasión tres medicamentos: el **nalmefeno**, el **olodaterol** y la combinación **fluticasona/vilanterol**.

El **nalmefeno** es el primer medicamento indicado (junto con soporte psicosocial) para la reducción del consumo de alcohol en pacientes que no mantienen abstinencia, el cual ha generado una cierta expectativa entre el público y los medios de comunicación. Por otro lado, en los últimos años se han comercializado varios medicamentos nuevos para el manejo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En este número se revisan las dos últimas incorporaciones al arsenal terapéutico: el **olodaterol** y la combinación **fluticasona/vilanterol**, esta última también aprobada para el tratamiento del asma. Todo indica que en un futuro inmediato continuaran apareciendo nuevos medicamentos en esta área terapéutica, ya que actualmente hay varios en las fases finales de desarrollo o en evaluación por parte de las agencias reguladoras, así como nuevas asociaciones de, incluso, tres principios activos.

Nalmefeno

Nombre comercial: Selincro®.

Laboratorio: Lundbeck España.

Acción farmacológica: antialcoholismo. Derivado opiáceo relacionado estructuralmente con la naltrexona y la naloxona, que se comporta como un modulador de los receptores opiáceos, con actividad antagonista de receptores mu y delta y agonista parcial de receptores kappa.

Presentaciones: Selincro® 18 mg 14 comprimidos recubiertos.

PVP: 65,57 €

Indicaciones aprobadas: reducción del consumo de alcohol en pacientes adultos con dependencia de alcohol que presentan un nivel de consumo de alcohol de alto riesgo sin síntomas de abstinencia físicos y que no requieren una desintoxicación inmediata. Solo debe prescribirse conjuntamente con apoyo psicosocial mantenido dirigido a incrementar la adherencia al tratamiento y a reducir el consumo de alcohol.

Condiciones de dispensación: R (receta médica); CPD (visado de inspección).

Condiciones de financiación: pacientes incluidos en programas oficiales de minimización de riesgos y deshabitación alcohólica o drogodependencias, según criterio de la autoridad sanitaria de cada comunidad autónoma.

Grupo terapéutico: N07BB. Fármacos usados en dependencia alcohólica.

Fuentes consultadas:

- Bot PLUS 2.0 [en línea]. [Consulta: 9 de diciembre del 2014. Disponible en <http://www.portalfarma.com>].
- Catálogo de la prestación farmacéutica electrónica (PCF) del Servei Català de la Salut.

El alcoholismo es un problema de salud pública que comporta una gran morbimortalidad. A pesar de que el consumo de alcohol ha disminuido desde los años 70, la OMS estima que en el Estado español el consumo sigue estando por encima de la media europea y que los trastornos derivados del consumo de alcohol afectan alrededor del 2,3% de los hombres y del 0,4% de las mujeres de edad superior a los 15 años¹. Aunque se dispone de varios medicamentos indicados para el mantenimiento de la abstinencia al alcohol; el nalmefeno (Selincro®) es el primer medicamento que se comercializa para reducir el consumo de alcohol en personas que no mantienen la abstinencia.

El nalmefeno no es una molécula nueva, es antagonista μ y δ opioide que se había usado en algunos países vía parental en el tratamiento de las sobredosis de opioides. Su mecanismo de acción en la reducción del consumo de alcohol no es del todo claro, pero parece que actúa sobre el sistema corticomesolímbico inhibiendo la liberación de dopamina y, por lo tanto, los efectos de refuerzo del consumo.²

El nalmefeno se ha autorizado con un abordaje conjunto de terapia psicosocial motivacional para

mejorar la adherencia y solo en aquellos pacientes con dependencia al alcohol con consumo de alto riesgo, pero que no requieren desintoxicación inmediata. En el Estado español, el nalmefeno está solo financiado para los pacientes incluidos en programas oficiales de minimización de riesgos y deshabituación alcohólica o drogodependencias, según criterio de la autoridad sanitaria de cada comunidad autónoma. A primera vista, hay que evaluar el estado clínico del paciente, la dependencia, el consumo de alcohol declarado **ysolo se debería iniciar el tratamiento farmacológico con nalmefeno en aquellos pacientes que dos semanas después de la evaluación inicial continúan siendo consumidores de alto riesgo (definido como un consumo de alcohol diario >40 mg en hombres y >20 mg en mujeres).** En caso de iniciar el tratamiento, se recomienda una única dosis de 18 mg (oral) en aquellos días que se prevea un riesgo elevado de consumo, preferiblemente 1-2 horas antes, aunque también se puede tomar una vez se ha empezado a beber. No se recomienda usar nalmefeno en los pacientes en tratamiento con opioides o con historia de adicción al los opioides ni tampoco en aquellos con insuficiencia renal o hepática grave.³

La autorización del nalmefeno se basa fundamentalmente en los resultados de dos ensayos clínicos (ESENSE 1 y ESENSE 2) aleatorizados, doble ciego y de diseño muy similar donde se comparó durante 6 meses el nalmefeno 18 mg con placebo en un total de 1.322 pacientes con un consumo excesivo de alcohol.^{4,5} Todos los pacientes recibieron simultáneamente apoyo psicosocial y ellos mismos registraban los datos del día que tomaban el medicamento. Los resultados de los estudios mostraron una eficacia modesta del nalmefeno y estos no fueron siempre consistentes. El número de días/mes de consumo excesivo se redujo significativamente en ambos estudios en comparación con placebo, mientras que la reducción del consumo total diario solo fue significativa en uno de los dos estudios (ver tabla 1). En la interpretación de estos resultados hay que tener en cuenta, además, que un 18% y 33% en el ESENSE 1 y 2, respectivamente,

redujeron considerablemente el consumo de alcohol en las dos primeras semanas del estudio, antes de haber iniciado el tratamiento⁶. Por este motivo, la EMA decidió realizar un análisis de subgrupo⁷, muy controvertida,^{8,9} solo en los pacientes que después de las dos semanas iniciales continuaban con consumo de alto o muy alto riesgo. Este subgrupo suponía un 58 y 46% de la población inicial de los estudios ESENSE 1 y 2, respectivamente. Aunque el análisis de subgrupo seleccionaba a los pacientes con una mejor respuesta, la reducción del consumo continuó siendo muy modesta (ver los resultados en la tabla 1).⁷ Así mismo, al final del estudio, los pacientes continuaron bebiendo abundantemente, como mínimo, una semana por mes de media.¹⁰

A pesar de que el nalmefeno parece un medicamento relativamente bien tolerado¹¹, la tasa de abandono en ambos estudios fue muy elevada (50% en frente del 32% en el ESENSE 1 y 30% en frente del 28% en el ESENSE 2, en los grupos de nalmefeno y placebo, respectivamente) hecho que dificulta extraer conclusiones definitivas.⁶ En el análisis conjunto de los resultados, los abandonos de los estudios por efectos adversos fueron un 11% vs. un 3,8% con placebo. El 75% de los pacientes en el grupo de nalmefeno (vs. 63% con placebo) notificaron reacciones adversas y las más habituales son: mareo (16%), náuseas (18%), insomnio (13%) y trastorno del sueño (29%). Estos efectos se presentaron con una frecuencia 3-4 veces superior que con placebo y se observaron principalmente durante el primer mes, aunque después se redujeron progresivamente. Otros efectos adversos graves, pero con menor incidencia, fueron confusión, alucinaciones y disociación.¹⁰

A pesar de que la abstinencia continua siendo el objetivo de la deshabituación alcohólica y disponemos de diferentes tratamientos farmacológicos como el acamprosato, la naltrexona o el disulfiram, para mantenerla. El nalmefeno es el primer medicamento que se autoriza para reducir el consumo de alcohol en pacientes con consumo de alto riesgo. La reducción del consumo de alcohol es una nueva estrategia centrada en la reducción del daño derivado del

Tabla 1. Principales resultados de eficacia de los estudios ESENSE 1 y ESENSE 2

Estudio	Intervención	Variables principales	Diferencia (IC 95 %; valor p)
ESENSE 1 ⁴	Nalmefeno 18 mg vs. placebo + terapia psicosocial	Días/mes de consumo excesivo Consumo total de alcohol (g/día)	-2,3 (-3,8 a -0,8; p = 0,002) -11,0 (-16,8 a -5,1; p = 0,0003)
ESENSE 2 ⁵	Nalmefeno 18 mg vs. placebo + terapia psicosocial	Días/mes de consumo excesivo Consumo total de alcohol (g/día)	-1,7 (-3,1 a -0,4; p = 0,012) -4,9 (-10,6 a 0,7; p = 0,088)
Análisis subgrupo ⁷ Pacientes estudios ESENSE 1y 2 con consumo de alto y muy alto riesgo	Nalmefeno 18 mg vs. placebo + terapia psicosocial	Días/mes de consumo excesivo Consumo total de alcohol (g/día)	- 3,2 (-4,8 a -1,6; p < 0,0001) -14,3 (-20,8 a -7,8; p < 0,0001)

consumo excesivo, pero de la cual aún hay incertezas. Los estudios del nalmefeno, los cuales presentan algunos problemas metodológicos, mostraron una eficacia modesta respecto a placebo en la reducción del consumo de alcohol en pacientes de alto riesgo. Teniendo en cuenta que además entre 18-33% de los pacientes redujeron considerablemente el consumo de alcohol durante las dos primeras semanas (cuando estaban en terapia psicosocial, pero sin haber iniciado el tratamiento) y la elevada tasa de abandono (30%-50%), de momento es difícil conocer con exactitud la magnitud del beneficio de este medicamento y qué papel podría tener en la terapéutica.

Referencias bibliográficas

1. WHO. Global status report on alcohol and health [Internet]. 2014 [Consulta: 9 de de1. WHO. Global status report on alcohol and health [Internet]. 2014 [Consulta: 9 de diciembre del 2014. Disponible en: 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 febrero de 2015. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002583/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 febrero de 2015. Disponible en: 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, Sorensen 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

Nombre comercial: Striverdi Respimat®.

Laboratorio: Boehringer Ingelheim España.

Acción farmacológica: agonista beta-2 adrenérgico.

Presentaciones: Striverdi Respimat® 2,5 µg/pulsaciones aerosol 60 pulsaciones.

PVP: 41,68 €

Indicaciones aprobadas: tratamiento broncodilatador de mantenimiento en pacientes con EPOC.

Condiciones de dispensación: R (receta médica).

Grupo terapéutico: R03AC antiastmáticos: agonistas beta-2 adrenérgicos.

Fuentes consultadas:

- Bot PLUS 2.0 [en línea]. [Consulta: 9 de diciembre del 2014. Disponible en <http://www.portalfarma.com>].
- Catálogo de la prestación farmacéutica electrónica (PCF) del Servei Català de la Salut.

El olodaterol es el segundo LABA (siglas en inglés de los agonistas beta-2 adrenérgicos de larga duración) de administración única diaria que se ha comercializado para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC. No está aprobado para el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la EPOC ni para el asma. La dosis indicada es de 5 µg administrados en dos pulsaciones mediante el inhalador Respimat®, una vez al día, siempre a la misma hora. Respimat® es un inhalador de niebla fina con una resistencia al flujo de aire baja y que requiere un flujo inspiratorio bajo. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, aunque la experiencia de uso es limitada en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática grave.^{1,2}

La evidencia clínica del olodaterol proviene de cuatro ensayos clínicos a doble ciego, comparativos con placebo, de 12-24 semanas de duración realizados en pacientes ≥ 40 años con EPOC moderada grave.³⁻⁶ En tres de los cuatro estudios, el olodaterol fue significativamente superior a placebo en la mejora de la función pulmonar (FEV1 y el área bajo la curva del FEV1) cuando se midieron a través de estas dos variables. Dos de estos cuatro estudios incluyeron también un grupo de tratamiento con formoterol y no observaron diferencias significativas entre los dos tratamientos (ver tabla 2).

En dos de los estudios se incluyó como variable principal el índice de disnea transicional de Mahler (TDI de las siglas en inglés), un instrumento validado que mide la disnea en tres puntos: la incapacidad funcional, la magnitud de la tarea y del esfuerzo. A las 24 semanas, ni el tratamiento con olodaterol respecto a placebo (diferencia = 0,3; p=0,17) ni respecto a formoterol (diferencia = 0,2; p= 0,37) se asoció a mejoras en el TDI. Aún así, un análisis posterior, donde se tuvieron en cuenta los abandonos de uno de los estudios, sí que mostró diferencias significativas entre el olodaterol y placebo (0,5; p=0,03). Hay que tener en cuenta, pero, que se considera la diferencia clínica relevante cuando es ≥ 1.^{5,6}

En relación a la seguridad, el perfil de efectos adversos esperable del olodaterol es similar a los efectos de clase asociados al uso de los agonistas beta-2 adrenérgicos como la taquicardia, arritmias, palpitaciones, isquemia miocárdica, hipopotasemia o hipertensión arterial. En los estudios realizados, los efectos adversos más frecuentemente notificados asociados al olodaterol son de carácter leve-moderado y han sido: nasofaringitis, mareos, erupción cutánea, infecciones del trato respiratorio superior, hipertensión y artralgia.^{1,5,6}

Los efectos adversos graves notificados con olodaterol han sido las exacerbaciones de la EPOC (5,8%) y la neumonía (1,8%).⁵ Al igual que todos los agonistas beta-2 adrenérgicos es necesaria la precaución cuando se administra en pacientes con enfermedades cardiovasculares, especialmente en

Tabla 2. Estudios para el registro del olodaterol

Estudios/ intervenciones	Variables principales					
	FEV1			FEV1 AUC (0-3 h)		
	Cambio	Diferencia olodaterol placebo	Diferencia formoterol placebo	Cambio	Diferencia olodaterol placebo	Diferencia formoterol placebo
Estudio 1222.11; semana 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)	--	--
Estudio 1222.12; semana 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)	--	--
Estudio 1222.13; semana 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
Estudio 1222.14; semana 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 estándar.

FEV1: definido como la media del volumen espiratorio máximo en un segundo obtenido una hora antes de la medicación diaria y 10 minutos antes de administrar la medicación del estudio.

FEV1 AUC (0-3 h): área bajo la curva de 0 a 3 horas post-dosis.

pacientes con enfermedad coronaria isquémica, descompensación cardiaca grave, arritmias, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, hipertensión, aneurisma y en pacientes con prolongación del intervalo QT¹. En relación con las interacciones el uso de olodaterol con diuréticos no ahorradores de potasio puede exacerbar la hipopotasemia y provocar cambios en el electrocardiograma. También el uso concomitante con inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), antidepresivos tricíclicos, o otros fármacos que prolonguen el intervalo QT puede dar lugar a efectos cardiovasculares aditivos.¹

Los broncodilatadores inhalados de acción larga son la base del tratamiento farmacológico de la EPOC, ya que permiten un buen control de los síntomas y mejoran la calidad de vida y la función pulmonar.^{7,8,2} El olodaterol ha mostrado mejoras en la función pulmonar respecto a placebo en tres de los cuatro estudios disponibles. No obstante, estas mejoras observadas se consideran relativamente pequeñas

en comparación con otros broncodilatadores disponibles. Esto se podría explicar por el hecho que en los estudios se permitió el uso de medicación concomitante como tiotropio, ipratropio, corticoides inhalados (CI) o xantinas. En este sentido, cabe destacar que en los estudios la utilización del olodaterol en monoterapia en pacientes EPOC moderada-grave no concuerda con las directrices de las guías de práctica clínica que recomiendan el uso de una LABA en monoterapia solo en pacientes con EPOC leve-moderada, con FEV1 ≥ 50%, con síntomas o que presenten ≤ 1 de exacerbación al año, pese a la utilización a demanda de broncodilatadores de acción corta. En casos de EPOC moderada-grave con FEV bajos y perfil exacerbadores hay que usar LAMA+LABA o LABA y/o LAMA + CI. De momento, no está disponible en combinación con un CI o un LAMA, aunque actualmente está en desarrollo la asociación olodaterol + tiotropio.^{2, 5, 6, 9} Teniendo en cuenta esto y el hecho de no disponer de datos comparativos respecto a otros broncodilatadores de

variables centradas en el paciente (exacerbaciones o la calidad de vida) limita el lugar en terapéutica del olodaterol en monoterapia como una alternativa más a los LABA y LAMA actualmente disponibles.^{5,6}

Referencias bibliográficas

1. Ficha técnica Striverdi Respimat. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [En línea]. [Consulta: 10 de febrero del 2015. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78253/FT_78253.pdf].
2. Pautas para la armonización del tratamiento farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la atención primaria y comunitaria. CatSalut. 2014. [en línea]. [Consulta: 21 de noviembre de 2014. Disponible en: 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 línea]. 2013, vol. 73, núm. 16, p. 1841-6. ISSN 0012-6667. DOI 10.1007/s40265-013-0137-9. [Consulta: 26 de enero de 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24158691>].
4. Anónimo. Olodaterol. *Australian Prescriber*. 2014, vol. 37, núm. 27, p. 214-21].
5. Olodaterol 2.5 microgram solution for inhalation (Striverdi® Respimat®). Scottish Medicines Consortium. NHS-Scotland. 2014. [en línea]. [Consulta: 10 de febrero de 2015. Disponible en: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/974_14_olodaterol_2.5_microgram_solution_for_inhalation_Striverdi_Respimat/olodaterol_Striverdi_Respimat].
6. Chronic obstructive pulmonary disease: olodaterol. Evidence summary:new medicine. NICE. 2015. [en línea]. [Consulta: 10 de febrero de 2015. Disponible en: <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 línea]. [Consulta: 9 de diciembre de 2014. Disponible en: http://www.goldcopd.com/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Oct30.pdf].
8. Anónimo. 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 línea]. [Consulta: 10 de febrero de 2015. Disponible en: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1537>].

Fluticasona/vilanterol

Nombre comercial: Relvar Ellipta®.

Laboratorio: Glaxo Smithkline.

Acción farmacológica: combinación de un agonista beta-2 adrenérgico con actividad broncodilatadora y un corticoide antiinflamatorio.

Presentaciones e indicaciones aprobadas:

- **Relvar Ellipta®** 92 µg/22 µg dosis polvo. 1 inhalador 30 dosis.
PVP: 51,52 €
- Tratamiento sintomático en adultos con EPOC con un FEV1 < 70% del normal (post-broncodilatador) y una historia clínica de exacerbaciones a pesar del uso de una terapia regular broncodilatadora.
- Tratamiento regular del asma en adultos y adolescentes (≥ 12 años) en pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas beta-2 inhalados de acción corta administrados a demanda.
- **Relvar Ellipta®** 184 µg/22 µg dosis polvo. 1 inhalador 30 dosis.
PVP: 51,52 €
- Tratamiento regular del asma en adultos y adolescentes (≥ 12 años) en pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas beta-2 inhalados de acción corta administrados a demanda.

Condiciones de dispensación: R (receta médica); AR (aportación reducida); T25 (conservar a temperatura inferior a 25°C)

Grupo terapéutico: R03AK. Combinación de adrenérgicos y corticosteroides.

Fuentes consultadas:

- Bot PLUS 2.0 [en línea]. [Consulta: 9 de diciembre del 2014. Disponible en <http://www.portalfarma.com>].
- Catálogo de la prestación farmacéutica electrónica (PCF) del Servei Català de la Salut.

Relvar Ellipta® es un nuevo medicamento formulado como polvo seco de inhalación una vez al día que contiene la combinación de un CI, el furoato de fluticasona (FF) y un broncodilatador beta-2 de larga duración, el vilanterol (VL). El FF es un corticosteroide sintético con una potente acción antiinflamatoria, cinco veces superior al propionato de fluticasona (PF).¹ Ninguno de los dos está disponible por separado en terapia inhalada aunque el FF está comercializado también como spray nasal para el tratamiento de la rinitis alérgica.^{1,2}

La asociación de FF/VL se administra en un dispositivo precargado multidosis de polvo seco (Ellipta®) el cual presenta una resistencia al flujo de aire baja y puede ser usado por pacientes con flujo respiratorio bajo (< 50 L/min).^{3,4} Hay comercializadas dos presentaciones de dosis diferente. La dosis baja (FF/VL 92 µg/22 µg, dosis precargada = 100 µg/25 µg) está indicada tanto para la EPOC como para el asma. Por otro lado, la dosis alta (FF/VL 184 µg/22 µg, dosis precargada = 200 µg/25 µg) únicamente tiene la indicación aprobada para el asma, ya que en la EPOC no se observó un beneficio adicional respecto a la dosis inferior y se incrementa el riesgo de neumonía mortal y de efectos adversos sistémicos de los corticoides.⁵

Furoato de fluticasona/vilanterol en EPO

El FF/VL cuenta con un extenso programa de desarrollo clínico que incluye 4 ensayos clínicos aleatorios, de doble ciego, en el cual se ha comparado con placebo, los mono-componentes y propionato de fluticasona/salmeterol (PF/SL) en pacientes con EPOC moderada-grave. Estos estudios han evaluado el efecto sobre la función pulmonar y dos de los cuales han estudiado su eficacia en el control de las exacerbaciones respecto a VL en monoterapia (ver la tabla 3).

Los dos primeros han evaluado el efecto de FF/VL (100-200 µg/25 µg) una vez al día respecto a cada uno de los componentes por separado y a placebo durante 24 semanas en un total de 2.254 pacientes (>40 años, fumadores y FEV1 ≤ 70%).⁶ Los resultados de este estudio mostraron mejoría en la función pulmonar, no siempre clínicamente relevante, respecto a FF y placebo, pero no respecto a VL (ver la tabla 3). El tercer estudio, el único que ha comparado la eficacia de FF/VL (100 µg/25 µg cada 24 h) respecto a otra asociación (PF/SL 500 µg/50 µg cada 12 h), no encontró diferencias en el incremento del FEV1 a las 12 semanas de tratamiento.⁸

Finalmente, dos ensayos clínicos han comparado el impacto de las diferentes dosis de FF/VL (50-100-200 µg/25 µg) sobre las exacerbaciones respecto al VL (25 µg) en monoterapia en un total de 3.255 pacientes. El análisis conjunto de los resultados de estos dos estudios mostró la superioridad de las

Tabla 3. Principales resultados de furoato de fluticasona 100 µg/vilanterol 25 µg en EPOC

Estudio	Intervención	VARIABLES PRINCIPALES	Resultado
Boscia, 2012 ⁷	FF/VL 100/25 vs. placebo	FEV1 mitjana	220-236 mL (p < 0,001)
Kerwin, 2013 ⁶	FF/VL 100/25 vs. placebo	FEV1 media Cambio FEV1 respecto a basal	173 mL (IC 95% 173 a 224; p < 0,001) 115 mL (IC 95% 60 a 169; p < 0,001)
	FF/VL 100/25 vs. FF100	FEV1 media Cambio FEV1 respecto a basal	120 mL (IC 95% 70 a 170; p < 0,001) 82 mL (IC 95% 28 a 136; p < 0,001)
Agusti, 2014 ⁸	FF/VL 100/25 vs. VL25	FEV1 media Cambio FEV1 respecto a basal	71 mL (IC 95% 21 a 121) 48 mL (IC 95% -6 a 102; p = 0,082)
	FF/VL 100/25 vs. FP /SL 500/50 cada 12 h	Incremento FEV1	22 mL (IC 95% 0,018 a 0,063; p = 0,282)
Dransfield, 2013 ⁹	FF/VL 100/25 vs. VL25	Incidencia anual de exacerbaciones moderadas-graves	Ratio respecto a VL 0,7 (IC 95% 0,6 a 0,8); p < 0,0001

Sólo se muestran los resultados para la dosis de FF/VL 100/25, ya que la de 200/25 no tiene la indicación aprobada en EPOC.

dosis altas de FF/VL respecto a VL en la reducción de la tasa de exacerbaciones moderadas-graves. Las dosis altas también redujeron la necesidad de administración de corticoides sistémicos y aumentó el tiempo hasta la aparición de la primera exacerbación, aunque no se encontraron diferencias en la incidencia de exacerbaciones graves que requieren ingreso hospitalario.⁹

Solo se muestran los resultados para la dosis de FF/VL 100/25, ya que la de 200/25 no tiene la indicación aprobada en la EPOC

Furoato de fluticasona/Vilanterol en asma

El programa de desarrollo clínico en asma incluye 3 ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego, en el cual se han comparado con FF, PF y la asociación FP/SL.

El primer estudio ha comparado la administración de FF/VL (92/22 µg/día; n = 1.009) con la administración de FF en monoterapia (92 µg/día; n = 1.010) en pacientes con asma (≥ 12 años, asma no controlado

con CI o CI/LABA y ≥ 1 exacerbación grave). Después de un año de tratamiento, el FF/VL redujo un 20% el riesgo de exacerbaciones respecto al FF en monoterapia (HR: 0,79; IC 95% 0,64-0,98; p = 0,036). La tasa de exacerbaciones graves por paciente y año fue también inferior en el grupo de la combinación (0,14 respecto a 0,19). Aunque en términos absolutos las diferencias observadas fueron pequeñas, la EMA las ha considerado clínicamente relevantes.¹⁰

La combinación FF/VL (200 µg/25 µg) se ha comparado también con las dos sales de fluticasona en monoterapia (FF 200 µg/24 h y FP 500 µg/12 h) en un total de 587 pacientes (>12 años) con asma persistente moderada-grave. Este estudio mostró la superioridad de la asociación respecto a las sales en monoterapia en la mejora de la función pulmonar con unas diferencias en el FEV1 que oscilaron entre 193 mL y 210 mL (ver tabla 4).¹¹

Finalmente, en el único estudio que ha comparado directamente FF/VL (100 µg/25 µg) con otra asociación (PF/SL 250 µg/50 µg) en 806 pacientes

Tabla 4. Resultados del estudio donde se ha comparado FF/VL respecto a las dos sales de fluticasona en monoterapia

Estudio	Intervención	VARIABLES PRINCIPALES	
		FEV1 valle (IC 95%)	media FEV1 24 h (IC 95%)
O'Byrne ¹¹	FF/VL (200 µg/25 µ; día) respecto d'FF (200 µ/día)	193 (108-277)	136 (1-270)
	FF/VL (200 µg; 25 µ día) respecto FP (500 µ/12 h)	193 (127-294)	206 (73-339)

IC: Intervalo de confianza; FF: furoato de fluticasona; FP: Fluticasona propionato; FEV1 valle: volumen de espiración forzada en un minuto; media FEV1 24 h: media de volumen de espiración forzada en un minuto post-dosis durante 24 horas.

≥ 12 años sin control del asma pese a estar en tratamiento con un CI (dosis media FP 250 µg/12 h o equivalente). A las 24 semanas de tratamiento no se encontraron diferencias entre ambas asociaciones en el FEV1 (diferencia -37 mL, IC 95% -88 a 15; p = 0,162) ni tampoco en el control del asma ni en las exacerbaciones.¹²

Los efectos adversos esperados de la combinación de un CI y un LABA incluyen alteraciones óseas (disminución de la densidad mineral ósea y fracturas), efectos en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (supresión adrenal), efectos orofaríngeos locales, neumonía, afectaciones oculares como glaucoma o cataratas, debidos a los efectos del CI, y efectos cardíacos (alteraciones de la frecuencia y del ritmo e isquemia miocárdica), alteraciones metabólicas (hipopotasemia, hiperglucemia), efectos neurológicos como temblor, debidos a los LABA.^{4, 13}

Los efectos adversos más frecuentemente notificados en los ensayos clínicos han sido el dolor de cabeza, la nasofaringitis y las infecciones del tracto respiratorio superior. (4) (13) (14). Se ha observado también un incremento en neumonías, algunas de las cuales mortales, y por este motivo la EMA ha pedido iniciar un seguimiento de los casos de neumonía como parte del plan de gestión de riesgos.

Hay que tener precaución ante la administración de FF/VL en pacientes con enfermedad cardiovascular grave debido al incremento del riesgo de arritmias, insuficiencia hepática grave, tuberculosis pulmonar, infecciones crónicas o no tratadas y diabetes.⁵ Debido a que estos principios activos presentan un extenso metabolismo hepático a través de la enzima CYP3A4, se recomienda precaución con la administración conjunta con otros medicamentos inhibidores de esta enzima como el ritonavir.^{4, 13}

El FF/VL es la cuarta asociación que se comercializa de un CI con un LABA, pero es la primera de una administración única diaria. En la EPOC la combinación de FF/VL ha mostrado mejorar modestamente la función pulmonar respecto a placebo y sus componentes en monoterapia, pero no respecto a la combinación de FP/SL. En comparación con VL en monoterapia, la combinación ha mostrado ligeras reducciones en la incidencia de exacerbaciones moderadas-graves, pero no en aquellas que requirieron ingreso hospitalario. En el asma también ha mostrado mejoras en la función pulmonar y en la reducción de las exacerbaciones en comparación con la administración de FF en monoterapia, pero no se han encontrado diferencias cuando se ha comparado con la combinación de propionato de FP/SL.

Ni el FF ni el VL están disponibles en inhaladores en monoterapia, por lo tanto, los pacientes con EPOC en tratamiento con un LABA de base que requirieran un tratamiento combinado con CI/LABA, el uso de

FF/VL requerirá un cambio de LABA y de tipo de inhalador. Por otro lado, en el tratamiento del asma podría limitar la reducción de las dosis de CI cuando el control es estable.^{4, 13}

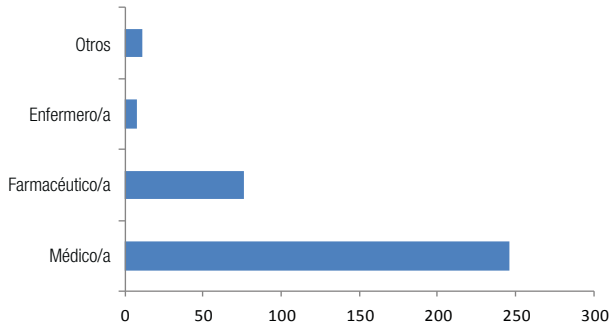
Teniendo en cuenta todo esto, no parece que la asociación FF/VL aporte grandes ventajas respecto a las alternativas disponibles, aunque su administración única diaria puede ser de utilidad y preferencia en algunos pacientes.

Referencias bibliográficas

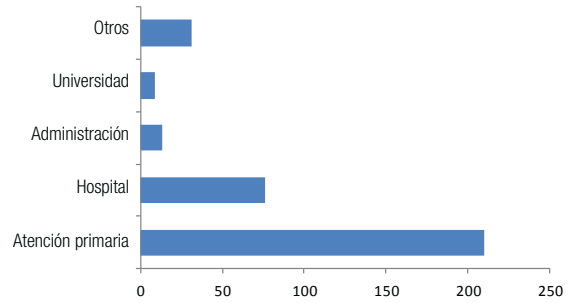
1. Relvar Ellipta. Fluticasone furoate, Vilanterol. EMA Assessment report. 2013. [en línea]. [Consulta: 9 de diciembre de 2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/hu-man/002673/WC500157635.pdf].
2. Bot PLUS 2.0. [en línea]. [Consulta: 9 de diciembre de 2014. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/ini-cio/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 línea]. [Consulta: 21 de noviembre de 2014. Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/saut/Minisite/catsalut/Proveïdors_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. Ficha técnica Relvar Ellipta, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [en línea]. [Consulta: 9 de diciembre de 2014. Disponible en: 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 línea]. [Consulta: 9 de diciembre de 2014. Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/online-article/65.pdf>].
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [en línea]. [Consulta: 21 de noviembre de 2014. Disponible en: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jan23.pdf].
16. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION. 2014. [en línea]. [Consulta: 9 de diciembre de 2014. Disponible en: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf].

RESULTADOS DE LA ENCUESTA

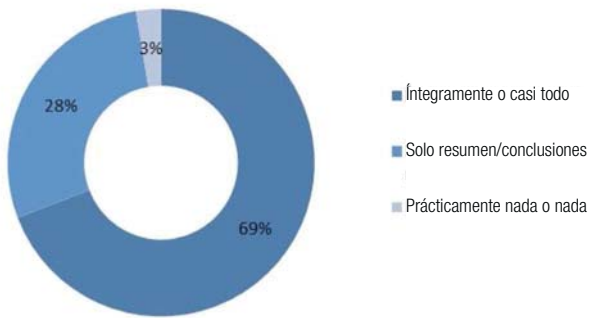
Perfil profesional



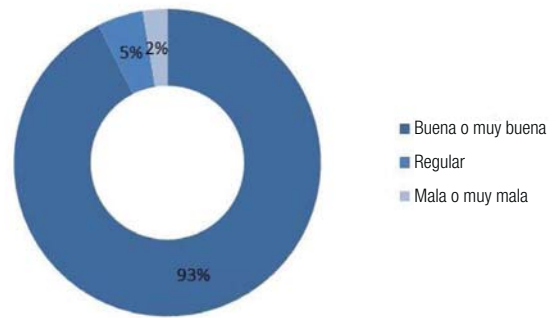
Ámbito de trabajo



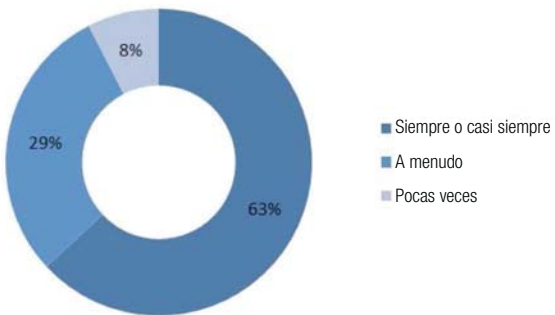
El 69% de los encuestados lee íntegramente o casi todo el Boletín:



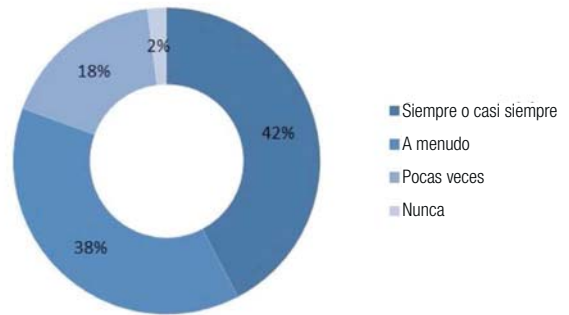
El 93% considera que la selección de temas es buena: o muy buena:



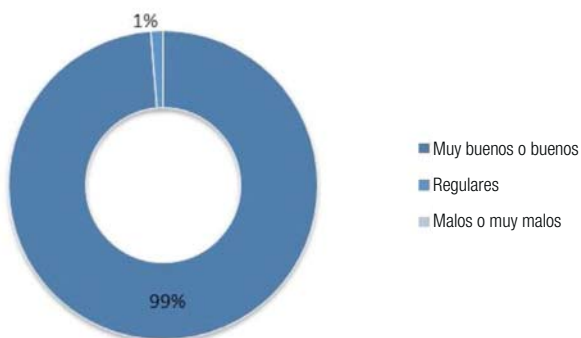
El 63% cree que el BIT es siempre o casi siempre una herramienta de utilidad en la práctica clínica diaria:



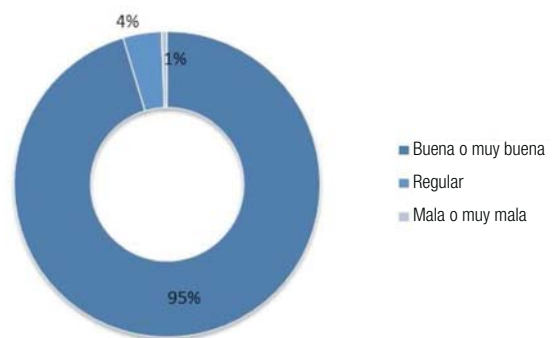
Para el 42% de los encuestados el BIT es siempre o casi siempre una fuente de consulta en medicamentos y farmacología:



El 83% considera que el diseño y el formato del BIT son buenos o muy buenos:



Para el 95% de los encuestados la valoración global del BIT es buena o muy buena:



Resultados de la encuesta

La encuesta se realizó en diciembre de 2014 a través de un formulario en línea que se envió por correo electrónico a los suscriptores del BIT. Las 344 respuestas se recogieron entre el 22 de diciembre de 2014 y el 12 de enero de 2015. Desde el Comité Editorial queremos agradecer vuestra participación. Los resultados de la encuesta muestran que los lectores del BIT son principalmente médicos i médicas, que desarrollan su actividad profesional en la atención primaria y que la opinión del BIT es positiva, ya que un 95 % considera que la valoración global que tienen es buena/muy buena.

No obstante, se han recibido algunas propuestas y sugerencias que nos han hecho reflexionar sobre una serie de aspectos de la publicación que se podrían mejorar y que hemos transformado en las siguientes propuestas:

Búsqueda del boletín: se implementará en la web un buscador específico que permita buscar por palabras clave y no solo por título.

Documentos más prácticos: tenemos la voluntad de hacer publicaciones más prácticas que sirvan de base para la toma de decisiones y que respondan a problemas o dudas a los cuales los profesionales se enfrentan en su día a día.

Contacto con los lectores: se ha habilitado un buzón en el cual se podrán enviar sugerencias o comentarios a través de la dirección de correo electrónico siguiente: infomedicaments@catsalut.cat

Propuestas de temas por parte de los lectores: la CIT valorará las propuestas de temas que nos hacéis llegar en la selección de temas para el año 2016. Algunas de las propuestas que hemos recibido a través de la encuesta han estado incorporadas y se publicarán a lo largo de este año, las cuales son el manejo del dolor crónico, la retirada de medicamentos y las fuentes de información de medicamentos de referencia.

Fecha de redacción: **Febrero 2015**

En el próximo número: **Profilaxis antirretroviral post-exposición en el 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**

