

# Propionat de Fluticasona / Formoterol

**Indicació avaluada:** tractament regular de l'asma, quan l'administració d'una combinació (agonista  $\beta_2$  d'acció prolongada i un corticosteroide per via inhalatòria) sigui apropiada: per a pacients no controlats adequadament amb corticosteroides inhalats i amb agonistes  $\beta_2$  d'acció curta administrats "a demanda" o per a pacients adequadament controlats amb un corticosteroide per via inhalatòria i un agonista  $\beta_2$  d'acció prolongada.

COMPARADORS: Fluticasona/Salmeterol; Budesonida/Formoterol.

## Punts clau

- Propionat de Fluticasona/Formoterol (PF/FO) és una associació a dosis fixes d'un corticosteroide inhalat (CSI) i un broncodilatador  $\beta_2$  adrenèrgic de llarga durada (LABA), que s'administra dues vegades al dia via inhalatòria, per al tractament regular de l'asma.
- Els dos principis actius de la combinació tenen àmplia experiència d'ús en el tractament de l'asma tant com components individuals com d'alguna de les associacions CSI/LABA disponibles.
- PF/FO ha demostrat una millora de la funció pulmonar de l'ordre de 180 ml i 300 ml en el FEV-1, similar a l'obtinguda amb altres associacions CSI/LABA recomanades en el tractament de l'asma i amb els seus components administrats simultàniament però en inhaladors separats, respectivament.
- No s'han observat diferències en relació amb la incidència d'exacerbacions asmàtiques respecte a les altres combinacions i als seus components administrats en inhaladors separats.
- El perfil de seguretat de la combinació és similar respecte al dels seus comparadors, sent la majoria dels efectes adversos de caràcter lleu/moderat.
- El seu cost és inferior al de les altres combinacions comercialitzades i al dels seus components en inhaladors separats.

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

## INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN PHF-APC\*

N.07/2015

### NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Flutiform® 50mcg/5mcg, 125mcg/5mcg i 250mcg/10mcg suspensió per a inhalació en envàs a pressió. Mundipharma Pharmaceuticals S.L.

### CODI ATC

R03AK07

### PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Reconeixement mutu

### DATA D'AUTORITZACIÓ

Març 2014

### CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica

### DATA D'AVALUACIÓ

Març 2015

\* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut

## 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 causada per un augment en la hiperreactivitat de la via aèria comporta l'aparició d'episodis recurrents de sibilàncies, dispnea, opressió toràcica i tos, particularment durant la nit o de matinada<sup>1</sup>.

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 millorar la funció pulmonar, amb mínims efectes adversos<sup>1,2,3</sup>. El tractament és escalonat i ha d'ajustar-se de manera contínua, en funció del grau de control de la malaltia assolit. Abans de modificar el tractament s'ha de valorar el compliment del mateix i la tècnica d'inhalació.

Les guies de pràctica clínica recomanen la utilització d'agonistes adrenèrgics del receptor  $\beta_2$  d'acció curta a demanda com a medicació de rescat en cada un dels esglaons terapèutics<sup>1,2,3</sup>. Aquests fàrmacs constitueixen el tractament farmacològic de pacients amb símptomes diürns ocasionals i lleus (primer esglaó). En pacients amb exacerbacions greus o freqüents, s'ha de valorar la introducció de CSI a dosis baixes de forma regular (segon esglaó). Si el control no és adequat, es recomana afegir un agonista adrenèrgic del receptor  $\beta_2$  d'acció prolongada (LABA), en un mateix dispositiu o separatament (tercer

esglaó)<sup>1,2,3</sup>. Una altra opció en aquest mateix nivell seria incrementar la dosi del CSI fins a optimització del tractament. L'associació de dosis mitges-altes d'un CSI amb un LABA constitueix el quart esglaó i s'ha d'utilitzar en pacients no controlats amb el tractament anterior.

La combinació avaluada conté dos principis actius associats a dosis fixes que tenen una àmplia experiència d'ús en el tractament de l'asma: propionat de fluticasona i formoterol. Ja que ambdós fàrmacs són tractaments recomanats en la indicació avaluada, la combinació a dosis fixes seria apropiada per a pacients en els quals la malaltia no estigui controlada amb un CSI en monoteràpia així com en aquells pacients que estiguin rebent CSI i LABA. Encara que no es disposa d'estudis específics d'adherència, l'administració de l'associació en un sol dispositiu podria suposar avantatges teòrics en aquest sentit.

**PF/FO és una combinació a dosis fixes de dos principis actius amb àmplia experiència d'ús i recomanats en el tractament de l'asma. PF/FO ha demostrat ser similar en eficàcia i seguretat respecte a altres combinacions de CSI/LABA i respecte als seus components individuals administrats alhora en inhaladors diferents. Tenint en compte aquests aspectes, i que el seu cost és menor al de les altres alternatives disponibles, es considera que el seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.**

## Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

### Indicacions aprovades<sup>4</sup>

L'associació a dosis fixes de propionat de fluticasona/formoterol (PF/FO) està indicada en el tractament regular de l'asma, quan l'administració d'una combinació (agonista  $\beta_2$  d'acció prolongada i un corticosteroide per via inhalatòria) sigui apropiada: per a pacients no controlats adequadament amb corticosteroides inhalats i amb agonistes  $\beta_2$  d'acció curta administrats "a demanda" o per a pacients adequadament controlats amb un corticosteroide per via inhalatòria i un agonista  $\beta_2$  d'acció prolongada.

### Mecanisme d'acció<sup>4</sup>

Propionat de fluticasona és un glucocorticoide trifluorat sintètic, amb una potent activitat antiinflamatòria als pulmons quan s'administra per via inhalatòria.

Formoterol és un agonista selectiu del receptor  $\beta_2$  adrenèrgic d'acció prolongada. Actua localment al pulmó com a broncodilatador.

### Dades farmacocinètiques<sup>4</sup>

En general, amb la combinació PF/FO hi ha una tendència a una exposició sistèmica de fluticasona i formoterol inferior a l'obtinguda amb els components individuals administrats conjuntament.

Actualment no existeix informació sobre la unió a proteïnes plasmàtiques de PF/FO ni dades en relació amb el metabolisme de propionat de fluticasona o formoterol específicament obtingudes a partir de la inhalació de la combinació. Després de la inhalació de PF/FO, fluticasona té una semivida mitja d'eliminació d'aproximadament 14,2 h i formoterol aproximadament 6,5h. Menys del 2% d'una dosi única de formoterol s'excreta en orina.

## Posologia i forma d'administració<sup>4</sup>

La dosi recomanada per a adults i adolescents  $\geq 12$  anys és de dues inhalacions de PF/FO 125 mcg/5 mcg dues vegades al dia, normalment al matí i a la nit. Si l'asma està controlada es pot passar a la dosi més baixa, és a dir, PF/FO 50 mcg/5 mcg. Si l'asma està mal controlada amb la dosi recomanada, només en pacients adults, la dosi diària total es pot augmentar a dues inhalacions de PF/FO 250 mcg/10 mcg dues vegades al dia.

La dosi s'ha d'ajustar a la mínima amb la que es mantingui un control eficaç dels símptomes. Els pacients han de rebre la dosi de PF/FO que contingui la dosi de

PF adequada a la gravetat. Si un pacient requereix una dosi fora de les recomanades per a PF/FO, s'han de prescriure les dosis adequades dels agonistes  $\beta_2$  i els CSI en inhaladors separats, o dosis apropiades del CSI sol.

## Dispositiu inhalador<sup>4</sup>

PF/FO s'administra a través d'un dispositiu MDI (inhalador a pressió amb vàlvula dosificadora de dosis mesurades), que allibera una fracció de partícules fines d'aproximadament un 40% d'ambdós components. Disposa d'un comptador de dosis i un codi de colors que informa visualment sobre el número de pulsacions restants disponibles.

Taula 1. Característiques del dispositiu inhalador.

Dispositiu	Cartutx pressuritzat
Tipus	Cartutx pressuritzat
Uni/multidosi	Multidosi
Resistència al flux	Baixa
Flux inspiratori requerit	Baix
Requereix bona coordinació?	Sí. En cas necessari, es recomana emprar una cambra espaciadora (Aerochamber Plus <sup>®</sup> )
Sistemes de millora de la seguretat	Comptador de dosis; codi de colors per informar del número de dosis restant
Conciliació dels dispositius	Fluticasona: Accuhaler <sup>®</sup> ; suspensió per a inhalació en envàs a pressió (ICP) Formoterol: Aerolizer <sup>®</sup> ; Novolizer <sup>®</sup> ; Turbuhaler <sup>®</sup>

## Dades d'eficàcia

L'eficàcia de les diferents dosis de la combinació PF/FO s'ha avaluat en un conjunt d'assajos clínics fase III en els quals s'ha comparat amb els seus components individuals separatament (monoteràpia), amb els seus

components administrats simultàniament però en dispositius diferents i amb altres combinacions CSI/LABA disponibles per al tractament de l'asma. Veure Taula 2.

Taula 2. Característiques dels assajos clínics inclosos.

Estudis	Disseny	Durada	Població (N)	Intervenció	Grup control	Variable principal de resultat
<b>Estudis vs. components individuals</b>						
<b>Estudi SKY2028-3-001<sup>5</sup></b>	ACA multicèntric, cegament doble, de grups paral·lels, controlat amb placebo i comparador actiu	12 setmanes	475 adults i adolescents (≥ 12 anys) amb asma lleu o moderada	PF/FO 100/10 mcg 2 vegades al dia.	PF 100 mcg 2 vegades al dia. FO 10 mcg 2 vegades al dia. PBO 2 vegades al dia	Funció pulmonar
<b>Estudi SKY2028-3-002<sup>6</sup></b>	ACA multicèntric, cegament doble, de grups paral·lels, controlat amb comparador actiu	12 setmanes	357 adults i adolescents (≥ 12 anys) amb asma lleu o moderada	PF/FO 100/10 mcg 2 vegades al dia.	PF 100 mcg 2 vegades al dia. FO 10 mcg 2 vegades al dia	Funció pulmonar
<b>Estudi SKY2028-3-004<sup>7</sup></b>	ACA multicèntric, cegament doble, de grups paral·lels, controlat amb placebo i comparador actiu	12 setmanes	557 adults i adolescents (≥ 12 anys) amb asma moderada o greu	PF/FO 250/10 mcg o 100/10 mcg 2 vegades al dia.	PF 250 mcg 2 vegades al dia. FO 10 mcg 2 vegades al dia. PBO 2 vegades al dia.	Funció pulmonar
<b>Estudi SKY2028-3-005<sup>8</sup></b>	ACA multicèntric, cegament doble, de grups paral·lels, controlat amb comparador actiu	12 setmanes	438 adults i adolescents (≥ 12 anys) amb asma moderada o greu	PF/FO 250/10 mcg o 100/10 mcg 2 vegades al dia.	PF 250 mcg 2 vegades al dia.	Funció pulmonar
<b>Estudis vs. components administrats en inhaladors separats</b>						
<b>Estudi FLT3503<sup>9</sup></b>	ACA, multicèntric, aleatoritzat, cegament doble, doble simulació, de grups paral·lels i de 4 grups	8 setmanes	620 adults (≥ 18 anys) amb asma moderada i greu persistent	PF/FO 500/20 mcg o 100/10 mcg 2 vegades al dia.	PF 500 mcg 2 vegades al dia + FO 24 mcg 2 vegades al dia. PF 500 mcg 2 vegades al dia.	Funció pulmonar
<b>Estudi FLT3505<sup>10</sup></b>	ACA, multicèntric, aleatoritzat, <b>obert</b> , controlat amb fàrmac actiu i de grups paral·lels	12 setmanes	210 adults i adolescents (≥ 12 anys) amb asma moderada o greu persistent	PF/FO 250/10 mcg o 100/10 mcg 2 vegades al dia.	PF 250 mcg o 100 mcg 2 vegades al dia + FO 12 mcg 2 vegades al dia.	Funció pulmonar
<b>Estudis de suport vs. altres combinacions CSI/LABA</b>						
<b>Estudi FLT3501<sup>11</sup></b>	ACA, multicèntric, aleatoritzat, <b>obert</b> , controlat amb fàrmac actiu i de grups paral·lels	12 setmanes	202 adults (≥ 18 anys) amb asma lleu o moderada persistent	PF/FO 250/10 mcg o 100/10 mcg 2 vegades al dia.	PF/SA 250/50 mcg o 100/50 mcg 2 vegades al dia.	Funció pulmonar
<b>Estudi FLT3507<sup>12</sup></b>	ACA, multicèntric, aleatoritzat, cegament doble, doble simulació, de grups paral·lels	12 setmanes	279 adults i adolescents (≥ 12 anys) amb asma moderada o greu persistent	PF/FO 250/10 mcg o 100/10 mcg 2 vegades al dia.	BU/FO 400/12 mcg 2 vegades al dia.	Funció pulmonar

**ACA:** assaig clínic aleatoritzat; **BU/FO:** Budesonida/formoterol; **FO:** formoterol; **PF:** Propionat de fluticasona; **PF/FO:** Propionat del Fluticasona/Formoterol; **PF/SA:** Propionat de fluticasona/salmeterol; **PBO:** placebo.

Adicionalment, es disposa d'un estudi obert de seguretat a llarg termini, en el qual van participar pacients amb asma lleu, moderada o greu de  $\geq 12$  anys durant 6 o 12 mesos, en funció del subgrup de pacients<sup>13</sup>.

La majoria d'aquests estudis presenten una curta durada (8 i 12 setmanes), encara que considerant l'àmplia experiència d'ús d'ambdós components en el tractament de l'asma, l'esmentada durada es considera acceptable.

La variable principal en la majoria dels estudis va ser la millora de la funció pulmonar mesurada mitjançant el FEV-1 (tant predosi o vall com FEV-1 postdosi, depenent de l'estudi considerat).

Com a variables secundàries es van incloure diferents proves de funció pulmonar (Capacitat Vital Forçada [CVF], Flux Espiratori Màxim [FEM]), exacerbacions asmàtiques, temps fins a l'inici d'acció, variables relacionades amb la simptomatologia, qualitat de vida relacionada amb la salut (valorada mitjançant l'Asthma Quality of Life Questionnaire [AQLQ]), l'ús de medicació de rescat i trastorns del son.

La població inclosa en els estudis presentava diferent grau de gravetat de l'asma, que va ser ben definida a través dels valors predits del FEV-1, així com per criteris relacionats amb l'ús de medicació de rescat, trastorns del son i símptomes de l'asma.

## Funció pulmonar

### Eficàcia davant d'altres combinacions CSI/LABA

Es disposa de dos estudis de no inferioritat en els quals es va comparar l'eficàcia de PF/FO davant PF/SA i BU/FO.

En l'assaig controlat amb la combinació PF/SA<sup>11</sup>, de 12 setmanes de durada, es van incloure pacients de  $\geq 18$  anys d'edat amb asma persistent de mitja a moderada-greu, amb FEV-1 entre  $\geq 40\%$  i  $\leq 85\%$  del valor normal. La dosi d'inici es va seleccionar partint de la història clínica asmàtica del pacient i la medicació que rebia de manera prèvia a la inclusió en l'estudi (al voltant d'un 72% i un 75% dels pacients van rebre les dosis més altes en el grup de PF/FO i PF/SA respectivament).

La funció pulmonar es va valorar mitjançant la variable principal d'eficàcia (mitjana del FEV-1 vall en la setmana 12 de tractament). Per demostrar la no inferioritat es va establir que el límit inferior de l'IC95% fora major o igual que el límit predefinit com de no inferioritat: -0,2 L. Com es pot veure a la taula 3, la combinació PF/FO va demostrar, en complir-se aquest criteri, ser similar a PF/SA.

**Taula 3. Resultats sobre la variable FEV1 en els estudis clínics pivots.**

Estudi	Grup intervenció	Grup control	Diferència entre tractaments*	Valor p
Estudi FLT3501 <sup>11</sup>	PF/FO	PF/SA	-61 ml [-161, 40]*	p=0,007

**PF/FO:** Propionat de Fluticasona/Formoterol; **PF/SA:** Propionat de Fluticasona/Salmeterol;

\*criteri de no inferioritat: límit inferior de l'IC95%  $\geq -0,2$  L.

PF/FO es va mostrar superior a PF/SA respecte al temps fins a l'inici d'acció, que es va mesurar com a variable secundària d'eficàcia en aquest estudi.

L'estudi controlat amb la combinació BU/FO va utilitzar com a variable principal d'eficàcia el canvi en el FEV-1 vall des de l'inici fins a la setmana 12 de tractament. Es van incloure pacients de  $\geq 12$  anys amb asma moderada a greu i un FEV-1 entre 50% - 80% del valor normal. La combinació PF/FO va demostrar, en complir-se el criteri de no inferioritat preestablert, ser similar a BU/FO. Els resultats es mostren a continuació a la taula 4.

**Taula 4. Resultats sobre la variable d'eficàcia en els estudis vs. BU/FO.**

Estudi	Grup intervenció	Grup control	Diferència entre tractaments*	Valor p
Estudi FLT3507 <sup>12</sup>	PF/FO	BU/FO	-44 ml [-130, 43]	p<0,001

**BU/FO:** Budesonida/formoterol; **PF/FO:** Propionat de Fluticasona/Formoterol;

\*criteri de no inferioritat: límit inferior de l'IC95%  $\geq -0,2$  L.

### Eficàcia davant dels seus components administrats simultàniament en inhaladors separats.

En l'estudi FLT3503<sup>9</sup> la funció pulmonar es va valorar a través del canvi del FEV-1 vall respecte a l'inici del tractament (variable primària) i el canvi del FEV-1 2 hores postdosi en la setmana 8 respecte al FEV-1 vall basal (variable co-primària), en pacients amb FEV-1  $> 60\%$  a  $\leq 80\%$  del valor normal (asma moderada) i  $\geq 40\%$  a  $\leq 60\%$  (asma greu).

En l'estudi FLT 3505<sup>10</sup>, de disseny similar a l'anterior (encara que obert), la funció pulmonar es va valorar a través del FEV-1 postdosi, en adults i adolescents amb asma lleu a moderada/greu i FEV-1 estimat entre 40% - 85%. En els casos en els quals l'asma no estigués controlada amb la dosi de 100/10 mcg, els pacients podien tractar-se amb les dosis altes corresponents.

**Taula 5. Resultats dels estudis FLT 3503 i FLT 3505.**

Estudi	Grup intervenció	Grup control	Diferència entre tractaments*	Valor p
Estudi FLT3503 <sup>9</sup>	PF/FO (250/10 mcg)	PF+FO	60 ml [-59; 180]	p<0,001
Estudi FLT3505 <sup>10</sup>	PF/FO (100/10 mcg)	PF+FO	-33 ml [-148; 81]	p=0,004

**FO:** Formoterol; **PF:** Propionat de Fluticasona;

\*criteri de no inferioritat: límit inferior de l'IC95%  $\geq -0,2$  L.

Els resultats dels 2 estudis van mostrar la no inferioritat de la combinació davant dels seus components en inhaladors separats.

### Eficàcia davant dels seus components administrats individualment

Es disposa de diversos estudis en els que s'ha avaluat l'eficàcia de diferents dosis de la combinació PF/FO davant dels seus components individuals, en adults i adolescents tant amb asma lleu o moderada (FEV<sub>1</sub> estimat 60%-85%)<sup>5,6</sup> com a moderada o greu (FEV<sub>1</sub> estimat 40%-80%)<sup>7,8</sup>.

#### Eficàcia de la dosi baixa de PF/FO:

En els estudis SKY2028-3-001<sup>5</sup> i SKY2028-3-002<sup>6</sup>, PF/FO 50/5 mcg va demostrar ser superior en comparació amb els seus components i placebo en el maneig de pacients amb asma de lleu a moderada persistent. En ambdós estudis es van incloure pacients que estaven i que no estaven en tractament amb CSI inicialment. En el primer d'ells, es van utilitzar 3 variables co-primàries d'eficàcia:

- Canvi del FEV-1 vall en la setmana 12 respecte als valors basals (per a la comparació amb FO).
- Canvi del FEV-1 vall des de l'inici respecte al FEV-1 2h postdosi en la setmana 12 (per a la comparació amb PF).
- Temps fins a l'abandonament degut a falta d'eficàcia, definida com exacerbacions asmàtiques i pèrdua del control de la malaltia (per a la comparació amb placebo).

En el segon dels estudis, no es va dur a terme cap comparació amb placebo, pel que es van utilitzar dos variables co-primàries (les mateixes que en el primer estudi).

La superioritat de la combinació PF/FO davant dels seus components individuals es va aconseguir demostrar per a cada una de les variables co-primàries utilitzades en ambdós estudis. Veure taula 6.

**Taula 6. Resultats de les variables co-primàries d'eficàcia en els estudis SKY2028-3-001 i 002.**

Estudi	Grup intervenció	Grup control	Diferència entre tractaments*	Valor p
Estudi SKY2028-3-001 <sup>5</sup>	PF/FO	PF	200 ml	p<0,001
		FO	101 ml	p=0,045
Estudi SKY2028-3-002 <sup>6</sup>	PF/FO	PF	122 ml	p=0,004
		FO	118 ml	p=0,006

**FO:** formoterol; **PBO:** placebo; **PF:** Propionat de fluticasona; **PF/FO:** Propionat de fluticasona/Formoterol.

PF/FO va demostrar ser superior a placebo respecte al temps fins a l'abandonament del tractament degut a la falta d'eficàcia. A més, un major percentatge de pacients en el grup placebo van abandonar respecte al grup de PF/FO (16,2% vs. 6,1%; p=0,015)<sup>5</sup>.

### Eficàcia de la dosi alta de PF/FO

En l'estudi SKY2028-3-004<sup>7</sup> es van utilitzar les mateixes variables co-primàries que en els estudis comentats anteriorment, amb l'objectiu de demostrar la superioritat de la combinació PF/FO davant dels seus components individuals i placebo.

Els resultats aconseguits van demostrar la superioritat de PF/FO respecte a PF i FO i respecte a placebo en relació amb la variable principal d'eficàcia. Veure taula 7.

**Taula 7. Resultats de les variables co-primàries d'eficàcia en els estudis SKY2028-3-004 i 005.**

Estudi	Grup intervenció	Grup control	Diferència entre tractaments*	Valor p
SKY2028-3-004 <sup>7</sup>	PF/FO	PF	146 ml	p=0,006
		FO	189 ml	p<0,001
SKY2028-3-005 <sup>8</sup>	PF/FO	PF	161 ml	p<0,001

**FO:** formoterol; **PBO:** placebo; **PF:** Propionat de fluticasona; **PF/FO:** Propionat de fluticasona/Formoterol.

En l'estudi de superioritat SKY 2028-3-005<sup>8</sup> es va comparar PF/FO 250/10 mcg amb PF 250. De manera similar a l'estudi anterior, es va demostrar la superioritat respecte a la variable principal d'eficàcia (FEV-1 2h postdosis) en la setmana 12 de tractament.

### Exacerbacions

En l'estudi FLT 3503, una proporció similar de pacients tractats amb la combinació PF/FO van experimentar almenys una exacerbació asmàtica moderada, respecte als components administrats en inhaladors separats (35,3% vs. 35,1%, p=1,0). Només 3 pacients van experimentar exacerbacions greus en el grup tractat amb PF/FO (1,9%) i cap en el grup tractat amb els components en inhaladors separats.

Davant de les altres combinacions CSI/LABA, la taxa d'exacerbacions va ser similar comparada amb PF/SA i BU/FO respectivament.



## Dades de seguretat

Les dades de seguretat sobre PF/FO procedeixen dels assajos fase III realitzats durant el seu desenvolupament clínic. A més, es disposa de les dades de seguretat procedents dels principis actius per separat.

Els EA més notificats en els estudis inclouen nasofaringitis, dispnea i cefalea. Altres reaccions freqüents van ser: infeccions de les vies respiratòries altes i baixes, exacerbacions dels símptomes de l'asma, tos i rinitis. Encara que amb menor freqüència, també es va observar candidiasi orofaríngia. La majoria d'EA va ser d'intensitat mitja a moderada.

### Reaccions adverses

La incidència d'efectes adversos (EA) va ser similar amb la combinació PF/FO comparada amb els components individuals administrats en dispositius diferents (19,5% vs. 19,9%)<sup>9</sup> i també comparada amb altres combinacions CSI/LABA com PF/SA (23,8% en ambdós grups)<sup>11</sup> i BU/FO (20,7% vs. 18,7%)<sup>12</sup>.

En l'estudi de seguretat a llarg termini (en el qual hi va haver dos grups de pacients, un grup tractat 6 mesos i un altre 12 mesos) la incidència global d'EA va ser 36,9% i únicament un 3,8% dels pacients van experimentar EA relacionats amb el tractament. Els EA més comuns van ser: nasofaringitis (9,5%), dispnea (5,1%), faringitis (2,8%), cefalea (2,8%), infeccions del tracte respiratori inferior (2,5%) o superior (2,5%), asma (2,5%) i tos (2,1%). Un total de 3 pacients (1,3%) tractats amb la dosi 50/5 mcg (2 inhalacions 2 vegades al dia) i 11 (4,4%) en tractament amb 125/5 mcg (2 inhalacions 2 vegades al dia) van abandonar el tractament a causa d'EA<sup>13</sup>.

En els estudis en els quals PF/FO es va comparar amb els seus components individuals administrats en dispositius separats, el percentatge global d'abandonaments per efectes adversos va ser d'un 1% i un 1,9%<sup>9,10</sup>. Tanmateix, la falta d'eficàcia va ser el motiu més comú d'abandonament del tractament en tots els grups.

### Contraindicacions<sup>4</sup>

- Hipersensibilitat als principis actius i/o excipients.

### Precaucions<sup>4</sup>

- PF/FO no s'ha d'utilitzar per al tractament de l'MPOC fins que hi hagi més dades disponibles.
- PF/FO no s'ha d'utilitzar per al tractament dels símptomes aguts de l'asma ni com a tractament de primera línia. No s'ha d'iniciar el tractament durant una exacerbació, o en situacions d'empitjorament significatiu o deteriorament agut.

- El tractament amb PF/FO no s'ha d'interrompre de forma abrupta en pacients amb asma, a causa del risc d'exacerbacions.
- PF/FO s'ha d'administrar amb precaució en pacients amb tuberculosi pulmonar o en pacients amb infeccions de les vies aèries.
- Es recomana precaució en pacients amb tirotoxicosi, feocromocitoma, diabetis mellitus, hipopotassèmia no corregida o pacients amb predisposició a nivells baixos de potassi sèric, a miocardiopatia hipertròfica obstructiva, a estenosi aòrtica subvalvular idiopàtica, a hipertensió greu, a aneurisma o a altres trastorns cardiovasculars greus.
- Formoterol pot causar en determinats pacients una hipokalèmia significativa, que pot veure's incrementada en asma inestable a causa de la hipòxia i a alguns tractaments (derivats de xantina, esteroides i diürètics).
- El formoterol pot induir la prolongació de l'interval QTc.
- El formoterol pot provocar un increment de la glucosa plasmàtica per la qual cosa es recomana especial control de la glucèmia en pacients diabètics.
- Pot produir-se broncospasme paradoxal després de l'administració de PF/FO. En aquests casos s'ha d'interrompre el tractament i realitzar una avaluació del pacient.
- Qualsevol corticosteroide inhalat pot provocar efectes sistèmics, especialment les dosis altes durant llargs períodes de temps, com per exemple síndrome de Cushing, supressió suprarenal, retard del creixement en nens i adolescents, disminució de la densitat mineral òssia, glaucoma i cataractes.

### Interaccions amb aliments i medicaments<sup>4</sup>

- No s'han realitzat estudis formals d'interaccions farmacològiques amb PF/FO
- PF és un substrat de CYP3A4. Especialment en el cas de tractaments a llarg termini, s'ha d'evitar la combinació amb fàrmacs inhibidors potents del CYP3A4 (p. ex. ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazole, nelfinavir, saquinavir, ketoconazole, telitromicina).
- Els canvis a l'electrocardiograma i/o hipopotassèmia derivats de l'ús de diürètics de la nansa o tiazides poden empitjorar amb l'administració concomitant amb PF/FO.

- La L-dopa, la L-tiroxina, l'oxitocina i l'alcohol poden reduir la tolerància cardíaca als agonistes  $\beta_2$ .
- El tractament concomitant amb inhibidors de la monoaminoxidasa, inclosos els agents amb propietats similars, com la furazolidona i la procarbazona, pot precipitar reaccions hipertensives.
- FO s'ha d'administrar amb extrema precaució en pacients en tractament amb antidepressius tricíclics o amb inhibidors de la monoaminoxidasa, o amb altres fàrmacs que prolonguen l'interval QTc, com els antipsicòtics (incloent fenotiazines), la quinidina, la disopiramida, la procaïnamida i els antihistamínics.

### Utilització en grups especials<sup>4</sup>

**Pacients d'edat avançada:** No és necessari ajustar la dosi en pacients d'edat avançada.

**Pacients pediàtrics:** No està recomanat per al seu ús en nens menors de 12 anys d'edat fins que hi hagi més dades disponibles.

**Insuficiència renal:** No hi ha dades disponibles per a l'ús de PF/FO en pacients amb insuficiència renal. Aquests pacients han de ser controlats regularment per assegurar l'ajust fins a la dosi mínima amb què es mantingui un control eficaç dels símptomes.

**Insuficiència hepàtica:** No hi ha dades disponibles per a l'ús de PF/FO en pacients amb insuficiència hepàtica. Ja que les fraccions de PF i FO que assoleix la circulació sistèmica s'eliminen principalment per metabolisme hepàtic, es pot esperar un augment de l'exposició en pacients amb insuficiència hepàtica greu. Aquests pacients han de ser controlats regularment per assegurar l'ajust fins a la dosi mínima amb què es mantingui un control eficaç dels símptomes.

**Embaràs:** No es recomana l'administració de PF/FO durant l'embaràs, ja que existeixen dades limitades sobre l'ús tant de la combinació a dosis fixes com dels monocomponents sols o administrats en dispositius separats.

**Lactància:** Es desconeix si PF i FO s'excreten en la llet materna.



## Costos

### Cost incremental

A la taula 8 es presenten els costos del tractament anual amb PF/FO davant dels seus comparadors de referència, les combinacions PF/salmeterol i budesonida/formoterol.

Taula 8. Comparativa de cost del tractament avaluat davant de les alternatives de referència. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2015

		Propionat de Fluticasona/Formoterol	Propionat de Fluticasona/Salmeterol	Budesonida/Formoterol
<b>Presentació</b>		<b>Flutiform®</b> ICP 50/5 mcg; 120 puls; 125/5 mcg; 120 puls; 250/10 mcg; 120 puls.	<b>Anasma®; Brisair®; Inaladuo®; Plusvent®; Seretide®;</b> *AH,ICP 100/50 mcg puls. 60 alv 250/50 mcg puls. 60 alv 500/50 mcg puls. 60 alv	<b>Rilast®; Symbicort®;</b> *TH; 80/4,5 mcg; 120 inh 160/4,5 mcg; 120 inh 320/9 mcg; 60 inh
<b>Preu envàs (PVP)**</b>		32,86 €	45,86 €	51,39 €
		45,79 €	61,52 €	64,72 €
		71,81 €	83,03 €	64,72 €
<b>Preu unitari***</b>		0,27 €	0,76 €	0,43 €
		0,38 €	1,03 €	0,54 €
		0,59 €	1,38 €	1,08 €
<b>Posologia</b>	D baixa*	2 inh de 50/5 mcg dues vegades dia	1 inh de 100/50 mcg dues vegades dia	1 o 2 inh de 80/4,5 mcg dos vegades dia
	D recomanada	2 inh de 125/5 mcg dues vegades dia	1 inh de 250/50 mcg dues vegades dia	2 inh de 160/4,5 mcg dues vegades dia
	D alta	2 inh de 250/10 mcg dues vegades dia	1 inh de 500/50 mcg dues vegades dia	1 inh de 320/9 mcg dues vegades dia* 2 inh de 320/9 mcg dues vegades dia <sup>a</sup>
<b>Cost dia</b>		1,08 €	1,53 €	0,85 - 1,71 €
		1,52 €	2,06 €	2,16 €
		2,36 €	2,76 €	2,16 € - 4,32 €
<b>Cost tractament anual</b>		394,20 €	557,96 €	310,25 € - 625,24 €
		554,80 €	751,90 €	788,40 €
		861,40 €	1007,40 €	1576,80 € - 788,40 €
<b>Cost incremental anual (cost PF/FO - cost comparador)†</b>		--	- 163,76 € (dosi baixa) -197,10 € (dosi recomanada) - 146 € (dosi alta)	- 231,04 a +83,95 € (dosi baixa) -233,60 € (dosi recomanada) -715,40 a +73 € (dosi alta)

\* **AH** i **TH**: dispositiu Accuhaler i Turbohaler; \*\* **PVP IVA**, consultat en el Catàleg de Productes Farmacèutics del CatSalut, Abril 2014; \*\*\* Preu per inhalació/pulsació; ∞: posologia recomanada en fitxa tècnica; **α**: equipotent amb la dosi alta de PF/FO; †: Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost anual superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost anual inferior al comparador; **D**: dosi.

El cost incremental comparat de la combinació PF/FO respecte als components administrats simultàniament però en inhaladors separats és de -116,53 € per a la dosi baixa, -87,33 € per a la dosi recomanada i de -481,8 € per a la dosi alta.

## Recomanacions d'altres agències avaluadores

A la taula 9 es recullen les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització de PF/FO en el tractament de l'asma.

Adicionalment, s'ha identificat un informe breu emès pel NICE<sup>17</sup> (National Institute for Health and Care Excellence) on s'estableix que l'evidència procedent

de dos estudis de no inferioritat indica que PF/FO és no inferior en termes de funció pulmonar (mesurada a través del FEV-1) a una dosi comparable dels seus components administrats en inhaladors separats i a la combinació fluticasona/salmeterol. El perfil d'efectes adversos és similar i no s'han observat diferències respecte a les exacerbacions asmàtiques.

**Taula 9. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre PF/FO en la indicació avaluada.**

Institució	Àmbit	Recomanació
Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC)	Regió Midlands (UK)	Considera que l'ús de la combinació de PF/FO pot ser adequat en Atenció Primària, segons l'evidència procedent d'un estudi de no inferioritat de 12 setmanes en el qual PF/FO va ser similar a una altra combinació CSI/LABA: fluticasona/salmeterol <sup>14</sup> .
Scottish Medicines Consortium	Escòcia	Estableix que PF/FO s'hauria d'usar en pacients per als quals PF i FO són alternatives adequades i en pacients en els quals el dispositiu inhalador a pressió també sigui apropiat. La combinació ha demostrat ser similar a una altra combinació de CSI/LABA i, addicionalment, pot permetre estalviar costos <sup>15</sup> .
NPS Radar (National Prescribing Service)	Austràlia	El PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) recomana l'ús de PF/FO per al tractament de manteniment de l'asma donada l'anàlisi de minimització de costos davant PF/SA <sup>16</sup> .

**PF/FO:** Propionat de Fluticasona/Formoterol; **PF/SA:** Propionat de Fluticasona/Salmeterol.

## Conclusions de l'anàlisi comparativa

PF/FO és una combinació a dosis fixes d'un CSI i un LABA amb la mateixa indicació que els seus components separatament.

S'ha comparat en diferents estudis davant d'altres associacions de CSI/LABA i davant dels seus components individuals administrats sols o combinats, encara que en dispositius diferents. En tots ells s'ha avaluat l'efecte de l'associació sobre la funció pulmonar mitjançant diferents variables d'eficàcia. PF/FO ha demostrat ser similar davant dels seus comparadors de referència. El seu perfil de seguretat és consistent amb els components individuals i similar al de la resta de combinacions CSI/LABA. L'administració de l'associació es realitza dues vegades al dia i encara que no existeixen estudis específics d'adherència, aquesta podria ser millor en utilitzar un únic dispositiu.

Tenint en compte els aspectes anteriors i que a més en general presenta un cost menor a la resta d'alternatives combinades CSI/LABA disponibles per al tractament de l'asma, l'associació a dosis fixes PF/FO rep la qualificació de Categoria A: "El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària".

## Conclusió i dictamen

### QUALIFICACIÓ

- A** El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.
- B** El seu ús és adequat en situacions concretes.
- C** Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.
- D** Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent.

PF/FO és una combinació a dosis fixes de dos principis actius amb àmplia experiència d'ús i recomanats en el tractament de l'asma. PF/FO ha demostrat ser similar en eficàcia i seguretat respecte a altres combinacions de CSI/LABA i respecte als seus components individuals administrats alhora en inhaladors diferents. Tenint en compte aquests aspectes, i que el seu cost és menor al de les altres alternatives disponibles, es considera que el seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.

## Annex I. Taules d'evidència

INFORME DE PROPIONAT DE FLUTICASONA/FORMOTEROL: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió / 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) (#)
<p><b>Bodzenta-Lukaszyc et al.</b><sup>11</sup></p> <p><b>BMC Pulm Med</b> 2011; 11: 28</p> <p>FLT 3501</p>	<p>ACA, obert, de grups paral·lels, multicèntric, controlat amb control actiu: PF/salmeterol</p> <p><b>Durada:</b> 12 setmanes</p> <p><b>Objectiu:</b> demostrar la no inferioritat de fluticasona/formoterol comparat amb PF/salmeterol en pacients adults amb asma persistent de lleu a moderada-greu.</p>	<p>N= 202 aleatoritzats</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> Homes i dones de 18 anys o més grans amb asma lleu a moderada-greu, persistent en els 6 mesos anteriors a l'estudi amb FEV-1 entre <math>\geq 40\%</math> i <math>\leq 85\%</math> del valor normal.</p> <p><b>Criteris d'exclusió:</b> Asma que amenaça la vida l'any previ a la inclusió en l'estudi; hospitalització o visita a urgències a causa de l'asma en les 4 setmanes prèvies a la inclusió; ús de corticoides sistèmics el mes anterior a la inclusió; ús d'omalizumab en els 6 mesos anteriors; ús d'antileucotriens en la setmana anterior a la inclusió; història de consum de tabac; malaltia pulmonar activa; infecció del tracte respiratori en les quatre setmanes prèvies a la inclusió. També es va prohibir l'ús de beta blocadors, ATC, iMAO, inhibidors del CYP3A4 o medicació que pogués produir broncospasme o un efecte sobre la funció pulmonar.</p>	<p><b>Aleatoritzats</b> Els pacients van ser aleatoritzats 1:1 per rebre:</p> <p>PF/FO 50/5 o 125/5 mcg, 2 inhalacions cada 12 hores o</p> <p>PF/SA 50/25 o 125/25 mcg, 2 inhalacions cada 12 hores</p> <p>Dispositiu Inhalador de dosis mesurades (DMI) amb cambra espaciadora <b>AeroChamber® Plus</b></p> <p><b>Durada:</b> 12 setmanes</p>	<p><b>Variables principals:</b> Canvi respecte als valors inicials en la mitjana del FEV1 vall després de 12 setmanes de tractament.</p> <p><b>Variables secundàries:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Abandonaments per falta d'eficàcia.</li> <li>2. Temps (min) fins a l'inici d'acció (1er cop postdosi en que FEV1 <math>\geq 12\%</math> predosi).</li> <li>3. Altres paràmetres pulmonars</li> <li>4. Ús de medicació de rescat (% de dies).</li> <li>5. Exacerbacions asmàtiques</li> <li>6. Puntuació del qüestionari AQLQ</li> </ol> <p><b>SEGURETAT</b> Reaccions adverses documentades a les 2, 6 i 12 setmanes després de l'inici del tractament.</p>	<p><b>Variable principal:</b> Diferència entre tractaments: -61 ml; IC95%; -161 ml a 40 ml, p=0,007*</p> <p>* es va complir el criteri de no inferioritat preestablert (límit inferior de l'interval de confiança <math>\geq 0,2</math> ml)</p> <p><b>Variables secundàries</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PF/FO: 1 abandonament PF/SA: 2 abandonaments Diferència: -1,1% (IC95%: -4,6 a 2,5)</li> <li>2. Diferència PF/FO – PF/SA; HR 1,64 (IC95%: 1,28 a 2,10); p&lt;0,001</li> <li>3. CVF, TFEM<sub>25</sub>, TFEM<sub>50</sub> i TFEM<sub>75</sub>: sense diferències significatives entre els grups.</li> <li>4. Diferència PF/FO – PF/SA; 2,24 (IC95% -0,03 a 7,06); p=0,157.</li> <li>5. Moderades i greus PF/FO: 11 i 3 PF/SA: 12 i 1</li> <li>6. PF/FO: 5,4 punts PF/SA: 5,5 punts</li> </ol> <p>La taxa global de reaccions adverses va ser 23,8% en ambdós grups de tractament.</p>	<p><b>Comparador:</b> El comparador d'aquest ACA és una de les combinacions CSI/LABA autoritzades per al tractament de l'asma. Es considera adequat ja que és un dels seus comparadors actius.</p> <p><b>Durada de l'estudi:</b> La durada de l'assaig és de 12 setmanes, considerada com la mínima durada dels estudis per avaluar l'eficàcia de fàrmacs per al tractament crònic de l'asma.</p> <p><b>Variable/s de mesura:</b> El FEV1 és una variable de mesura adequada de la funció pulmonar.</p> <p>L'EMA recomana en l'asma considerar altres covariables primàries d'eficàcia que avaluin la simptomatologia i siguin rellevants per als pacients, que aportin més evidències sobre l'eficàcia clínica del fàrmac estudiat.</p>	<p><b>Total: 3 punts</b> Aleatorització: 1 Doble cegament: 0 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cegament apropiat: 0</p>

ACA: Assaig clínic aleatoritzat; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; CVF: capacitat vital forçada; EMA: European Medicines Agency; FEV1: Volum espiratori forçat en el primer segon; PF/FO: propionat de fluticasona /formoterol; PF/SA: propionat de fluticasona/salmeterol; TFEM<sub>25</sub>, TFEM<sub>50</sub>, TFEM<sub>75</sub>: taxa de flux espiratori màxim a 25%, 50% i 75% del volum a exhalar, respectivament.

(#)Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

## INFORME DE PROPIONAT DE FLUTICASONA/FORMOTEROL: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió / 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) (#)
<p><b>Bodzenta-Lukaszyk et al.</b><sup>12</sup></p> <p><b>J Asthma</b></p> <p>2012 Dec;49(10): 1060-70.</p> <p>FLT 3507</p>	<p>ACA, cegament doble, doble simulació, de grups paral·lels, multicèntric, controlat amb control actiu: BU/FO</p> <p><b>Durada:</b> 12 setmanes</p> <p><b>Objectiu:</b> comparar l'eficàcia i seguretat de PF/FO amb BU/FO en el tractament d'adolescents i adults amb asma de moderada a greu persistent.</p>	<p>N= 279 aleatoritzats</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> Homes i dones de 12 anys o més grans amb asma moderada a greu persistent, en els 6 mesos anteriors a l'estudi amb FEV-1 entre <math>\geq 40\%</math> i <math>\leq 80\%</math> del valor normal. Es va requerir que tots els pacients demostrassin una tècnica inhalatòria correcta així com del diari electrònic. Durant els 7 dies anteriors del període de preinclusió, els pacients havien d'haver utilitzat medicació de rescat durant almenys 3 dies i haver tingut almenys 3 dies amb símptomes o una nit amb trastorns del son a causa de l'asma.</p> <p><b>Criteris d'exclusió:</b> Asma que amenaça la vida l'any previ a la inclusió en l'estudi; hospitalització o visita a urgències a causa de l'asma en les 4 setmanes prèvies a la inclusió; ús de corticoides sistèmics el mes anterior a la inclusió; ús d'omalizumab en els 6 mesos anteriors; ús d'antileucotriens en la setmana anterior a la inclusió; història de consum de tabac; malaltia pulmonar activa; infecció del tracte respiratori en les quatre setmanes prèvies a la inclusió. També es va prohibir l'ús de beta bloquejadors, ATC, IMAO, inhibidors del CYP3A4.</p>	<p><b>Aleatoritzats</b></p> <p>L'estudi va comptar amb un període de preinclusió de 14 (<math>\pm 3</math>) dies, que es va estendre 28 dies si el pacient no complia amb els criteris d'inclusió requerits. En aquest període els pacients van rebre fluticasona 50 mcg, dues inhalacions dues vegades al dia, a través d'un MDI.</p> <p>Després d'aquest primer període, els pacients van ser aleatoritzats 1:1 per rebre:</p> <p>PF/FO 250/10 mcg 2 vegades al dia, a través d'un MDI o BU/FO 400/12 (dues vegades al dia) a través d'un DPI.</p> <p><b>Durada:</b> 12 setmanes</p>	<p><b>Variables principals:</b></p> <p>Canvi respecte als valors inicials en la mitjana del FEV1 vall després de 12 setmanes de tractament.</p> <p><b>Variables secundàries:</b></p> <p>1. Canvi del FEV1 vall a l'inici del tractament respecte al FEV 2 hores postdosi en la setmana 12.</p> <p>2. Abandonaments per falta d'eficàcia.</p> <p><b>D'altres</b></p> <p>Taxa de flux espiratori màxim diari, símptomes de l'asma, dies lliures de símptomes, alteració del son, dies amb asma controlats, exacerbacions greus, ús de medicació de rescat, puntuació de l'escala Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ).</p> <p><b>SEGURETAT</b></p> <p>Incidència de reaccions adverses.</p>	<p><b>Variable principal:</b></p> <p>Diferència entre tractaments: -44 ml; IC95%; -130 ml a 43 ml, <math>p &lt; 0.001^*</math></p> <p>* es va complir el criteri de no inferioritat preestablert (límit inferior de l'interval de confiança <math>\geq 0,2</math> ml)</p> <p><b>Variables secundàries</b></p> <p>1. Diferència entre tractaments: -87 ml; IC95%; -173 ml a -1 ml, <math>p = 0.010^*</math></p> <p>* es va complir el criteri de no inferioritat preestablert (límit inferior de l'interval de confiança <math>\geq 0,2</math> ml)</p> <p>PF/FO: 6 abandonaments PF/SA: 2 abandonaments</p> <p>Diferència: 3,1% (IC95%: -1,3 a 7,5%)</p> <p>2. Es va demostrar la superioritat de PF/FO; HR 1,64; IC 95%: 1,28 a 2,10; <math>p &lt; 0,001</math></p> <p>La taxa global de reaccions adverses va ser similar en ambdós grups: 20,7% en el grup de PF/FO i 18,7% en el grup de BU/FO.</p>	<p><b>Comparador:</b></p> <p>El comparador d'aquest ACA és una de les combinacions CSI/LABA autoritzades per al tractament de l'asma. Es considera adequat ja que és un dels seus comparadors actius.</p> <p><b>Durada de l'estudi:</b></p> <p>La durada de l'assaig és de 12 setmanes, considerada com la mínima durada dels estudis per avaluar l'eficàcia de fàrmacs per al tractament crònic de l'asma.</p> <p><b>Variable/s de mesura:</b></p> <p>El FEV1 és una variable de mesura adequada de la funció pulmonar.</p> <p>L'EMA recomana en l'asma considerar altres covariables primàries d'eficàcia que avaluïn la simptomatologia i siguin rellevants per als pacients, que aportin més evidències sobre l'eficàcia clínica del fàrmac estudiat.</p>	<p><b>Total: 5 punts</b></p> <p>Aleatorització: 1</p> <p>Doble cegament: 1</p> <p>Pèrdues: 1</p> <p>Aleatorització apropiada: 1</p> <p>Cegament apropiat: 1</p>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; BU/FO: budesonida/formoterol; DPI: inhalador de pols seca; EMA: European Medicines Agency; FEV1: Volum espiratori forçat en el primer segon; MDI: inhalador dosificador (metered dose inhaler); PF/FO: propionat de fluticasona/formoterol.

(#) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació  $< 3$ .

## Annex II. Taula de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA				
		PROPIONAT DE FLUTICASONA/FORMOTEROL	PROPIONAT DE FLUTICASONA/SALMETEROL	BUDESONIDA/FORMOTEROL
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	EA	Bodzenta-Lukaszyn et al <sup>11</sup> PF/FO: 23,8%	23,8%	18,7%
		Bodzenta-Lukaszyn et al <sup>12</sup> PF/FO: 20,7%		
	EA greus	Bodzenta-Lukaszyn et al <sup>11</sup> PF/FO: 1%	1%	1,4%
		Bodzenta-Lukaszyn et al <sup>12</sup> PF/FO: 0,7%		
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	Bodzenta-Lukaszyn et al <sup>11</sup> PF/FO: 0,5%	---	2,2%
		Bodzenta-Lukaszyn et al <sup>12</sup> PF/FO: 0,7%		
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens (SI/NO)	No	No	No
	Ancians (SI/NO)	No és necessari ajustar la dosi	No és necessari ajustar la dosi	No és necessari ajustar la dosi
	Embaràs (SI/NO)	No	No	No
	Lactància (SI/NO)	No	No	No
	<b>Comorbiditat:</b> • Insuficiència hepàtica (IH) • Insuficiència renal (IR) • D'altres	<b>IH:</b> No hi ha dades disponibles. <b>IR:</b> No hi ha dades disponibles per a l'ús de PF/FO en pacients amb insuficiència renal. Aquests pacients han de ser controlats regularment per assegurar l'ajust fins a la dosi mínima amb què es mantingui un control eficaç dels símptomes.	<b>IH:</b> No es disposa de dades sobre l'ús de PF/SA en pacients amb insuficiència hepàtica. <b>IR:</b> No és necessari ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal.	<b>IH:</b> No es disposa de dades sobre l'ús de BU/FO en pacients amb insuficiència hepàtica. Atès que la BU i el FO s'eliminen a través de metabolisme hepàtic, es pot esperar que l'exposició sigui major en els pacients amb cirrosi hepàtica greu. <b>IR:</b> No es disposa de dades sobre l'ús de BU/FO en pacients amb insuficiència renal.

ATC: antidepressius tricíclics; IMAOs: inhibidors de la monoaminoxidasa

## Annex II. Taula de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA				
		PROPIONAT DE FLUTICASONA/FORMOTEROL	PROPIONAT DE FLUTICASONA/SALMETEROL	BUDESONIDA/FORMOTEROL
<b>INTERACCIONS</b>	<b>Impacte sobre la salut</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- S'ha d'evitar la combinació amb inhibidors potents del CYP3A4 (p.ex. ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazole, nelfinavir, saquinavir, ketoconazole, telitromicina).</li> <li>- Utilitzar amb precaució junt amb diürètics de la nansa o tiazides.</li> <li>- La L-dopa, la L-tiroxina, l'oxitocina i l'alcohol poden reduir la tolerància cardíaca cap als agonistes <math>\beta_2</math>.</li> <li>- El tractament concomitant amb inhibidors de la monoaminoxidasa, pot precipitar reaccions hipertensives.</li> <li>- FO s'ha d'administrar amb precaució en pacients en tractament amb ATC o amb IMAO, o amb altres fàrmacs que prolonguen l'interval QTc, com els antipsicòtics, la quinidina, la disopiramida, la procaïnàmid i els antihistamínics.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- S'ha d'evitar l'ús de la combinació amb ritonavir ja que pot augmentar les concentracions de PF en plasma.</li> <li>- Es recomana tenir precaució i evitar, en la mesura del possible, el tractament a llarg termini amb ketoconazole i itraconazole (inhibidors del CYP3A4).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- S'ha d'evitar l'ús concomitant amb inhibidors del CYP3A4 (ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, claritromicina, telitromicina, nefazodona i els inhibidors de la proteasa del VIH).</li> <li>- Els blocadors beta-adrenèrgics poden reduir o inhibir l'efecte del formoterol.</li> <li>- L'administració simultània de quinidina, disopiramida, procaïnàmid, fenotiazines, antihistamínics i ATC pot prolongar l'interval QTc i augmentar el risc d'arítmies ventriculars.</li> <li>- La L-dopa, L-tiroxina, oxitocina i l'alcohol poden reduir la tolerància cardíaca als fàrmacs simpaticomimètics.</li> <li>- L'administració simultània d'IMAO pot provocar reaccions de hipertensió.</li> <li>- L'ús concomitant d'altres fàrmacs beta-adrenèrgics o anticolinèrgics pot tenir un efecte broncodilatador potencialment additiu.</li> </ul>
<b>EFFECTE DE CLASSE</b>	<b>(SI/NO)</b>	--	--	--
<b>POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ</b>		No descrits	No descrits	No descrits
<b>PLA DE RISC</b>		--	--	--

ATC: antidepressius tricíclics; IMAOs: inhibidors de la monoaminoxidasa





## BIBLIOGRAFIA

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA); 2012 [consultat febrer 2015]. Disponible a: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. British Guideline on the Management of Asthma. Quick Reference Guide. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); October 2014 [consultat febrer 2015]. Disponible a: <http://goo.gl/f6t9NT>
3. Guia de pràctica clínica sobre asma. Osakidetza. Servicio Vasco de Salud; 2005 [consultat febrer 2015]. Disponible a: <http://goo.gl/o6iDKA>
4. Ficha técnica Flutiform® (Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.). Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2014 [consultat febrer 2015]. Disponible a: <http://goo.gl/GfCDFj>
5. Nathan RA, D'Urzo A, Blazhko V, Kaiser K. Safety and efficacy of fluticasone/formoterol combination therapy in adolescent and adult patients with mild-to-moderate asthma: a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med.* 2012;12:67.
6. Pearlman DS, LaForce CF, Kaiser K. Fluticasone/Formoterol combination therapy compared with monotherapy in adolescent and adult patients with mild to moderate asthma. *Clin Ther.* 2013;35(7):950-66.
7. Corren J, Mansfield LE, Pertseva T, Blazhko V, Kaiser K. Efficacy and safety of fluticasone/formoterol combination therapy in patients with moderate-to-severe asthma. *Respir Med.* 2013;107(2):180-95.
8. Pertseva T, Dissanayake S, Kaiser K. Superiority of fluticasone propionate/formoterol fumarate versus fluticasone propionate alone in patients with moderate-to-severe asthma: a randomised controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(10):1357-69.
9. Bodzenta-Lukaszyk A, Pulka G, Dymek A, Bumbacea D, McIver T, Schwab B, Mansikka H. Efficacy and safety of fluticasone and formoterol in a single pressurized metered dose inhaler. *Respir Med.* 2011;105(5):674-82.
10. Bodzenta-Lukaszyk A, van Noord J, Schroder-Babo W, McAulay K, McIver T. Efficacy and safety profile of fluticasone/formoterol combination therapy compared to its individual components administered concurrently in asthma: a randomised controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(5):579-88.
11. Bodzenta-Lukaszyk A, Dymek A, McAulay K, Mansikka H. Fluticasone/formoterol combination therapy is as effective as fluticasone/salmeterol in the treatment of asthma, but has a more rapid onset of action: an open-label, randomized study. *BMC Pulm Med.* 2011;11:28.
12. Bodzenta-Lukaszyk A, Buhl R, Balint B, Lomax M, Spooner K, Dissanayake S. Fluticasone/formoterol combination therapy versus budesonide/formoterol for the treatment of asthma: a randomized, controlled, non-inferiority trial of efficacy and safety. *J Asthma.* 2012;49(10):1060-70.
13. Mansur AH, Kaiser K. Long-term safety and efficacy of fluticasone/formoterol combination therapy in asthma. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2013;26(4):190-9.
14. Fluticasone/formoterol inhaler (Flutiform). Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC); 2012 [consultat febrer 2015]. Disponible a: <http://goo.gl/kyN1ld>
15. Fluticasone propionate and formoterol fumarate metered dose inhaler, 50microgram/5microgram, 125microgram/5microgram 250microgram/10microgram (flutiform®). No:736/11. Scottish Medicines Consortium (SMC); Octubre 2011 [consultat febrer 2015]. Disponible a: <http://goo.gl/NhydLD>
16. Fluticasone propionate with eformoterol fumarate (Flutiform) for asthma. NPS RADAR; 2013 [consultat febrer 2015]. Disponible a: <http://goo.gl/mNCFsl>
17. ESNM3: Asthma: fluticasone/formoterol (Flutiform) combination inhaler. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2012 [consultat febrer 2015]. Disponible a: <http://goo.gl/Z7911q>

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) 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.

### Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent:

**Propionat de Fluticasona/ Formoterol.** Tractament regular de l'asma, quan l'administració d'una combinació sigui apropiada: per a pacients no controlats adequadament amb corticosteroides inhalats i amb agonistes  $\beta_2$  d'acció curta administrats "a demanda" o per a pacients adequadament controlats amb un corticosteroide per via inhalatòria i un agonista  $\beta_2$  d'acció prolongada. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2015.

© 2015, Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació  
Sanitàries de Catalunya (AQUAS)

1a Edició, Maig 2015. Barcelona