

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Furoato de Fluticasona/Vilanterol (Relvar Ellipta<sup>®</sup>, Revinty Ellipta<sup>®</sup>)

IPT, 18/3/2015. V2

Fecha de publicación: 10 de marzo de 2020<sup>†</sup>

Fecha de corrección: 27 de marzo de 2020

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, en la que intervienen diversas células y mediadores celulares y que se asocia a una hiperrespuesta de los bronquios que produce episodios recurrentes de sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, particularmente por la noche o de madrugada. Estos episodios se asocian generalmente con una obstrucción extensa y variable al flujo aéreo pulmonar que a menudo es reversible de forma espontánea o con el tratamiento (1).

Se estima que en España afecta aproximadamente al 4,9% de los adultos (aunque se han descrito prevalencias de hasta el 14,6% en algunas zonas geográficas) (2) y a alrededor del 10% de los niños (3). Los objetivos del tratamiento del asma son alcanzar y mantener el control de los síntomas, mantener unos niveles de actividad normales (incluyendo el ejercicio), mantener la función pulmonar tan cerca de los niveles normales como sea posible, prevenir las exacerbaciones y la mortalidad del asma, evitando los efectos adversos de los medicamentos empleados. El tratamiento farmacológico debe aplicarse de manera escalonada, y ha de ser ajustado de forma continua, en función del grado de control de la enfermedad.

Los corticosteroides inhalados (CSI) administrados de manera continuada constituyen el tratamiento de elección para el control a largo plazo del asma. En adultos y niños a partir de 5 años de edad, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas de CSI. En caso de que no se logre el control de la enfermedad, se recomienda añadir un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA) antes que aumentar la dosis de CSI para lograr el control de los síntomas y prevenir las crisis (1).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad caracterizada por síntomas respiratorios (disnea, tos y/o expectoración) y limitación persistente al flujo aéreo, pudiendo cursar con periodos puntuales de empeoramiento agudo, denominados exacerbaciones (4) La EPOC se asocia generalmente a una exposición continuada a partículas o gases nocivos, principalmente al humo del tabaco. Se estima que su prevalencia en la población española de 40 a 80 años es del 10,2% (15,1% en hombres y 5,7% en mujeres) y constituye la 4ª causa de muerte en España, produciendo unas 29.000 muertes al año (5).

No existe un tratamiento para revertir la EPOC, más allá del control de los factores de riesgo (ej.: exposición al tabaco, gases contaminantes, etc.) y los objetivos del tratamiento farmacológico se dirigen a aliviar los síntomas, mejorar la tolerancia al ejercicio y el estado de salud, prevenir la progresión de la enfermedad, prevenir y tratar las exacerbaciones y reducir la mortalidad.

La base del tratamiento farmacológico de la EPOC estable son los broncodilatadores inhalados (agonistas  $\beta_2$  o anticolinérgicos). En los pacientes que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con broncodilatadores de acción corta, se utilizan los agonistas  $\beta_2$  de larga duración (LABA) o los anticolinérgicos de larga duración (LAMA), junto con o sin CSI en aquellos pacientes que presenten exacerbaciones de forma frecuente. Antes de concluir que un tratamiento es insuficiente, deben evaluarse la técnica del uso del inhalador, así como la adherencia al tratamiento (4,6)

## FUORATO DE FLUTICASONA/VILANTEROL (RELVAR ELLIPTA<sup>®</sup> REVINTY ELLIPTA<sup>®</sup>) (7)

La asociación furoato de fluticasona/vilanterol (FF/VI) es una combinación a dosis fija de un CSI y un LABA que se administra por vía inhalatoria (código ATC: R03AK10). Ha sido autorizada en las siguientes indicaciones:

- Tratamiento regular del asma en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores cuando la administración de la combinación de un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria sea apropiada ("pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas  $\beta_2$  inhalados de acción corta administrados a demanda", y desde enero de 2018 también "en pacientes adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas  $\beta_2$  inhalados de acción prolongada").
- Tratamiento sintomático de adultos con EPOC, con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) inferior al 70% del normal (post-broncodilatador) y una historia clínica de exacerbaciones a pesar del uso regular de una terapia broncodilatadora.

No debe utilizarse para tratar los síntomas agudos del asma o las exacerbaciones agudas en la EPOC.

Se han autorizado dos presentaciones con distinta dosificación del componente furoato de fluticasona (FF): 92/22 mcg y 184/22 mcg, polvo para inhalación en dispositivos que contienen 30 dosis.

Se presenta en un nuevo dispositivo inhalador para polvo seco (Ellipta<sup>®</sup>). Cada inhalación proporciona una dosis liberada (para un flujo inspiratorio de 60 L/min) de 92 ó 184 mcg de FF y 22 mcg de vilanterol (VI). Esto se corresponde con una dosis predispensada de 100 mcg o 200 mcg de FF, respectivamente y 25 mcg de VI.

El FF es unas 5 veces más potente que el propionato de fluticasona (PF). Una dosis de 100 mcg de FF una vez al día equivale aproximadamente a 250 mcg de PF dos veces al día, mientras que 200 mcg de FF una vez al día equivalen aproximadamente a 500 mcg de PF dos veces al día.

## Farmacología (8)

El FF es un CSI sintético con una potente actividad antiinflamatoria. Los corticosteroides, en general, han demostrado tener una amplia variedad de acciones sobre diversos tipos celulares y mediadores involucrados en la inflamación.

VI es un LABA. Su efecto farmacológico se debe a la estimulación de la enzima adenilato ciclasa intracelular (que cataliza la transformación del ATP en AMP cíclico), dando lugar a un aumento en los niveles del AMP cíclico, lo que produce la relajación del músculo liso bronquial y la inhibición de la liberación de mediadores de la hipersensibilidad inmediata de las células, especialmente de los mastocitos.

A fecha de la elaboración de este informe, ninguno de ellos ha sido autorizado en monoterapia. Los pacientes con asma deben recibir la concentración de Relvar que contenga la dosis apropiada de FF de acuerdo a la gravedad de su enfermedad. Los prescriptores

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 20 de diciembre de 2019

deben saber que en los pacientes con asma, una dosis diaria de 100 mcg de FF es aproximadamente equivalente a 250 mcg de propionato de fluticasona (PF) dos veces al día (dosis intermedia), mientras que 200 mcg de FF una vez al día es aproximadamente equivalente a 500 microgramos de PF dos veces al día (dosis alta). La posología recomendada para el tratamiento del asma es de una inhalación de FF/VI 92/22 mcg una vez al día. Si los pacientes no están controlados adecuadamente con esta dosis, puede aumentarse a una inhalación de 184/22 mcg una vez al día.

En el caso de la EPOC, la posología recomendada es de una inhalación de 92/22 mcg una vez al día. La dosis 184/22 mcg no está indicada en el tratamiento de la EPOC debido a que no ha demostrado un beneficio clínico adicional y existe un aumento en el riesgo de desarrollar neumonía y otros efectos adversos en comparación con la dosis de 92/22 en estos pacientes.

### Eficacia en Asma

El programa de desarrollo clínico de fase III inicial para asma incluyó 3 estudios pivotaes y 2 de soporte, en los que se evaluaron las exacerbaciones asmáticas graves, la función pulmonar y la sintomatología (9).

#### Exacerbaciones

**Estudio HZA106837** (10) [n=2.019]: estudio pivotal a largo plazo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y con una duración variable (desde 24 semanas a un máximo de 78 semanas, aunque la mayoría de los pacientes fueron tratados durante al menos 52 semanas) y cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de FF/VI 92/22 mcg en la reducción del riesgo de experimentar exacerbaciones graves frente a FF 92 mcg. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir bien furoato de FF/VI 92/22 mcg [n=1.009] o FF 92 mcg [n=1.010] ambos administrados una vez al día.

Los criterios de inclusión fueron pacientes a partir de 12 años de edad (edad media de 42 años), diagnosticados de asma (evolución media de la enfermedad de 15 años), con un VEF1 entre el 40-90% del valor predicho, en tratamiento con CSI solos o en asociación con un LABA y con antecedentes de una o más exacerbaciones que requirieran el tratamiento con corticoides orales o sistémicos o visita a urgencias u hospitalización en los 12 meses previos a su inclusión.

La variable primaria fue el tiempo hasta la primera exacerbación asmática grave, definida como un empeoramiento del asma que requiriera el tratamiento con corticosteroides sistémicos durante un mínimo de 3 días, hospitalización o visita a urgencias.

Como variables secundarias se evaluaron el cambio medio ajustado respecto los valores basales en el VEF1 valle y la tasa de exacerbaciones graves por paciente y año.

El riesgo de experimentar una exacerbación grave en los pacientes tratados con FF/VI 92/22 mcg se redujo en un 20% con respecto a los pacientes tratados con FF 92 mcg en monoterapia (HR=0,795, p=0,036; IC 95%: 0,642; 0,985), aunque esta reducción en términos absolutos fue del 3,1%.

La tasa de exacerbaciones asmáticas graves por paciente y año fue 0,19 en el grupo FF 92 mcg y 0,14 en el grupo FF/VI 92/22 mcg (aproximadamente 1 cada 7 años). La razón de la tasa de exacerbaciones para FF/VI 92/22 mcg con respecto a FF 92 mcg fue de 0,755 (IC 95% 0,603; 0,945), lo que representa una reducción del 25% (p=0,014) (Tabla 1).

**Tabla 1. Resultados en exacerbaciones (estudio HZA106837)**

Variable	FF 22 (n=1.010)	FF/VI 92/22 (n=1.009)
<b>Exacerbaciones graves</b>		
<b>Probabilidad ajustada de presentar una o más exacerbaciones graves (%)</b>	15,9	12,8
<b>Hazard ratio vs FF</b>		0,795
(IC 95% )		0,642; 0,985
% reducción del riesgo		20%
valor p		0,036
<b>Tasa anual ajustada</b>	0,19	0,14
<b>Ratio vs FF</b>		0,755
(IC 95% )		0,603; 0,945
% reducción		25%
valor p		0,014

### Función pulmonar

**Estudio HZA106827** [n=609]: estudio pivotal multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos de 12 semanas de duración que evaluaron la eficacia y seguridad de FF/VI 92/22 mcg [n=201] en comparación con FF 92 mcg [n=205] y placebo [n=203], todos ellos administrados una vez al día.

**Estudio HZA106829** (11) [n=586]: estudio pivotal multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y 24 semanas de duración en el que se evaluaron la eficacia y seguridad de FF/VI 184/22 mcg [n=197] en comparación con FF 184 mcg [n=194] (ambos administrados una vez al día) y con 500 mcg de PF dos veces al día [n=195].

En ambos estudios se incluyeron pacientes a partir de 12 años de edad diagnosticados de asma, con VEF1 entre el 40-90% del valor predicho, sin antecedentes de exacerbaciones moderadas o graves en los meses anteriores y en tratamiento con CSI solos o en asociación con un LABA. Todos los sujetos tuvieron que estar tratados con una dosis estable de un CSI durante al menos 4 semanas antes de la visita 1 (visita de selección).

Las variables co-primarias de eficacia fueron la media del cambio respecto a los valores basales en la visita clínica del VEF1 valle (pre-broncodilatador y pre-dosis) al final del periodo de tratamiento en todos los sujetos y la media ponderada de los valores seriados del VEF1 durante 0 a 24 horas después de la administración de la dosis calculado en un subconjunto de sujetos al final del periodo de tratamiento. Los resultados obtenidos para las variables co-primarias, medidas a las 12 y 24 semanas, respectivamente, se muestran a continuación (Tabla 2):

**Tabla 2. Resultados en las variables co-primarias (estudios HZA106827 y HZA106829).**

HZA106827		HZA106829	
FF/VI 92/22 una vez al día vs. FF 92 una vez al día	FF/VI 92/22 una vez al día vs. Placebo	FF/VI 184/22 una vez al día vs. FF 184 una vez al día	FF/VI 184/22 una vez al día vs. PF 500 dos veces al día
<b>Cambios respecto a los valores basales en el VEF1 valle</b>			
36 ml	172 ml	193 ml	210 ml
p=0,405	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*
IC 95%: (-48;	IC 95%: (87;	IC 95%: (108;	IC 95%: (127;
<b>Media ponderada de los valores seriados del VEF1 en las 0-24 horas después</b>			
116 ml	302 ml	136 ml	206 ml
p=0,06	p<0,001*	p=0,048*	p=0,003*
IC 95%: (-5;	IC 95%: (178;	IC 95%: (1; 270)	IC 95%: (73;

\*Diferencias estadísticamente significativas.

Para la dosis menor, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en las dos variables co-primarias cuando se comparó con placebo, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas en comparación con FF en monoterapia.

Para la dosis mayor, se observaron diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes para ambas co-variables, tanto en comparación con FF como con PF, ambos en monoterapia.

**Estudio HZA113091** (12) [n=806]: estudio de soporte multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y una duración de 24 semanas en el que se evaluó la eficacia y seguridad de FF/VI 92/22 mcg administrado una vez al día en comparación con PF/salmeterol 250/50 mcg administrado dos veces al día.

La variable principal de eficacia fue la media ponderada de los valores seriados del VEF<sub>1</sub> en las 0-24 horas post-dosis. Como variable secundaria se estudió el cambio respecto a los valores basales en el VEF<sub>1</sub> valle.

Los valores en el cambio de la media ponderada de 24 horas del VEF<sub>1</sub> seriado respecto a los valores iniciales fueron de 341 ml para FF/VI y de 377 ml para PF/salmeterol. La diferencia entre tratamientos (37 ml a favor del grupo control) no alcanzó la significación estadística (p=0,162). Los sujetos en los grupos FF/VI y PF/salmeterol alcanzaron diferencias medias de 281 ml y 300 ml respectivamente, con respecto a los valores basales en VEF<sub>1</sub> valle. La diferencia entre los tratamientos tampoco fue estadísticamente significativa (p=0,485).

El efecto broncodilatador de 24-horas de FF/VI 92/22 mcg se mantuvo durante un año de tratamiento (variable secundaria del estudio HZA106837). Las mejoras en VEF<sub>1</sub> valle en las semanas 12, 36, 52 y final del estudio fueron de 83 a 95 ml en comparación con FF 92 mcg en monoterapia (p<0,001 IC 95% 52; 126 ml al final del estudio).

#### Sintomatología

Los resultados obtenidos para el cambio respecto a los valores basales en los porcentajes de días sin medicación de rescate y de días sin síntomas (evaluados como variables secundarias de los estudios HZA106827 y HZA106829), se muestran en la tabla siguiente (Tabla 3):

**Tabla 3. Resultados en las variables secundarias relacionadas con la sintomatología (estudios HZA106827 y HZA106829).**

HZA106827		HZA106829	
FF/VI 92/22 una vez al día vs. FF 92 una vez al día	FF/VI 92/22 una vez al día vs. placebo	FF/VI 184/22 una vez al día vs. FF 184 una vez al día	FF/VI 184/22 una vez al día vs. PF 500 dos veces al día
<b>Cambios respecto a los valores basales en el porcentaje de días sin medicación de</b>			
10,60%	19,30%	11,70%	6,30%
p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p=0,067
IC 95%: (4,3;	IC 95%: (13,0;	IC 95%: (4,9;	IC 95%: (-0,4;
<b>Cambios respecto a los valores basales en el porcentaje de día sin síntomas</b>			
12,10%	18,00%	8,40%	4,90%
p<0,001*	p<0,001*	p=0,010*	p=0,137
IC 95%: (6,2;	IC 95%: (12,0;	IC 95%: (2,0;	IC 95%: (-1,6;

\*Diferencias estadísticamente significativas.

El 44% de los pacientes en el grupo FF/VI 92/22 mcg estuvieron bien controlados (13) (ACQ7 ≤0,75) al final del tratamiento en comparación con el 36% de los sujetos en el grupo FF 92 mcg (OR: 1,50, p<0,001 IC 95% 1,23; 1,82) (Estudio HZA106837).

En enero de 2018 se incluyó la indicación de tratamiento del asma en pacientes adecuadamente controlados con otras combinaciones de ICS+LABA (7). Dicha indicación, similar a la de otras combinaciones de ICS+LABA, fue avalada por los resultados del estudio 201378, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, y de 24 semanas, cuyo objetivo fue demostrar la no inferioridad de FF/VI 92/22 mcg administrado una vez al día frente a PF/salmeterol 250/50 mcg administrado dos veces al día, en adultos y adolescentes cuyo asma estaba bien controlada después de 4 semanas de tratamiento abierto con PF/salmeterol 250/50 mcg administrado dos veces al día (N = 1504). FF/VI demostró ser no inferior a FP/SAL en función pulmonar (diferencia en el VEF<sub>1</sub> valle 19 ml, IC 95% -11 a 49; margen de no inferioridad -100 ml) (7).

#### Eficacia en EPOC

El programa de desarrollo clínico para la indicación en EPOC incluyó 4 estudios pivotaes (HZA112206, HZA112207, HZA102871 y HZA102970) y 5 de soporte, en los que se estudiaron las exacerbaciones moderadas y graves, la función pulmonar y la disnea. (14)

#### Exacerbaciones

**Estudios HZA102871** [n=1.622] y **HZA102970** [n=1.633] (15): estudios pivotaes replicados multicéntricos, aleatorizados, doble-ciego, de grupos paralelos y de 52 semanas de duración, en los que se comparó el efecto sobre las exacerbaciones de FF/VI 184/22 mcg, FF/VI 92/22 mcg, FF/VI 46/22 mcg con VI 22 mcg, todos administrados una vez al día.

Todos los pacientes incluidos debían tener 40 años o más, antecedentes de haber fumado por lo menos 10 paquetes-año; un VEF<sub>1</sub> post-salbutamol menor o igual al 70% del normal y un historial documentado de > 1 exacerbación de EPOC que requirió antibióticos y/o corticosteroides orales u hospitalización en los 12 meses anteriores a la visita 1.

La media de edad de los pacientes incluidos fue de 64 años, el 33-37% tenían una evolución de la enfermedad de más de uno, pero menos de 5 años y el 31%-32% entre 5 y 10 años. La media del VEF<sub>1</sub> postbroncodilatación fue aproximadamente el 45% del valor predicho, el 92%-93% de los pacientes habían experimentado al menos una exacerbación moderada y el 20% al menos una exacerbación grave en el último año.

La variable primaria fue la tasa anual de exacerbaciones moderadas y graves. Como variables secundarias se midieron el tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave, la tasa anual de exacerbaciones que requirieron corticosteroides y el cambio en el VEF<sub>1</sub> valle a la semana 52 con respecto a los valores iniciales.

El análisis integrado (previamente especificado) de ambos estudios, mostró una reducción en la tasa media anual de exacerbaciones moderadas y graves del 27% (IC 95%: 16; 37) en los pacientes tratados con FF/VI 92/22 con respecto a los pacientes que recibieron VI 22, siendo esta reducción en términos absolutos de 0,30 exacerbaciones por año (IC 95%: 0,18; 0,41) (Tabla 4).

**Tabla 4. Resultados en las exacerbaciones moderadas y graves (estudios HZC102970 y HZC102871)**

Variable	HZC102970		HZC102871		HZC102970 y HZC102871 integrado	
	VI 22 (n=409)	FF/VI 92/22 (n=403)	VI 22 (n=409)	FF/VI 92/22 (n=403)	VI 22 (n=818)	FF/VI 92/22 (n=806)
Tasa media anual ajustada de exacerbaciones	1,14	0,9	1,05	0,7	1,11	0,81
Ratio vs VI (IC 95%)	0,79 (0,64; 0,97)		0,66 (0,54; 0,81)		0,73 (0,63; 0,84)	
% reducción del riesgo (IC 95%)	21% (3, 36)		34% (19, 46)		27% (16, 37)	
Diferencia absoluta en nº de exacerbaciones por paciente-año (IC 95%)	0,24 (0,03; 0,41)		0,36 (0,20; 0,48)		0,30 (0,18; 0,41)	

No se observó una relación dosis-respuesta para la dosis mayor, con una reducción en el riesgo del 23% (IC 95%: 12; 34).

#### Función pulmonar

*Estudio HZC112206* (16) [n=1.030]: estudio pivotal multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y de 24 semanas de duración, en el que evaluó la eficacia y seguridad de FF/VI 46/22 mcg [n=206] y FF/VI 92/22 mcg [n=206] en comparación con FF 92 mcg [n=206], VI 22 mcg [n=205] y placebo [n = 207], todos administrados una vez al día.

*Estudio HZC112207* (17) [n=1.224]: estudio pivotal multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y de 24 semanas de duración en el que se evaluó la eficacia y seguridad de FF/VI 92/22 mcg [n=204] y FF/VI 184/22 mcg [n=205] en comparación con FF 92 mcg [n=204], FF 184 mcg [n=203] y VI 22 mcg [n=203] y placebo [n = 205], todos administrados una vez al día.

Todos los pacientes incluidos debían tener 40 años o más, con antecedentes de haber fumado por lo menos 10 paquetes-año; un VEF<sub>1</sub> post-salbutamol menor o igual al 70% del normal y una puntuación de disnea por la Escala Modificada de Evaluación de la Disnea (mMRC)  $\geq 2$  (escala de 0 a 4) en la fase de selección.

Las características de la población reclutada en ambos estudios fueron: media de edad de 62 años, el 38-39% tenía una evolución de la enfermedad de más de un año, pero inferior a 5 años y el 30% entre 5 y 10 años. El 90% de los pacientes se encontraba en un estadio II-III de la clasificación GOLD, el 20% de los pacientes había experimentado una exacerbación moderada y, entre un 7-9% de pacientes una exacerbación grave en el último año.

Las variables co-primarias en ambos estudios fueron la media ponderada del VEF<sub>1</sub> desde 0 a 4 horas tras la dosis el Día 168 y el cambio respecto a los valores basales del VEF<sub>1</sub> valle pre-dosis el Día 169.

En el análisis integrado de los dos estudios de 6 meses de duración, FF/VI 92/22 mostró mejorías clínicamente relevantes con respecto a placebo para las dos variables co-primarias y para la media ponderada del VEF<sub>1</sub> en las 0-4 horas post-dosis cuando se comparó con FF 92 mcg. Sin embargo, estas diferencias estuvieron por debajo de la diferencia mínima considerada clínicamente relevante en los protocolos de los ensayos para EPOC (100-140 ml) cuando se comparó con VI en monoterapia. (Tabla 5)

No se observó una relación dosis-respuesta en los valores obtenidos para ninguna de las dos variables co-primarias con la dosis mayor.

**Tabla 5. Resultados en las variables co-primarias (análisis integrado de los estudios HZC112206 y HZC112207).**

HZC112206 y HZC112207 (análisis integrado)		
FF/VI 92/22 una vez al día vs. placebo	FF/VI 92/22 una vez al día vs. FF 92 una vez al día	FF/VI 92/22 mcg una vez al día vs. VI 22 una vez al día
<b>Media ponderada del VEF<sub>1</sub> en las 0-4 horas después de la dosis</b>		
193 ml	148 ml	48 ml
IC 95%: (156; 230)	IC 95%: (112; 184)	IC 95%: (12; 84)
p<0,001*	p<0,001*	p=0,009*
<b>Cambios respecto a los valores basales en la media ajustada VEF<sub>1</sub> valle</b>		
129 ml	91 ml	46 ml
IC 95%: (91; 167)	IC 95%: (53; 129)	IC 95%: (8; 83)
p<0,001*	p<0,001*	p=0,017*

\*Diferencias estadísticamente significativas

*Estudio HZC113107* (18) [n=528]: estudio de soporte multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos y 12 semanas de duración en el que se comparó la eficacia y seguridad de FF/VI 92/22 mcg administrado una vez al día vs PF/salmeterol 500/50 mcg administrado dos veces al día.).

La variable principal fue el cambio con respecto a los valores iniciales en la media ponderada de los valores seriados del VEF<sub>1</sub> en las 24 horas después de la dosis al final de las 12 semanas de tratamiento. Como variable secundaria se estudió el cambio medio ajustado respecto a los valores basales del VEF<sub>1</sub> valle en el Día 85.

La diferencia media en el aumento de VEF<sub>1</sub> respecto a los valores basales durante 0 a 24 horas en comparación con PF/salmeterol 500/50 mcg fue de 22 ml (IC 95%: -18; 63 ml) sin diferencias estadísticamente significativas (p=0,282).

El cambio medio ajustado respecto a los valores basales del VEF<sub>1</sub> valle en el Día 85 fue 111 ml en el grupo FF/VI y 88 ml en el grupo PF/salmeterol; la diferencia de 23 ml (IC 95%: -20; 66) entre los grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa (p=0,294).

*Estudios HZC113109* [n=519] y *HZC112352* [n=511] (19): estudios de soporte multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, de grupos paralelos y 12 semanas de duración, en los que se comparó la eficacia de FF/VI 92/22 mcg administrado una vez al día vs PF/salmeterol 250/50 mcg administrado dos veces al día. La variable principal de ambos estudios fue la media ponderada de 24 horas del VEF<sub>1</sub> seriado respecto a los valores iniciales, evaluada a día 84.

Para el primer estudio, la asociación FF/VI 92/22 mcg mostró una mejoría con respecto a PF/salmeterol 250/50 mcg de 80 ml (IC 95%: 37;124 ml; p <0,001), mientras que para el segundo no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos. (Diferencia media: 29 ml; IC 95%:-22; 80; p=0,267).

Los resultados la función pulmonar medidos a las 52 semanas (estudios HZC102970 y HZC102871) mostraron resultados consistentes con los obtenidos en los estudios anteriores, con una mejora en la media ajustada del VEF<sub>1</sub> valle de 42 ml (diferencia considerada no clínicamente relevante) (IC 95%: 19; 64 ml; p<0,001) al comparar FF/VI 92/22 mcg frente a VI 22 mcg.

#### Sintomatología

Las variables relacionadas con la sintomatología, como la disnea (medida a través del cuestionario estandarizado de la enfermedad respiratoria crónica autoadministrado CRQ)(19), se evaluaron como variables secundarias en los estudios HZC112206 y HZC112207, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó con placebo (Estudio HZC112206: 0,30 IC95%: 0,06; 0,54; p= 0,014 y Estudio HZC112207: 0,24 IC95%: 0,02; 0,46; p=0,029) y con FF 92 mcg en monoterapia (Estudio HZC112206: 0,24 IC95%: 0,01; 0,48; p=0,044 y Estudio HZC112207: 0,36 IC95%: 0,14; 0,57; p<0,001) si bien éstas no fueron clínicamente relevantes

(la diferencia considerada clínicamente relevante para esta variable es una disminución de al menos 0,5 puntos en la puntuación total). No se observaron diferencias estadísticamente significativas para esta variable en comparación con VI 22 mcg en monoterapia.

### Seguridad (asma y EPOC) (7, 8)

Los resultados de los ensayos clínicos en asma y en EPOC fueron utilizados para determinar la frecuencia de las reacciones adversas relacionadas con la asociación FF/VI. Se realizó una evaluación integrada de las reacciones adversas, que incluyó un total de 7.034 pacientes para el análisis del asma y 6.237 sujetos para EPOC (8).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cefalea y nasofaringitis (143,5 casos y 194,9 casos por 1.000 pacientes año, respectivamente).

Además, se comunicaron con frecuencia ( $\geq 1\%$ ) neumonía, infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis, gripe, candidiasis en la boca y garganta, dolor orofaríngeo, sinusitis, faringitis, rinitis, tos, disfonía, dolor abdominal, artralgia, dolor de espalda, fracturas y pirexia y, con menos frecuencia, extrasístoles.

En general, el perfil de seguridad fue similar en pacientes con asma y EPOC, a excepción de la neumonía y las fracturas, que fueron observadas con mayor frecuencia en pacientes con EPOC.

En un análisis integrado de los estudios HZC102871 y HZC102970 ( $n = 3.255$ ), el número de casos de neumonía por 1.000 pacientes-año fue 97,9 en los pacientes tratados con FF/VI 184/22; 85,7 en el grupo tratado con FF/VI 92/22 y 42,3 en el grupo VI 22. En el caso de neumonía severa, el número de casos correspondiente por 1.000 pacientes-año fueron 33,6, 35,5 y 7,6 respectivamente, mientras que los casos de neumonía grave por 1.000 pacientes-año fueron 35,1 para FF/VI 184/22, 42,9 con FF/VI 92/22, 12,1 con VI 22. Los casos de neumonía mortales (por 1.000 pacientes-año) fueron 8,8 para FF/VI 184/22 frente a 1,5 para FF/VI 92/22 y 0 para VI 22. Esto motivó, entre otras razones, que la dosis 184/22 mcg no haya sido autorizada para el tratamiento de la EPOC.

En un estudio controlado con placebo (SUMMIT) (7,20) en 16.485 pacientes con EPOC moderada y alto riesgo cardiovascular, la incidencia de neumonía con FF/VI, FF, VI y placebo fue: neumonía notificada como reacción adversa (6%, 5%, 4%, 5%); neumonía notificada como reacción adversa grave (3%, 4%, 3%, 3%); muertes por neumonía adjudicadas al tratamiento (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%).

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7.034 pacientes), la incidencia de neumonía por 1.000 pacientes-año fue inferior a la observada en los estudios de EPOC: 18,4 para FF/VI 184/22 frente a 9,6 para FF/VI 92/22 y 8,0 en el grupo placebo.

Con respecto a las fracturas, en los dos estudios replicados de 12 meses de duración, la incidencia de fracturas óseas fue baja de forma global en todos los grupos de tratamiento, pero con una incidencia mayor en todos los grupos tratados con la combinación FF/VI (2%) en comparación con el grupo VI 22 mcg ( $<1\%$ ). En el estudio SUMMIT, la incidencia de todos los eventos de fractura con FF/VI, FF, VI y placebo fue del 2% en cada grupo, y las fracturas asociadas normalmente con el uso de ICS fueron inferiores al 1% en cada grupo (7,20).

En el análisis integrado de 11 estudios en asma la incidencia de fracturas fue inferior al 1%, y asociada en la mayoría de los casos con traumatismos.

Se comunicaron 11 muertes en los estudios de 6 meses y 53 en los estudios de un año de duración para EPOC. Las neumonías mortales fueron más altas en el grupo FF/VI 184/22, así como los eventos cardiovasculares en los grupos que contenían VI. Sólo

ocurrieron 4 muertes en los estudios de asma y ninguna estuvo relacionada con el tratamiento.

El perfil de seguridad cardiovascular de la asociación FF/VI viene determinado por los efectos agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos (21), pudiendo aparecer arritmias cardíacas, como taquicardia supraventricular y extrasístoles, por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave o anomalías en el ritmo cardíaco, tirotoxicosis, hipopotasemia no corregida o pacientes con predisposición a niveles séricos de potasio bajos.

En el estudio SUMMIT (7,20), la variable primaria de mortalidad por todas las causas fue: FF/VI 6,0%; placebo, 6,7%; FF, 6,1%; VI 6,4%. El riesgo de mortalidad con furoato de FF/VI no fue significativamente diferente comparado con placebo (HR 0,88; CI del 95%: 0,74 a 1,04;  $p = 0,137$ ), FF (HR 0,96; CI del 95%: 0,81 a 1,15;  $p = 0,681$ ) o VI (HR 0,91, CI del 95%: 0,77 a 1,09,  $p = 0,299$ ). El riesgo del evento cardiovascular compuesto (variable secundaria: muerte cardiovascular durante el tratamiento, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, angina inestable o ataque isquémico transitorio) fue similar con FF/VI comparado con placebo (HR 0,93; CI del 95%: 0,75 a 1,14), FF (HR 1,03; CI del 95%: 0,83 a 1,28) o VI (HR 0,94; CI del 95%: 0,76 a 1,16). Debido al componente FF, al igual que sucede con otros corticosteroides inhalados, pueden aparecer efectos sistémicos, especialmente si se utilizan dosis elevadas durante largos periodos, aunque la probabilidad de que estos aparezcan es mucho menor que con el uso de corticoides orales. Estos efectos incluyen síndrome de Cushing, aspecto cushingoideo, supresión suprarrenal, disminución de la densidad mineral ósea, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, cataratas y glaucoma y más raramente, efectos psicológicos o del comportamiento como hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños).

FF/VI se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas, así como en paciente diabéticos, debido a la notificación de casos de aumento de los niveles de glucosa en sangre en este tipo de pacientes.

Al igual que ocurre con otros broncodilatadores inhalados, tras la administración de la dosis puede aparecer broncoespasmo paradójico.

## DISCUSIÓN

La asociación de FF/VI ha mostrado ser más eficaz que placebo en cuanto a la mejoría de la función pulmonar tanto en asma como en EPOC. No obstante, cuando se comparó frente a los monocomponentes o frente a otros tratamientos activos, las diferencias no fueron en muchos casos estadística o clínicamente significativas.

En el caso de la indicación en asma, con la dosis menor (92/22 mcg), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las dos variables co-primarias que evaluaron la función pulmonar con respecto FF. Cuando se comparó con PF/salmeterol se observó un efecto ligeramente superior a favor de este último, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La dosis mayor (184/22 mcg), mostró diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en las dos variables co-primarias, tanto en comparación con PF como con FF.

Para las variables secundarias relacionadas con la sintomatología se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en comparación con FF en monoterapia para ambas dosis, mientras que cuando se comparó la dosis mayor frente a PF en monoterapia no se observaron diferencias. El efecto de la combinación FF/VI sobre las exacerbaciones únicamente se estudió para la dosis 92/22 mcg en comparación con FF 92 mcg, obteniéndose una reducción en el

riesgo de experimentar una exacerbación grave en términos absolutos de 3,1%.

Para la indicación en EPOC, la mejora de la asociación en el VEF1 valle fue de tan solo 46 ml en comparación con VI y de 91 ml con respecto a FF 92 mcg. Cuando se comparó con PF/salmeterol 250/50 mcg dos veces al día, (dosis no autorizada en Europa para el tratamiento de la EPOC), se observaron resultados contradictorios: en el estudio HZC113109 se encontraron diferencias estadísticamente significativas, mientras que en HZC112352 no se encontraron diferencias entre los tratamientos. Tampoco se encontraron diferencias cuando se comparó con PF/salmeterol 500/50 mcg (estudio HZC113107), en el que las dosis de CSI empleadas no fueron equipotentes. Respecto a las variables relacionadas con la sintomatología, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la disnea en comparación con FF 92 mcg, pero éstas no resultaron clínicamente relevantes. No hubo diferencias estadísticamente significativas en comparación con VI 22 mcg. FF/VI produjo una disminución estadísticamente significativa en la tasa media anual ajustada de exacerbaciones moderadas y graves, aunque la diferencia absoluta fue sólo de 0,3, mientras que no se han realizado estudios comparativos frente a PF/salmeterol en cuanto a las exacerbaciones.

La idoneidad del comparador utilizado en los ensayos clínicos pivotaes tanto para asma como para EPOC resulta cuestionable, ya que ninguno de los monocomponentes de la combinación FF/VI - frente a los cuales la combinación no ha demostrado superioridad de manera concluyente (22)- ha sido previamente autorizado para el tratamiento del asma o EPOC. A pesar de que los ensayos clínicos de soporte compararon la asociación FF/VI frente a otra asociación CSI/LABA autorizada (PF/salmeterol), en el caso de los ensayos para EPOC estos fueron de corta duración y se obtuvieron resultados contradictorios, por lo que no pueden extraerse conclusiones a este respecto.

Desde la autorización inicial, se ha publicado diversas revisiones (23-25), entre las que destaca un meta-análisis de ensayos clínicos que compararon FF/VI con sus monocomponentes (25), el cual está en línea con los resultados de los ensayos pivotaes, así como diversos estudios entre los que destacan el SUMMIT (20) y el SALFORD-COPD (26). El estudio SUMMIT fue diseñado para intentar demostrar que FF/VI mejoraba la supervivencia respecto a placebo en pacientes con EPOC y alto riesgo cardiovascular, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos en la variable principal de mortalidad por cualquier causa, ni tampoco en las variables secundarias de eventos cardiovasculares, neumonías o fracturas osteoporóticas (20). Dichos datos han sido incluidos en ficha técnica (7) El estudio SALFORD-COPD comparó la combinación de FF/VI respecto al "tratamiento habitual" en una región de Reino Unido (Salford, UK) (26). Los resultados mostraron una reducción de la tasa de exacerbaciones moderadas y graves con FF/VI. No obstante, tal y como se reflejó en la guía GOLD de 2017, resulta complicado establecer recomendaciones basadas en los resultados de dicho estudio debido a la heterogeneidad en los tratamientos utilizados en el grupo de "tratamiento habitual", la mayor frecuencia de cambios de tratamiento en el grupo de pacientes que recibieron CSI/LABA y las características específicas de práctica médica en la región de Reino Unido en la que se llevó a cabo el estudio. El perfil de seguridad de la combinación FF/VI está determinado por los efectos corticosteroideos y  $\beta_2$  adrenérgicos, que, en general, son comunes a los del resto de asociaciones CSI+LABA autorizados. No obstante, la neumonía fue notificada como un efecto adverso frecuente con una mayor incidencia de casos graves y mortales en los ensayos para EPOC. Éste ha sido el motivo principal (además de una falta de relación dosis-respuesta tanto en la mejoría de la función pulmonar como en la reducción de las exacerbaciones),

por el que la dosis superior no ha sido autorizada para el tratamiento de la EPOC.

En el caso del asma, la asociación de un CSI con un LABA se recomienda como tratamiento de elección utilizando dosis bajas del CSI en aquellos pacientes que no hayan sido adecuadamente controlados con éste en monoterapia (como tercer escalón del tratamiento), mientras que la asociación de dosis medias-altas de un CSI con un LABA constituye el cuarto escalón de tratamiento y debe utilizarse en los pacientes no controlados con el tratamiento anterior. Con la asociación FF/VI, no es posible un tratamiento escalonado de inicio con los monocomponentes, ya que éstos no están autorizados por separado. Asimismo, es importante destacar en el caso de la asociación FF/VI 92/22, la dosificación del componente FF equivale a 250 mcg de PF dos veces al día, mientras que en el caso de la dosis mayor (FF/VI 184/22), ésta equivale a 500 mcg de PF dos veces al día. De acuerdo a la Guía GINA (Global Initiative for Asthma) (1), estas dosis se corresponden con dosis intermedias y altas de CSI. Si bien podría ser aceptable iniciar el tratamiento con dosis intermedias o altas de CSI de acuerdo a la gravedad del cuadro clínico, al no estar autorizadas dosificaciones menores no existiría la posibilidad de bajar de escalón terapéutico sin modificar los principios activos y el dispositivo.

La última actualización de la guía GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Diseases) (4) recomienda la utilización de las asociaciones CSI+LABA como una opción de tratamiento en los pacientes con EPOC tipo D  $\geq 2$  exacerbaciones al año o  $\geq 1$  exacerbación al año que requiera hospitalización y un valor en la escala de disnea modificada-mMRC  $\geq 2$ ) Por ello, es necesario resaltar que a pesar de la indicación autorizada en pacientes con EPOC con un VEF1 inferior al 70% del valor normal (post-broncodilatador), la guía GOLD (4) recomienda la asociación de un CSI+LABA solo en el estadio arriba mencionado y si los niveles de eosinófilos son  $\geq 300$  células/ $\mu$ l.

#### Comparación con otras asociaciones CSI+LABA autorizadas

En España, actualmente existen otras cuatro combinaciones de diferentes dosis fijas autorizadas: Propionato de Fluticasona/Salmeterol, Budesonida/Formoterol, beclometasona/formoterol (autorizadas para el tratamiento del asma y de la EPOC) y Propionato de fluticasona/Formoterol (únicamente autorizada para el tratamiento del asma)

En cuanto a su indicación en asma, los resultados obtenidos tanto en la función pulmonar como en las variables relacionadas con la sintomatología y exacerbaciones parecen similares a los publicados para otras asociaciones CSI+LABA en comparación con CSI (27-30). Sin embargo, estas comparaciones deben ser interpretadas con precaución, debido a su naturaleza indirecta y no ajustada. Otro aspecto importante a considerar es que ninguno de los monocomponentes de la combinación FF/VI ha sido previamente autorizado para el tratamiento del asma, lo que dificulta aún más dicha comparación.

En el caso de la indicación en EPOC, los valores obtenidos en cuanto a la función pulmonar también parecen similares a los obtenidos para las otras dos combinaciones autorizadas en el tratamiento de la EPOC en comparación con LABA (31-33).

Las combinaciones de CSI+LABA podrían mejorar el cumplimiento terapéutico en comparación con la administración de los monocomponentes en dispositivos inhaladores por separado. Por otra parte, la administración una vez al día de FF/VI podría facilitar el cumplimiento en comparación con la administración dos veces al día de otras combinaciones (34). No obstante, no se ha demostrado de manera concluyente que existan diferencias en adherencia entre las diversas combinaciones de CSI+LABA autorizadas,

El perfil de reacciones adversas es cualitativamente similar al de otras asociaciones de CSI+LABA autorizadas. La neumonía es un efecto adverso frecuente (puede afectar a más de uno de cada 100 pacientes tratados. La cuestión de si existen diferencias en el riesgo de neumonía entre unos ICS y otros, es un asunto controvertido. Una revisión europea publicada en el año 2016 concluyó que no parece haber diferencias significativas en el riesgo de neumonía entre los diferentes CSI autorizados para tratamiento de la EPOC (35).

## CONCLUSIÓN

FF/VI es una combinación a dosis fijas de un CSI y un LABA autorizada para el tratamiento del asma y de la EPOC que se administra una vez al día.

Sus monocomponentes no están autorizados por separado, lo que implica modificar los principios activos y el dispositivo inhalador al desescalar a monoterapia con CSI en asma o LABA en EPOC. En España están autorizadas otras tres combinaciones CSI+LABA a diferentes dosis fijas, que son salmeterol/propionato de fluticasona, budesonida/formoterol y beclometasona/formoterol. Las combinaciones de CSI+LABA podrían mejorar el cumplimiento terapéutico en comparación con la administración de los monocomponentes en dispositivos inhaladores por separado. La administración una vez al día también podría facilitar el cumplimiento en comparación con la administración dos veces al día, pero no se ha demostrado de manera concluyente que existan diferencias en adherencia entre las diversas combinaciones de CSI+LABA autorizadas.

En conclusión, FF/VI es una alternativa más de tratamiento en pacientes con asma o EPOC en los que esté indicada la asociación de un CSI+LABA.

## CONSIDERACIONES FINALES

*Relvar Ellipta® y Revinty Ellipta® han sido financiados en las indicaciones de:*

- *Asma: tratamiento regular del asma en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores cuando la administración de una combinación LABA + CSI (agonista beta-2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:*

*o Pacientes no controlados adecuadamente con CSI y agonistas beta-2 inhalados de acción corta (SABA) administrados "a demanda".*

*o Pacientes adecuadamente controlados con CSI y LABA*

- *EPOC: tratamiento sintomático de adultos con EPOC, con un FEV1 < 70% del normal (post-broncodilatador) y una historia clínica de exacerbaciones a pesar del uso regular de una terapia broncodilatadora.*

*Para ambas indicaciones, en la selección entre furoato de fluticasona/vilanterol y sus alternativas, se deberán considerar criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. Disponible en [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) [acceso 20 de diciembre de 2013]
2. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. Med Clin. 1996;106:761-767.

3. Aguinaga O, I, Arnedo PA, Bellido J, Guillen GF, Suarez Varela MM. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. Grupo Español del Estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Med Clin (Barc ). 1999; 112:171-175.
4. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2019 Report. Disponible en: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> [acceso enero 2019]
5. Soriano JB, et al. (2018) La carga de enfermedad en España: resultados del Estudio de la Carga Global de las Enfermedades 2016. Medicina Clínica (Barc). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.05.011>
6. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol. 2012; 48: 247-257.
7. Relvar Ellipta, Ficha técnica autorizada. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Pr oduct\\_Information/human/002673/WC500157633.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Pr oduct_Information/human/002673/WC500157633.pdf). [Acceso 10 de Enero de 2019]
8. CHMP Assessment report for Relvar Ellipta. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_P ublic\\_assessment\\_report/human/002673/WC500157635.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_P ublic_assessment_report/human/002673/WC500157635.pdf) [Acceso 20 de Diciembre de 2013].
9. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of asthma. CPMP/EWP/2922/01, 21st November, 2002. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific \\_guideline/2009/09/WC500003555.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific _guideline/2009/09/WC500003555.pdf) [Acceso 20 de Diciembre de 2013].
10. Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW, Lötvall J, Bleecker ER, Andersen L, et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. Thorax Published Online First: [10 marzo 2014] doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203600.
11. O'Byrne PM, Bleecker ER, Bateman ED, Busse WW, Woodcock A, Forth R, et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. Eur Respir J. 2014 Mar;43(3):773-82.
12. Woodcock A, Bleecker ER, Lötvall J, O'Byrne PM, Bateman ED, Medley H, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. Chest. 2013;144:1222-9.
13. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. Respir Med 2006;100:616- 621.
14. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). EMA/CHMP/483572/2012. 1st September, 2012. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific \\_guideline/2012/08/WC500130880.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific _guideline/2012/08/WC500130880.pdf) [Acceso 20 de Diciembre de 2013]
15. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW 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;1:210–23.
16. Kerwin EM, Scott-Wilson C, Sanford L et al. A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 microgram; 100/25 microgram) on lung function in COPD. *Respiratory Medicine*. 2013;107:560–9.
17. Martinez FJ, Boscia J, Feldman G et al. Fluticasone furoate/vilanterol (100/25 microgram; 200/25 microgram) improves lung function in COPD: a randomised trial. *Respiratory Medicine*. 2013;107:550–918.
18. Agusti A, de Teresa L, de Backer W, Zvarich MT, Locantore N, Barnes N, Bourbeau J, Crim C. A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD. *Eur Res J*. 2014;43:763–772.
19. Dransfield MT, et al. Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol (100/25 mcg) versus twice-daily fluticasone propionate/salmeterol (250/50 mcg) in COPD patients. *Respir Med*. 2014; 108: 1171–9.
20. Puhan MA, Guyatt GH, Goldstein R, Mador J, McKim D, Stahl E et al. Relative responsiveness of the Chronic Respiratory Questionnaire, St. Georges Respiratory Questionnaire and four other health-related quality of life instruments for patients with chronic lung disease. *Respir Med*. 2007;101:308–316.
21. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 30;387:1817–26.
22. Guideline on clinical development of fixed dose combination medicinal products. CHMP/EWP/240/95 Rev. 1. 19 February 2009. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003686.pdf) [Acceso 23 de diciembre de 2013]
23. Lal C, Strange C. Evaluating fluticasone furoate + vilanterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20: 1075–1085.
24. Chang V, Gray EL, Thomas PS. Pharmacology of fluticasone furoate and vilanterol trifenate combination therapy for asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2016; 10: 1069–78.
25. Rodrigo GJ, Neffen H. A systematic review with meta-analysis of fluticasone furoate/vilanterol combination for the treatment of stable COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;42:1–6.
26. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, New J, Gibson JM, McCorkindale S, et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med*. 2016;375:1253–60.
27. Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, Welland TR, Plauschinat CA, Swensen A, et al. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med*. 2011;105:435–41.
28. Peters SP, Prenner BM, Mezzanotte WS, Martin P, O'Brien CD. Long-term safety and asthma control with budesonide/formoterol versus budesonide pressurized metered-dose inhaler in asthma patients. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29:499–516.
29. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S, Boulet LP, Naya IP, Hultquist C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:1403–18.
30. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu YJ, et al. Budesonide/Formoterol Combination Therapy as Both Maintenance and Reliever Medication in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. . 2005;171:129–136.
31. Katial RK, Bernstein D, Prazma CM, Lincourt WR, Stempel DA. Long-term treatment with fluticasone propionate/salmeterol via Diskus improves asthma control versus fluticasone propionate alone. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32:127–36.
32. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 µg) or salmeterol (50 µg) on COPD exacerbations. *Respir Med*. 2008;102:1099–1108.
33. Anzueto A, Ferguson GT, Feldman G, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *COPD*. 2009;6:320–329.
34. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:144–149.
35. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Assessment report Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data. Inhaled corticosteroids (ICS) containing medicinal products indicated in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Date 17 March 2016; Document Reference: EMA/330021/2016; Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/referral/inhaled-corticosteroids-article-31-referral-prac-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/inhaled-corticosteroids-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf)



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

#### **Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha**

#### **Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid**

#### **Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud**

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en la página web [www.gencat.cat/catsalut](http://www.gencat.cat/catsalut)

#### **Sección de Evaluación, Asesoría del Medicamento e Investigación Servicio de Gestión de la Prestación Farmacéutica Subdirección de Farmacia Servicio Navarro de Salud**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica junto a la Fundación Española de Patología Respiratoria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Asociación Española de Pacientes y Familiares con EPOC, el Foro Español de Pacientes, Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.