

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de levofloxacin (Quinsair®) en infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en fibrosis quística

IPT, 22/2019. V1

Fecha de publicación: 10 de junio de 2019<sup>†</sup>

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad de origen genético, de herencia autosómica recesiva. Es causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR en sus siglas en inglés).

Se desconoce la prevalencia exacta en Europa, pero se estima que se sitúa entre 1/8.000 y 1/10.000 individuos. Es el trastorno monogénico más común en niños caucásicos (1). La esperanza de vida ha ido mejorando los últimos años, encontrándose actualmente en 41,7 (IC95%: 38,5 a 44,0) años (2).

La proteína CFTR se comporta como un canal de cloro y de bicarbonato dependiente de AMPc, y se localiza en la superficie apical de células epiteliales de diferentes órganos tales como pulmón, páncreas e intestino. La disfunción de este canal de cloro y bicarbonato tiene como consecuencia una deshidratación de las secreciones y la producción de un moco espeso responsables de las manifestaciones de la enfermedad: bronconeumopatía crónica, alteraciones gastrointestinales y nutricionales, síndromes pierde-sal (pérdida aguda de sal, alcalosis metabólica crónica) y alteraciones urogenitales que originan azoospermia obstructiva en el varón (3).

Los síntomas digestivos y la deshidratación suelen aparecer en los dos primeros años de vida. La enfermedad pulmonar puede ser más o menos grave y con una presentación más o menos precoz en relación a las distintas clases de mutaciones del gen CFTR.

La primera causa de morbilidad y de mortalidad es la progresión de la enfermedad obstructiva y bronquiectasias debidas a la infección crónica endobronquial (4). La prevalencia de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* aumenta con la edad y llega al 80% en mayores de 18 años (2). Se identifican tres formas de la infección: primoinfección o infección inicial (primer cultivo positivo), infección intermitente (menos del 50% de cultivos positivos al año) e infección crónica (más del 50% de cultivos positivos en el último año).

Los expertos hacen hincapié en la importancia del tratamiento erradicador de *P. aeruginosa* en la fase inicial, ya que acabar con la bacteria una vez establecida la infección crónica es muy difícil y ello se asocia con peores resultados de supervivencia, función pulmonar, parámetros radiológicos, exacerbaciones y estado nutricional.

El tratamiento de elección en la fase crónica es el uso de antimicrobianos por vía inhalatoria, debido al particular nicho de la bacteria, la formación de biopelículas y las dificultades de penetración en la mucosa respiratoria que tienen muchos antimicrobianos por vía oral o intravenosa (5).

Los pacientes con FQ presentan particularidades farmacocinéticas diferentes a los individuos sanos, especialmente con los

aminoglucósidos y los betalactámicos. El volumen de distribución de estos fármacos está aumentado, existe un mayor aclaramiento por vía renal y, en consecuencia, su vida media está disminuida (6). Las terapias farmacológicas aprobadas en la Unión Europea para esta indicación, en este momento, incluyen antibioterapia inhalada continua con colistimetato de sodio, o intermitente (periodos de 28 días de tratamiento seguidos de 28 días sin tratamiento) con tobramicina o aztreonam. La constatación de que la mayoría de los beneficios conseguidos durante el tratamiento disminuyen durante los periodos de descanso, ha llevado a plantear otras pautas, entre ellas antibióticos inhalados de manera continua, alternándolos, o incluso acortando el tratamiento (por ejemplo, ciclos *on-off* de 14 días). La reciente aprobación del levofloxacin para inhalación abre el abanico terapéutico de la infección por *P. aeruginosa* en la FQ y el objeto de este informe es evaluar la eficacia y seguridad del mismo para posicionarlo entre los comparadores actuales.

## LEVOFLOXACINO (QUINSAIR®) (7,8)

Quinsair® ha sido autorizado para la indicación de tratamiento de infecciones pulmonares crónicas causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes adultos con FQ.

Se presenta en ampollas que contienen 240 mg de levofloxacin en solución para inhalación por nebulizador. La dosis recomendada es de 240 mg administrados por inhalación cada 12 horas. Cada ciclo de administración dura 56 días y consiste en 28 días de tratamiento seguidos de 28 días sin tratamiento.

Si se produce un broncoespasmo sintomático agudo después de recibir levofloxacin inhalado, puede usarse un broncodilatador inhalado de acción corta administrado al menos de 15 minutos a 4 horas antes de las dosis subsiguientes. En los pacientes que utilizan múltiples tratamientos inhalados, el orden recomendado de administración es el siguiente: broncodilatadores, dornasa alfa, técnicas de permeabilización de la vía aérea, levofloxacin en solución para inhalación y esteroides inhalados.

Para su administración, solo se debe utilizar el nebulizador Zirela® conectado con un controlador *eBase* o una unidad de control *eFlow rapid*.

### Farmacología (7)

Levofloxacin es un antibiótico perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas y es el enantiómero S del principio activo racémico ofloxacin.

#### Farmacodinamia

El mecanismo de acción de levofloxacin y otros antimicrobianos fluoroquinolónicos implica la inhibición de las enzimas ADN girasa y topoisomerasa IV bacterianas.

La resistencia a levofloxacin se adquiere casi siempre a través de un proceso gradual de mutaciones en posiciones diana en la ADN girasa y topoisomerasa IV bacterianas. La disminución de la sensibilidad al levofloxacin también se puede deber a la adquisición de plásmidos que codifican proteínas que protegen estas dianas de la inhibición (mecanismo no descrito por el momento en *P. aeruginosa*). Además, los mecanismos de eflujo y la menor permeabilidad bacteriana, característicos de *P. aeruginosa*, pueden conferir o contribuir a la resistencia.

La resistencia cruzada entre levofloxacin y otras fluoroquinolonas es habitual. Los puntos de corte establecidos para la administración sistémica (oral o intravenosa) de levofloxacin no son de aplicación a la administración por inhalación.

#### Farmacocinética

Los parámetros asociados con los efectos antibacterianos de levofloxacin son las razones  $C_{\max}/CMI$  y  $AUC/CMI$  ( $C_{\max} =$

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 20 de marzo de 2018.

concentración máxima, AUC = área bajo la curva y CMI = concentración mínima inhibitoria).

Los puntos de corte establecidos para la administración sistémica (oral o intravenosa) de levofloxacin no son de aplicación a la administración por inhalación.

La administración de dosis múltiples de levofloxacin 240 mg dos veces al día por inhalación da lugar a una exposición sistémica a levofloxacin aproximadamente un 50% inferior a la observada tras la administración sistémica de dosis comparables.

Levofloxacin se excreta principalmente inalterado en la orina y su metabolización es mínima. Por consiguiente, no cabe esperar interacciones con inhibidores o inductores de citocromo P450.

### Eficacia (8)

La eficacia y seguridad de levofloxacin inhalado han sido evaluadas para la indicación autorizada en pacientes clínicamente estables con FQ, mediante dos estudios pivotaes de fase III, el MPEX-207 y el MPEX-209, y una extensión de éste último, el MPEX-209-EXT).

Los pacientes incluidos en ambos estudios fueron mayores de 12 años, con peso mayor de 30 kg y con un diagnóstico confirmado de FQ. Además, tenían que cumplir los siguientes criterios:

- Un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) predicho > 25% pero <85%, según los criterios NHANES III.
- Espujo o exudado faríngeo positivo para *P. aeruginosa* al inicio del estudio y al menos un cultivo de espujo positivo para *P. aeruginosa* en los últimos 12 meses.
- Haber recibido durante los 12 meses anteriores al menos 3 ciclos de 28 días o un total de 84 días de terapia antimicrobiana inhalada (en el MPEX-209 se especificaba que tenía que ser tobramicina).
- Clínicamente estable y no haber fumado en los 28 días previos.
- $Cl_{Cr(C-G)} \geq 20$  ml/min.
- Saturación de oxígeno > 90% en aire ambiente.

En el desarrollo de los ensayos clínicos, todos los pacientes se administraron, en cada visita, 2 inhalaciones de un broncodilatador de acción corta (por ej. albuterol, salbutamol) 10-30 minutos previos al test de función pulmonar.

#### Estudio MPEX-207

Se trata de un estudio en fase III, multicéntrico, internacional, aleatorizado, controlado con placebo, en el que se estudió la eficacia y seguridad de levofloxacin solución para inhalación.

Se incluyeron un total de 330 pacientes aleatorizados 2:1 a recibir un ciclo de 28 días con levofloxacin 240 mg o con placebo dos veces al día, seguidos de 28 días sin tratamiento. La edad media fue 29,2 años (rango 12 a 62 años) y el 84.5% eran mayores de 18 años. La medicación fue auto administrada por los pacientes con un nebulizador PARI eFlow®.

Aquellos pacientes que comenzaron con otra terapia antipseudomónica inhalada o sistémica debido a exacerbaciones o empeoramiento de los síntomas dejaban de recibir el fármaco a estudio, pero continuaban siendo evaluados en las visitas de seguimiento. El hecho de comenzar un agente antipseudomónico no requería interrumpir el tratamiento de estudio si no se debía a una exacerbación.

Las características basales de la población eran mayormente comparables. La mayoría de los aislados en la determinación basal de *P.aeruginosa* tenían una CMI por encima de los puntos de corte CSLI y EUCAST para el tratamiento parenteral.

Completaron el estudio el 95,5% y 99,1% de los pacientes del grupo levofloxacin y placebo, respectivamente. Las tasas de discontinuación del fármaco en estudio antes del día 28 fueron 15,5% y 14,5% en los respectivos grupos, en su mayor parte debido al inicio de otro agente antimicrobiano por empeoramiento de los síntomas o exacerbación pulmonar (9,5% frente a 11,8%).

La comparación principal de eficacia se llevó a cabo utilizando la población por intención de tratar (ITT), comparando las distribuciones del tiempo hasta exacerbación entre el grupo levofloxacin y placebo, utilizando un test log-rank bilateral con un nivel de confianza del 5%. Otras variables secundarias estudiadas fueron el cambio relativo en el VEF1 desde el inicio hasta el día 28, el cambio en la densidad de *P.aeruginosa* en la muestra de espujo y el cambio en el cuestionario revisado de calidad de vida específico para fibrosis quística (CFQ-R) desde el inicio hasta el día 28.

No se encontraron diferencias significativas en el tiempo hasta la primera exacerbación pulmonar y la tendencia favoreció a placebo. El análisis secundario muestra un beneficio para el levofloxacin en la función pulmonar y en la reducción de la densidad bacteriana en espujo o que no hay diferencia entre ambos tratamientos. Los principales resultados de eficacia se exponen en la Tabla 1.

**Tabla 1: Resumen de la eficacia de levofloxacin en el estudio MPEX-207. (Población ITT)**

	Levofloxacin (N=220)	Placebo (N=110)	Hazard Ratio ó Diferencia de medias de mínimos cuadrados (IC 95%)
<b>Variable principal</b>			
Tiempo hasta exacerbación pulmonar, en días, desde el inicio a la visita final.	51,5 (43 a NA)	58 (52 a NA)	HR: 1,3 (0,96 a 1,84)
Mediana (IC95%)			
<b>Variables secundarias</b>			
Cambio relativo en el VEF <sub>1</sub> , desde el inicio hasta el día 28, Media de mínimos cuadrados (EE)	1,73 (0,47)	0,43 (0,57)	Diferencia: 1,31 (0,27 a 2,34)
Cambio logarítmico de la densidad de <i>P. aeruginosa</i> (Log <sub>10</sub> UFC/g de espujo), desde el inicio al día 28. Media de mínimos cuadrados (EE)	-0,59 (0,14)	0,04 (0,17)	Diferencia: -0,63 (-0,95 a -0,30)
Cambio en el Cuestionario Revisado de Fibrosis Quística ámbito respiratorio - (CFQ-R), desde el inicio hasta el día 28. Media de mínimos cuadrados (EE)	4,94 (1,12)	4,66 (1,37)	Diferencia: 0,28 (-2,30 a 2,85)

N: población total; IC: intervalo de confianza; EE: error estándar; VEF1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

#### Estudio MPEX-209

Se trata de un estudio de fase 3, abierto, aleatorizado, con control activo, de no inferioridad, para evaluar la seguridad y eficacia de levofloxacin solución para inhalación frente a tobramicina solución para inhalación, y explorar la eficacia comparativa tras varios ciclos de administración.

Se incluyeron un total de 282 pacientes aleatorizados 2:1 a recibir tres ciclos de 56 días, consistentes en 28 días de tratamiento con levofloxacino 240 mg o tobramicina 300 mg dos veces al día, seguido de 28 días sin tratamiento. La edad media fue de 28,5 años (rango 12 a 63 años) y el 86,4% eran mayores de 18 años. La medicación fue auto administrada por los pacientes con un nebulizador PARI eFlow® para el levofloxacino y un nebulizador PARI LC® PLUS para la tobramicina.

En el curso del tratamiento de una exacerbación, los pacientes interrumpían la medicación del estudio, pero la reiniciaban a continuación, siguiendo el mismo esquema de tratamiento.

De los 282 pacientes aleatorizados, recibieron tratamiento 272. Cerca del 90% completaron los 168 días de estudio. Antes del quinto mes (inicio del tercer ciclo) habían discontinuado el tratamiento de manera permanente el 12,7% de los pacientes con levofloxacino y el 15,1% de los pacientes con tobramicina. El motivo mayoritario de discontinuación en el grupo levofloxacino fue presentar efectos adversos (6,3%) y en el de tobramicina comenzar la utilización de otros agentes antimicrobianos (5,4%).

Las características basales de la población estuvieron bien balanceadas. La mayoría de los aislados de *P.aeruginosa* tenían una CMI para levofloxacino por encima de los puntos de corte CSLI y EUCAST para el tratamiento parenteral. La resistencia a tobramicina se basó también en los puntos de corte por vía parenteral. Se observó resistencia en el 34% y 36% de los grupos tobramicina y levofloxacino, respectivamente.

El análisis principal de eficacia se basó en la población ITT. Se compararon las medias del cambio relativo en el porcentaje de VEF1 predicho del día 28 con respecto al valor basal. Como método estadístico se utilizó un análisis de las covarianzas (ANCOVA) incluyendo en el modelo el grupo de tratamiento, la región geográfica, la edad y los valores basales del porcentaje de VEF1 predicho. El margen de inferioridad se fijó en -4%. Si se demostraba la no inferioridad, se realizaba una evaluación de la superioridad tanto para el cambio relativo como absoluto del VEF1 predicho del día 28 con respecto al valor basal, utilizando un test bilateral con un 5% de nivel de confianza.

Otras variables secundarias fueron el tiempo hasta exacerbación durante los 3 ciclos, el tiempo hasta la administración de otros antibióticos antipseudomona, el cambio en la densidad de *P.aeruginosa* en esputo y cambios en el cuestionario revisado de calidad de vida específico para fibrosis quística (CFQ-R) desde el inicio hasta el día 28 del primer ciclo.

Los resultados del análisis principal demostraron no inferioridad de levofloxacino solución para inhalación respecto a tobramicina solución para inhalación. La diferencia de medias entre los grupos fue de 1,86 y el IC95% -0,66 a 4,39%, siendo el margen inferior superior al pre-especificado -4% para mostrar no inferioridad. El cambio relativo en el porcentaje de VEF1 predicho del día 28 con respecto al valor basal favoreció al levofloxacino, pero no hubo evidencia estadística de superioridad ( $p = 0,15$ ).

El tiempo hasta la primera exacerbación pulmonar desde el inicio hasta la visita final tendió a ser mayor en el grupo de levofloxacino (mediana de 131 días) que en el grupo de tobramicina (mediana de 90,5 días), pero no hubo diferencias estadísticamente significativas (HR = 0,78; IC95%: 0,57 a 1,07).

Ambos tratamientos redujeron la densidad en esputo de *P.aeruginosa*, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (media de diferencia 0,44  $\log_{10}$  CFU/g; IC95%: -0,01 a 0,88).

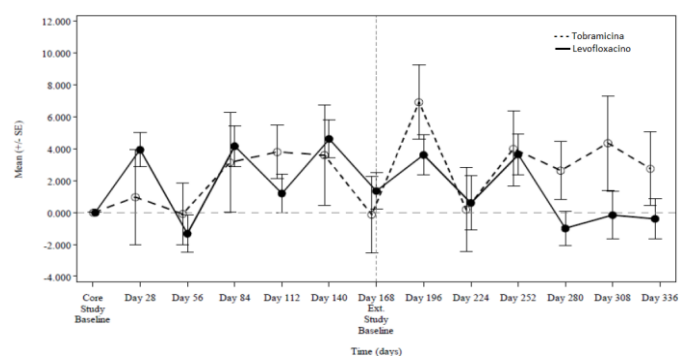
El cambio en el cuestionario revisado de calidad de vida específico para fibrosis quística (CFQ-R) mostró un aumento significativo en el grupo de levofloxacino y una disminución en el grupo de tobramicina en el día 28, (diferencia de 3,19 IC95%: 0,05 a 6,32).

### Estudio MPEX-209-EXT

Se trata de un estudio de extensión de 6 meses, partiendo del día 168 del estudio MPEX 209. Se incorporaron aquellos pacientes que se encontraban clínicamente estables, que venían de recibir 3 ciclos de levofloxacino o tobramicina. De los 144 pacientes elegibles, solo participaron 88 (32 del grupo tobramicina y 56 del levofloxacino), de los cuales 15 abandonaron el estudio antes del día 336.

Al comienzo del estudio el porcentaje de FEV1 era mayor en el grupo levofloxacino (media 56,2) comparado con el grupo tobramicina (media 50,9). El efecto se mantuvo al final del cuarto y quinto ciclo, pero no en el sexto. En cambio, la población que venía de recibir tobramicina, no experimentó una bajada en el cambio de FEV1. En general, los pacientes que cambiaron de tobramicina a levofloxacino tendieron a obtener mejoras en los test de función pulmonar. (Figura 1).

**Figura 1: Cambio relativo en el %VEF1 desde el inicio hasta el día 336. (Población ITT)**



### Seguridad (7,8)

Un total de 472 pacientes con FQ han sido expuestos al menos a una dosis de levofloxacino solución para inhalación en distintos ensayos clínicos.

En los estudios de un solo ciclo, el número medio de días de exposición a levofloxacino 240 mg dos veces al día fue de 25,6 y 214/257 sujetos recibieron al menos el 80% del tratamiento asignado (por ejemplo, 28 días). En los estudios que consistieron en 3 ciclos, el número medio de días de exposición fue 69 y 123/182 de los pacientes recibieron al menos 80% del tratamiento asignado (por ejemplo, 84 días).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron tos/tos productiva (54%), disgeusia (30%) y fatiga/astenia (25%).

En los estudios frente a placebo, la tasa de efectos adversos asociados al fármaco fue mayor en el grupo del levofloxacino (49,8% en comparación con 18,5% en el grupo placebo) debido a la disgeusia en su mayor parte, tos, aumento del esputo y pirexia. Sin embargo, en la incidencia de efectos adversos más graves fue equilibrada en ambos grupos (8,6% en levofloxacino y 6,8% en placebo).

En los estudios frente a comparador activo (tobramicina), el grupo de pacientes que más efectos adversos asociados al fármaco, experimentó fue el de levofloxacino (44,5% frente a 15,6%), también debido a disgeusia, aumento del esputo, tos e hipersecreción paranasal. La tasa de efectos adversos severos fue menor en este grupo (11,5% frente a 18,9%).

Tuvieron lugar pocos efectos adversos graves asociados al uso del fármaco y no se produjo ninguna muerte durante los estudios. En este sentido, destaca la aparición de bronconeumopatía en 3 pacientes que recibieron levofloxacino y en 2 pacientes del grupo tobramicina.

En cuanto a efectos de clase de interés relacionados con el grupo farmacológico (fluoroquinolonas) se describió hepatotoxicidad asociada al uso del fármaco en un 1,2%. En todos los casos se recuperaron las alteraciones hepáticas.

En los ensayos clínicos, 51 adolescentes con FQ ( $\geq 12$  a  $< 18$  años) recibieron levofloxacin 240 mg dos veces al día y 6 recibieron levofloxacin 120 mg ( $n = 3$ ) o 240 mg ( $n = 3$ ) una vez al día. Además, 14 niños con FQ ( $\geq 6$  a  $< 12$  años) y 13 adolescentes con FQ ( $\geq 12$  a  $< 17$  años) recibieron levofloxacin 180 mg o 240 mg una vez al día durante 14 días. Según estos datos limitados, no parece haber ninguna diferencia clínicamente significativa en el perfil de seguridad de levofloxacin solución para inhalación en estos subgrupos de la población pediátrica en comparación con los adultos. Sin embargo, en los ensayos clínicos se han observado dos casos de artralgia en niños y no se describe la seguridad a largo plazo.

No hay datos sobre el uso de levofloxacin solución para inhalación en pacientes embarazadas, en lactancia ni en otras poblaciones especiales.

## DISCUSIÓN

El levofloxacin solución para inhalación es la primera quinolona que se presenta en esta forma farmacéutica para esta indicación. Aumenta el abanico de mecanismos de acción disponibles junto con el aminoglucósido tobramicina, la poliximina colistimetato de sodio y la monobactama aztreonam.

El objetivo del tratamiento con antibióticos de mantenimiento en la infección pulmonar crónica en FQ es el control de la infección, ya que disminuye el número y la frecuencia de las exacerbaciones, la carga bacteriana que conlleva a la inflamación del tejido y el consiguiente deterioro de la función pulmonar. Por tanto, las variables utilizadas en los estudios para evaluar la eficacia y seguridad del levofloxacin inhalado son las adecuadas ya que permiten medir la situación de la infección y el efecto sobre el paciente.

Con respecto a los comparadores existentes para esta indicación, el tratamiento con mayor evidencia acumulada es la tobramicina (9). Esto puede justificar que el único comparador activo en los estudios del levofloxacin solución para inhalación sea la tobramicina. No existen ensayos clínicos comparativos frente a las otras posibilidades para la misma indicación, colistimetato de sodio y aztreonam.

No existen estudios concluyentes que evidencien que la rotación de antibióticos puede disminuir la resistencia adquirida por las bacterias en la FQ. Sin embargo, en la práctica clínica actual hay una tendencia a la rotación de colistimetato de sodio y tobramicina y en menor medida de aztreonam. Por este motivo, es difícil reclutar pacientes para los ensayos que hayan recibido ciclos repetidos del mismo antibiótico. En este sentido, en los criterios de inclusión de los estudios pivotaes se exigía que los pacientes reclutados deberían haber recibido algún ciclo antibiótico en el año anterior (sin especificar cuál en el estudio MPEX 207 y teniendo que ser tobramicina en el MPEX 209). Este criterio se acerca a la práctica clínica habitual donde los pacientes suelen haber tenido terapias inhaladas previas y pueden ser más difíciles de manejar y no responder a nuevas terapias.

Según los resultados de los ensayos, el levofloxacin es no inferior a tobramicina y es mejor que placebo en cuanto a cambios en la función pulmonar (VEF1). Debe apreciarse que, esta comparación de los pacientes tratados por primera vez con levofloxacin frente a grupo de tobramicina pre-tratados con tobramicina, puede estar sesgada a favor del levofloxacin. El levofloxacin no muestra otras ventajas destacables frente a tobramicina.

Los resultados están en consonancia con los datos publicados en un metaanálisis en red en el que se comparan todos los antibióticos inhalados comercializados y aprobados para la indicación de tratamiento de la infección crónica por *P.aeruginosa* en pacientes con FQ (10). Los hallazgos son consistentes con los estudios pivotaes. El levofloxacin en solución es mejor que placebo. Por otro lado, en el cambio de VEF1 tras el primer ciclo, aztreonam muestra una superioridad numérica sobre los demás, seguido del levofloxacin que es numéricamente mayor que tobramicina inhalada y en solución, colistimetato de sodio y placebo, sin embargo, todos los intervalos de confianza incluyen el cero, no siendo estadísticamente significativo. Debido a las limitaciones del diseño de cada estudio, la heterogeneidad y la variabilidad de los resultados debidos a los cambios en la práctica clínica, los resultados de este metaanálisis en red deben considerarse con cautela.

Con respecto a la edad de los pacientes evaluados, podría explicarse la ausencia de población pediátrica debido a que la colonización por *P.aeruginosa* va aumentando con la edad. Como consecuencia, no hay datos a largo plazo en pacientes menores de 18 años, y dado que la absorción sistémica es significativa, hay que tener en cuenta los estudios toxicológicos en animales jóvenes que muestran inflamación y destrucción de los cartílagos en crecimiento asociado con el uso de levofloxacin. Por esta razón, la población pediátrica se excluyó de la indicación en ficha técnica de este medicamento. Cabe remarcar que este efecto adverso se relaciona con el grupo de las quinolonas y que existen presentaciones orales indicadas y autorizadas para la misma indicación por infección de *P.pseudomonas* en pacientes pediátricos con FQ, por lo que habrá que esperar

En el plan de manejo de riesgos tras la autorización de comercialización establece el deber del titular de la comercialización de presentar evaluaciones periódicas en materia de seguridad. Así mismo, se instó a realizar un estudio de seguridad post-autorización no intervencionista en un registro de pacientes con FQ para investigar el perfil de seguridad del Quinsair® en la práctica clínica habitual en la Unión Europea que finalizará en el año 2022 (7).

## CONCLUSIÓN

El levofloxacin solución para inhalación (240 mg dos veces al día) ha demostrado en un único ensayo clínico de no inferioridad una eficacia comparable a la de la tobramicina en cuanto a cambios en la función pulmonar (VEF1) para el tratamiento de la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes adultos con fibrosis quística, aunque en relación a otras variables secundarias evaluadas (tiempo hasta la primera exacerbación, calidad de vida o carga bacteriana) no existieron diferencias en ambos tratamientos.

En base a las recomendaciones ya establecidas, de añadir terapia antibiótica inhalada al repertorio de tratamiento de soporte en la fibrosis quística cuando existe una infección crónica, el levofloxacin solución para inhalación puede considerarse una alternativa más a la tobramicina cuando el uso de ésta o de las otras alternativas disponibles (colistimetato de sodio y aztreonam) no sea posible por razones de sensibilidad o toxicidad.

En este contexto, con la difusión y puesta en marcha de programas de optimización de uso de antibióticos, es recomendable consultar con un microbiólogo o con un especialista en enfermedades infecciosas para que asista en el manejo terapéutico de este tipo de infecciones tan complejo.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Quinsair® (levofloxacin).



## REFERENCIAS

1. Bellon G. Orphanet [sede web]. 2017. ORPHA:586 Cystic fibrosis. [Accedido 10/10/2017]. Disponible en: <http://www.orpha.net>.
2. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2015. Annual Data Report. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2016. Disponible en: <https://www.cff.org/our-research/cf-patient-registry/2015-patient-registry-annual-data-report.pdf>.
3. Salcedo Posadas A, Gartner S, Giron Moreno RM, Garcia Novo MD. Tratado de fibrosis quística. Praxis farmacéutica, Editorial Justim SL; 2012.
4. Risk factors for age at initial Pseudomonas acquisition in the cystic fibrosis epic observational cohort. J Cyst Fibros. 2012; 11(5): 446–453.
5. Canton R, Maiz L, Escribano A et al. Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por Pseudomonas aeruginosa en el paciente con fibrosis quística. Arch Bronconeumol 2015;51:140-50.
6. Gartner S, Cobos Barroso N. Pautas terapéuticas actuales. En: Viejo Bañuelos. Monografía en Neumología. Fibrosis quística. Zaragoza: Neumología y Salud S.L.; 2008. p. 111-30.
7. EMA. Ficha Técnica de Quinsair®. [Accedido el 15/11/2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Product\\_Information/human/002789/WC500187845.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Product_Information/human/002789/WC500187845.pdf).
8. EMA. European Public Assessment Report. Quinsair®. [Accedido el 15/11/2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Public\\_assessment\\_report/human/002789/WC500187847.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public_assessment_report/human/002789/WC500187847.pdf).
9. Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(3):CD 001021.
10. Elborn S, Vataire AL, Fukushima A et al. Comparison of Inhaled Antibiotics for the Treatment of Chronic Pseudomonas aeruginosa Lung Infection in Patients With Cystic Fibrosis: Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. Clin Ther. 2016; 38 (10), 2016.

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Extremadura**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Fibrosis Quística, el Foro Español de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.