FLUTICASONA furoato-VILANTEROL trifenatato Asma y EPOC

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Barcelona)

Fecha: Marzo de 2015

Citar este informe como:

Fluticasona furoato-Vilanterol trifenatato polvo para inhalación para asma y EPOC

1. IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Fluticasona furoato – Vilanterol trifenatato
Indicación clínica solicitada:
Autores / Revisores: Dra. Carmen Lacasa
Tipo de informe:
Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dr. Joan Aliaga
Servicio: Neumología
Justificación de la solicitud: Dosis única diaria frente a dos veces al día de las presentaciones de similares que se administran cada 12 horas (ej, salmeterol-fluticasona o bien fluticasona propionato y formoterol por separado)
Posicionamiento terapéutico sugerido: Asma bronquial y EPOC agudizado
Fecha recepción de la solicitud: 17 de Noviembre de 2014
Petición a título: de especialista

3. AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Fluticasona furoato-Vilanterol trifenatato
Nombre comercial: Relvar® Ellipta®
Laboratorio: GlaxoSmithKline
Grupo terapéutico. Adrenérgicos y otros antiasmáticos. **Código ATC**: R03AK10
Vía de administración: Inhalación
Tipo de dispensación: Receta médica
Información de registro:
.

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	**Nº de inhalaciones por envase**	**Código**	**Coste por unidad PVP + IVA (1) (2)**	**Coste por unidad PVL + IVA (2)**
Relvar® Ellipta® 92-22 mcg/inhal 30 dosis polvo para inhalación	30	700811.8	51,52	34,32
Relvar® Ellipta® 184-22 mcg/inhal 30 dosis polvo para inhalación	30	700812.5	51,52	34,32

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.
(2) Indicar el precio financiado para el SNS. En nuestro caso ese muestra el precio al Hospital de Barcelona

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud	
Definición	
Principales manifestaciones clínicas	Asma: Dificultad respiratoria, sibilancias, opresión torácica. EPOC: obstrucción crónica y poco reversible del flujo aéreo por inflamación debida a exposición de gases y partículas nocivas
Incidencia y prevalencia	Asma: Prevalencia 4,9% (IBERPOC pacientes de 40 a 69 años, Estudio Europeo varía de un 1% en Huelva a un 4,7% en Albacete con un 3,5% en Barcelona). EPOC: IBERPOC 9,1% entre 40-70 años y 20% en >65 años.
Evolución /Pronóstico	
Grados de gravedad / Estadiaje	Asma: Intermitente, persistente leve-moderada- grave EPOC: a y B (bajo riesgo), C y D (alto riesgo)
Carga de la enfermedad*	

* datos de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, discapacidad, necesidad de cuidador

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Asma. Se utilizan los glucocorticoides inhalados a dosis variables y los broncodilatadores agonistas β2 de diferente duración según la severidad de los síntomas. En enfermedad avanzada pueden añadirse antileucotrienos o bien omalizumab. Hay fármacos de control y mantenimiento para uso prolongado y de "rescate" para controlar las exacerbaciones [3]

EPOC. Agonistas β2 y anticolinérgicos de acción corta y acción larga en el asma menos severa. Conforme aumenta la severidad se utilizan además corticoides inhalados e inhibidores de la fosfodiesterasa.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.[5]

Nombre	**Seretide®**
Presentación	salmeterol-fluticasona 25/125mcg aerosol; 25/50 mcg aerosol; 50/100 accuh ih; 50/250 accuh ih; 50/500 accuh ih
Posología	1-2 inhal cada 12 h
Indicación aprobada en FT	Asma y EPOC
Efectos adversos	Salmeterol: Temblor, palpitaciones y taquicardia Fluticasona: Candidiasis orofaríngea y disfonia. Ansiedad.
Utilización de recursos	Similar al nuevo
Conveniencia	Similar al nuevo

4. AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Corticoide: Fluticasona. Trata la inflamación de la mucosa bronquial en el asma.[6] Efecto sobre células y mediadores implicados en la inflamación.[7]
β2 adrenérgico: Vilanterol. Broncodilatación por relajación de la musculatura lisa e inhibición de mediadores de hipersensibilidad de los mastocitos.[7]

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA: ***13 de Noviembre de 2013***

AEMPS: ***12 de Diciembre de 2013***

Tratamiento del asma[2]
Tratamiento regular del asma en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores cuando la administración de una combinación (un agonista beta2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:
Pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas beta2 inhalados de acción corta administrados "a demanda".

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)[2]
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.

FDA: ***10 de Mayo de 2013***

EPOC, Episodios de reagudización:[7]
FDA Aprobación: Adultos, si; Pediatría, no
Eficacia: Adultos, Evidencia a favor de la eficacia
Recomendación: Adultos, Clase IIb
Nivel de evidencia: Adultos, Categoría B

EPOC: [7]
FDA Aprobación: Adultos, si; Pediatría, no
Eficacia: Adultos, efectiva
Recomendación: Adultos, Clase IIa
Nivel de evidencia: Adultos, Categoría B

Asma[7]

FDA Aprobación: Adultos, no; Pediatría, no
Eficacia: Adultos, La evidencia a favor de la eficacia; Pediatría, la evidencia a favor de la eficacia
Recomendación: Adultos, Class IIb; Pediatría, Class IIb
Nivel de evidencia: Adultos, Categoría B; Pediatría, Categoría B

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Asma. Adultos y niños mayores de 12 años: Una inhalación de la presentación de 92/22 mcg una vez al día. Si no se consigue adecuado control del asma puede aumentarse la dosis, pasando a la presentación de 184/22 mcg por inhalación.

EPOC. Una inhalación de la presentación de 92/22 mcg una vez al día. La presentación de 184/22 mcg no está indicada en la EPOC.[6]

Equivalencia

- Fluticasona furoato 92 mcg 1 v/d es aprox. equivalente a fluticasono propionate 250 mcg 2 v/d

- Fluticasone furoato 184 mcg 1 v/d es aprox. equivalente a fluticasona propionato 500 mcg 2 v/d.

- Fluticasone propionate 250 mcg 2 v/d es aprox. equivalente a 1.000 mcg de beclometasona dipropionato por día.

- Fluticasona propionato 500 mcg 2 v/d es aprox. equivalente a 2.000 mcg de beclometasona dipropionate por día.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría: no se ha establecido su seguridad y eficacia en niños menores de 12 años.[7]
Mayores de 65 años: Aunque puede haber aumentos del 37% en el área bajo la curva, no es probable que sea clínicamente relevante y no se recomienda cambio de dosis.
Insuficiencia renal: No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No estudiado en hemodiálisis.[6-7]
Insuficiencia hepática: En estudios durante siete días, en pacientes con lChlid Pugh de A, B y C, se observó un aumento del área bajo la curva del furoato de fluticasona de hasta tres veces y una disminución del cortisol plasmático de un 34%. Por el contrario no hubo cambios en las concentraciones plasmáticas de vilanterol, ni sobre sus efectos β2 adrenérgicos. [6-7]

4.5 Farmacocinética.[7]

Niveles de concentración del fármaco:
- Tiempo para la concentración pico (Tmax) por inhalación oral: Fluticasona furoato 0,5- 1 horas. Vilanterol trifenatato 10 minutos.
- Área bajo la curva: Fluticasona furoato en daño hepático severo: aumento de AUC del 34%-83% después de administrada durante 7 días y no afectado el vilanterol trifenatato. Para este último en insuficiencia renal severa, la AUC aumentó en un 56% y no se modificó la AUC de la fluticasona furoato.

Absorción: Por inhalación oral la fluticasona furoato disponibilidad absoluta que llega a pulmón 15,2% y de la porción disuelta en la boca un 1,3% sistémica. El vilanterol trifenatato la absoluta 27,3% y la sistémica 2%

Distribución: después de la administración intravenosa en sujetos sanos:
- Unión a proteinas: para fluiticasona furoato 99,6% y para vilanterol trifenatato 93,9%.
- Volumen de distribución: 661 L para la primera y 165 L para el segundo.

Metabolismo: Fluticasona furoato metabolizada en el hígado principalmente por el CYP3A4 a metabolitos con actividad corticosteroide disminuida de forma significativa. Vilanterol trifenatato también por el CYP3A4 pero el lugar de metabolismo desconocido; sus metabolitos también muy reducida su actividad beta 1 y 2 agonista.

Excreción: Fluticasona furoato en heces entre 90% y 100% de la dosis y por riñón 1-2%. Vilanterol trifenatato 70% por riñón y en heces 30%.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Variables utilizadas en los ensayos

FEV1: **V**olumen de aire expulsado durante el primer segundo de una **e**spiración **f**orzada en la espirometría.

VEF_1/CVF: es la relación, en porcentaje, de la capacidad forzada que se espira en el primer segundo, del total exhalado para la capacidad vital forzada. Su valor normal es superior al 80%.

5.2.b Resultados de los ensayos clínicos

VER TABLA RESUMEN EN ANEXO

5.2.1 Exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Dransfield et al. Lancet Respir Med 2013; 1(3):210-223.

En dos ensayos aleatorizados de 52 semanas (n = 3.255), la fluticasona furoato/vilanterol inhalados produjeron menor número de exacerbaciones del EPOC comparados con monoterapia de vilanterol, aunque las tasas de neumonía y fracturas óseas fueron mayores en la terapia combinada.[8]

Variable evaluada en el estudio	***Fluticasona-vilanterol 184-22/92-22/44-22 mcg***	***Vilanterol***	***Diferencia P***
Resultado principal			
- ***n exacerbaciones EPOC/año***			
- *ratio con respecto a vilanterol*	*0,9*	*1,05*	*No significativa*
Grupo 1 (n = 1.622)	*0,79/0,90/0,92*	*1,14*	*0,0398, 0,0244 y 0,0004*
Grupo 2 (44, 92, 184 mcg de fluticasona)2 (n= 1.633)	*0,92/0,7/0,9*	*1,05*	*0,0141, 00001 y 0,0003*
Resultados secundarios de interés			
- *ratio con respecto a vilanterol*			
Grupo 1 (n = 1.622)	*0,7-1* *0,5-0,8* *0,7-1,1*		*0,1093* *NS* *NS*
Grupo 2 (44, 92, 184 mcg de fluticasona)2 (n= 1.633)	*0,6-0,9* *0,6-1,0* *0,7-1,0*		*0,0004* *0,0244* *0,0398*
Mezcla grupos 1 y 2	*0,7-0,9* *0,6-0,8* *0,7-1,0*		*0,0003* *<0,0001* *0,0141*

5.2.2 Asma

Bateman et al. Thorax 2014; 69(4):312-319.

Estudio doble ciego, aleatorizado que incluyó dos grupos en paralelo. Participaron 167 centros de 11 países entre 22 febrero de 2010 y 15 de septiembre de 2011, durante un mínimo de 24 semanas y hasta 78 semanas.

Fluticasona furoato/vilanterol reduce de forma significativa la probabilidad de ataques de asma severos comparado con fluticasona furoato sola (12,8% vs 15,9%), con número de exacerbaciones del asma por paciente y año significativamente menor (0,14 vs 0,19) en este estudio aleatorizado. Pacientes de edad igual o mayor a 12 años con asma no controlada con corticosteroides inhalados solos o en combinación con vilanterol (n = 2.109) se trataron durante un año. Se comunicaron tasas similares de efectos adversos o de epidosiso de asma severos o con riesgo de reanimación cardiopulmonar en los dos grupos.

Variable evaluada en el estudio	***Fluticasona 100 mcg*** ***N = 1.009***	***Fluticasona-Vilanterol 100-25 mcg*** ***N = 1.010***	***Diferencia P***	***Hazard ratio***
Resultado principal *- probabilidad ajustada (%) de 1ª exacerbación a las 52 semanas*	15,9 (13,5 a 18,2)	12,8 (10,7 a 14,9)	0,036	0,795 (0,642-0,985)
Resultado secundario *- n exacerbaciones asma/último año (%)* 0 1 2 3 4 *>4*	 0,19 0 553 (55) 252 (25) 101 (10) 57 (6) 46 (5)	 0,14 1 (<1) 599 (59) 229 (23) 100 (10) 37 (4) 44 (4)	 25% reducción (95% CI 5% to 40%) 0,014	

Bleecker et al. J Allergy Immunol Practice

Estudio aleatorizado doble ciego, con grupos paralelos que incluyó 609 pacientes con intención de tratar en tres grupos que recibieron recibieron FF-VI 100-25 mcg, FF 100 mcg, o placebo una vez al día por la noche durante 12 semanas. *La combinación FF/VI y la FF sola, produjeron mejoría significativa en la función pulmonar frente a placebo en pacientes con asma. Cuando se añadio VI a FF la mejoría del FEV no fue sigignificativa.*

Tratamiento	***Incremento FEV1 valle (ml)***	***Media ponderada FEV1 (ml) seriada 0-24 h***	***Períodos de 24 h libres de rescate (%)***	
PBO vs sit. basal	196	212		
FF-VI vs PBO	172 (p < 0,001)	302 (p < 0,001)	19,3% más FF-VI	
FF vs PBO	136 (p < 0.002)	186 (p < 0,003)		
FF-Vi vs FF	36 (p < 0,405)	116 (p < 0,06)	10,6% más FF-VI	

Woodcock A et al. Chest. 2013; 144: 1222–1229

Ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, con dos grupos de 403 pacientes en paralelo (n = 806 pacientes) realizado de junio de 2010 a julio de 2011. Se comparó la eficacia de fluticasona propionato-vilanterol 100 mcg/25 mcg una vez al día frente a fluticasona propionato-salmeterol 250 mcg/50 mcg dos veces al día durante 24 semanas de tratamiento en adultos y niños > de 12 años con asma persistente o no controlada por coticoides inhalados.

Evaluación	*Resultado Situación basal*	*Resultado semana 24*	*Cambio en la media de mínimos cuadrados ± SE de la situación basal*	*Diferencia FF/VI 1 v/d pm vs FP/SAL 2 v/d, (95% CI)a*
AQLQ+12 (puntuación total)				0.09 (−0.03 to 0.21)
FF/VI	5.35	5.85	0.46 ± 0.043	
FP/SAL	5.37	5.79	0.37 ± 0.043	
ACT				0.2 (−0.2 to 0.7)
FF/VI	18.9	21.2	2.3 ± 0.16	
FP/SAL	18.8	20.9	2.0 ± 0.16	
EQ-5 dimensiones, % no comunican problemas				
Movilidad			N/A	1.37b (0.86 to 2.18)
FF/VI				
FP/SAL	83	85		
Autocuidado	83	84	N/A	1.14b (0.38 to 3.41)
FF/VI	97	98		
FP/SAL	98	98		
Actividades usuales			N/A	1.44b (0.93 to 2.24)
FF/VI	75	84		
FP/SAL	74	82		
Dolor/malestar			N/A	1.12b (0.80 to 1.58)
FF/VI	67	69		
FP/SAL	60	66		
Ansiedad/depresion			N/A	0.79b (0.52 to 1.19)
FF/VI	78	77		
FP/SAL	77	81		
EQ-5D VAS score				
Escala visual analógica				1.4 (−0.3 to 3.0)
FF/VI	80.4	85.6	5.5 ± 0.60	
FP/SAL	80.0	84.2	4.1 ± 0.60	

Población con intención de tratar, n = 403 (FF/VI 100/25 µg 1 v/d pm) y n = 403 (FP/SAL 250 µg 2 v/d). ACT = Test de Control de Asma; AQLQ+12 = Cuestionario de calidad de vida con asma + 12; EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions; N/A = no aplicable.

a AQLQ+12, ACT, and EQ-5D EVA puntuación, se utilizó análisis de covarianza, con covariables de puntuación basal, país, sexo, edad y tratamiento; EQ-5D, se utilizó análisis de regresión logística,,con covariables basales, region, sexo, edad,y tratamiento.

b OR =Odds Ratio

Secondary End Point	*Treatment Value*	*Difference FF/VI OD pm vs FP/SAL bid, (95% CI)*
Time to onset of bronchodilator effect (median time to ≥ 12% and ≥ 200 mL FEV_1 over baseline at randomization visit), min		0.948[b] (0.797 to 1.128)
FF/VI	61	
FP/SAL	59	
0- to 4-h serial $wmFEV_1$ postdose at randomization visit, L		−0.030 (−0.071 to 0.012)
FF/VI	0.316 ± 0.0149	
FP/SAL	0.346 ± 0.0149	
0- to 4-h serial $wmFEV_1$ postdose at week 24, L		−0.034 (−0.086 to 0.017)
FF/VI	0.360 ± 0.0184	
FP/SAL	0.394 ± 0.0186	
% patients obtaining ≥ 12% and ≥ 200 mL increase from baseline in FEV_1 at 12 h and at 24 h at week 24		
12-h FF/VI	56	1.31[c] (0.96 to 1.78)
12-h FP/SAL	50	…
24-h FF/VI	51	1.09[c] (0.80 to 1.48)
24-h FP/SAL	50	…
Change from baseline in clinic visit trough (prebronchodilator and predose) FEV_1 at week 24		−0.019 (−0.073 to 0.034)
FF/VI	0.281 ± 0.0191	
FP/SAL	0.300 ± 0.0193	

Data are presented as least squares mean ± SE change from baseline unless otherwise indicated. Intention-to-treat population, n = 403 (FF/VI 100/25 µg OD pm) and n = 403 (FP/SAL 250 µg bid). HR = hazard ratio; wm = weighted mean. See Table 1 legend for expansion of other abbreviations.

[a]Results are for all secondary end points other than the end point individual serial FEV_1 assessments at week 24 (see Fig 3).
[b]HR.
[c]OR.

5.2.3. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Kerwin EM et al. Respir Med 2013; 107 (4):560-569.

Estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego con grupos en paralelo. Se incluyeron 1.030 pacientes con EPOC severa o moderada.

La variable que se midió fue el FEV1 en litros a las 0-4 horas postdosis en el día 168, y el FEV1 a las 23-24 horas postdosis en el día 169. Se analizaron síntomas relacionados y efectos adversos.

Comparación	***Media ponderada FEV1 (0–4 h) día 168***	***FEV1 valle (a los -10 min del final del intervalo de dosis), día 168***	***CRQ-SAS disnea día 168***	***Pico FEV1a – día 1***
VI vs. PBO	**0.103* (0.052, 0.153)**	**0.067** (0.012, 0.121)**	0.14 (−0.10, 0.38)	0.142 (0.114, 0.169)
FF 100 comparaciones				
FF/VI 100/25 µg vs. PBO	**0.173* (0.123, 0.224)**	**0.115* (0.060, 0.169)**	0.30 (0.06, 0.54)	0.139 (0.112, 0.166)
FF/VI 100/25 µg vs. VI 25 µg	0.071 (0.021, 0.121)	0.048*** (−0.006, 0.102)	0.16 (−0.08, 0.40)	−0.003 (−0.030, 0.025)
FF/VI 100/25 µg vs. FF 100	**0.120* (0.070, 0.170)**	0.082 (0.028, 0.136)	0.24 (0.01, 0.48)	0.127 (0.100, 0.154)
FF 100 µg vs. PBO	0.053 (0.003, 0.104)	0.033 (−0.022, 0.088)	0.06 (−0.18, 0.30)	0.012 (−0.015, 0.039)
FF 50 comparaciones				
FF/VI 50/25 vs. PBO	0.192 (0.141, 0.243)	0.129 (0.074, 0.184)	0.19 (−0.05, 0.43)	0.148 (0.120, 0.175)
FF/VI 50/25 µg vs. VI 25 µg	0.090 (0.039, 0.140)	0.062 (0.008, 0.117)	0.05 (−0.19, 0.29)	0.006 (−0.022, 0.033)

Los valores son diferencias en el promedio de los mínimos cuadrados (95% IC); FEV1 se expresa en litros; CRQ-SAS = Cuestionario normalizado para pacientes respiratorios crónicos, FEV1 = volumen de expiración forzado en el primer segundo, FF = fluticasona furoato, PBO = placebo, VI = vilanterol, MP = Media ponderada

*p < 0.001 **p = 0.017 ***p = 0.082

Un pico FEV1 es el FEV máximo postdosis de los valores tomados a los 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, y 4 h postdosis. La columna de CRQ-SAS mide de 0 a 7 la calidad de vida respecto a disnea, fatiga, función emocional y dominio en la que 0 es no lesión; la diferencia mínima para el cambio es 0,5 unidades.

Martínez FJ et al. Respir Med 2013; 107(4):550-559.

Compararon dos dosis de fluticasona furoato más vilanterol, las mismas dosis de los dos principios activos por separado y placebo.
Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 24-week, con grupos paralelos, en pacientes con EPOC moderada a severa (n = 1.224). Pacientes aleatorizados a FF/VI (200/25 µg; 100/25 µg), FF (200 µg; 100 µg), VI 25 µg, o placebo, una vez al día por la mañana. Variables de eficacia a medir: FEV1 media ponderada a las 0-4 h el día 168, y FEV1 valle (23-24 h post-dose) el día 169.

La FF/VI 200/25 mcg y y 100/25 mcg aumentó el FEV1 medio y el valle en 209 ml y 131 ml frente a placebo con diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo las diferencias entre FF/VI 200/25 mcg y VI 25 mcg no fueron significativas. Entre FF/VI 200/ 25 mcg y FF 200 mcg sí que fueron significativas.

Comparaciones	*Media ponderada FEV1 (0-4 h) día 168*	*Valle FEV1 día 169*	*CRQ-SAS disnea día 168*	*Pico FEV1a día 1*
VI vs. PBO	0.185* (0.133, 0.237)	0.100* (0.048, 0.151)	0.07 (-0.14, 0.28)	0.147 (0.117, 0.177)
FF 200 comparaciones				
FF/VI 200/25 mg vs. PBO	0.209* (0.157, 0.261)	0.131* (0.080, 0.183)	0.1 (0.12, 0.31)	0.141 (0.111, 0.171)
FF/VI 200/25 mg vs. VI 25 mg	0.024 (0.027, 0.075)	0.032** (0.019, 0.083)	0.03 (0.18, 0.23)	0.006 (0.036, 0.024)
FF/VI 200/25 mg vs. FF 200 mg	0.168* (0.117, 0.219)	0.123 (0.072, 0.174)	0.1 (□0.11, 0.31)	0.134 (0.104, 0.164)
FF 200 mg vs. PBO	0.041 (0.011, 0.093)	0.008 (0.044, 0.060)	0.01 (0.22, 0.21)	0.007 (0.023, 0.037)
-FF 100 comparaciones				
FF/VI 100/25 mg vs. PBO	0.214 (0.161, 0.266)	0.144 (0.091, 0.197)	0.24 (0.02, 0.46)	0.152 (0.122, 0.182)
FF/VI 100/25 mg vs. VI 25 mg	0.029 (0.023, 0.081)	0.045 (0.008, 0.097)	0.17 (0.04, 0.38)	0.005 (0.025, 0.036)
FF/VI 100/25 mg vs. FF 100 mg	0.168 (0.116, 0.220)	0.1 (0.047, 0.152)	0.36 (0.14, 0.57)	0.128 (0.098, 0.158)
FF 100 mg vs. PBO	0.046 (0.006, 0.098)	0.044 (0.008, 0.097)	0.12 (0.33, 0.10)	0.024 (0.006, 0.055)

Los valores son diferencias del promedio de los mínimos cuadrados (95% IC); FEV1 se expresa en litros. CRQ-SAS = Cuestionario normalizado para pacientes respiratorios crónicos, FEV1 = volumen de expiración forzado en el primer segundo, FF = fluticasona furoato, PBO = placebo, VI = vilanterol, MP = Media ponderada
FF = fluticasona furoato; PBO = placebo; VI = vilanterol

*p < 0.001. **p = 0.224.

Un pico FEV1 es el FEV máximo post dosis de los valores tomados a los 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, y 4 h postdosis. La columna de CRQ-SAS mide de 0 a 7 la calidad de vida respecto a disnea, fatiga, función emocional y dominio en la que 0 es no lesión; la diferencia mínima para el cambio es 0,5 unidades.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

NICE 12 de Marzo de 2014

Evidencia y limitaciones

Woodcock et al. (2013) no encontraron diferencias estadísticas significativas entre fluticasona furoato/vilanterol 92/22 mcg 1 v/d y fluticasona propionate/salmeterol 250/50 mcg 2 v/d. Los participantes habían estado tomando fluticasona propionato en dosis estable de 250 mcg 2 v/d, cuatro semanas antes como mínimo antes incorporarse al estudio. El 69% habían estado tomando corticoide /beta agonista

inhalados también antes. Se tomarán con precaución estos resultados en pacientes con asma menos severa, ej. aquellos que no regularon el asma con corticoide inhalado solo.

Ocurrió lo mismo en el estudio de Bateman et al. (2013)[9] y por tanto también sus resultados deben tomarse con precaución ya que la dosis de corticoide inhalado pudo ser igual o diferente a la que tomaban antes de entrar en el estudio y pudo producirse un sesgo.

No hay estudios publicados que comparen fluticasona furoato/vilanterol en otras concentraciones de corticoide/agonista beta 2 que usen como resultado primario la tasa de exacerbación.

Hay publicados limitados datos de eficacia para el inhalador de concentración de corticoide más elevada Woodscock (2014) [12] y Bateman (2013)[9] no incluyeron la concentración de fluticasona furoato/vilanterol 184/22 mcg en sus estudios. O'Byrne et al (2013) [15] comparó esta misma mezcla con fluticasona furoato 184 mcg 1 v/d y fluticasona propionato 500 mcg 2 v/d pero para los resultados primarios en la enfermedad.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Búsqueda en PubMed

Palabras clave: Fluticasone furoate. Vilanterol. Asthma. COPD (chronic obstructive pulmonary disease).

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son efectos locales de los esteroides, eventos cardiovasculares, pulmonares y neumonías. Los más graves alteraciones óseas y neumonías.

Referencia: Dransfield et al. Lancet Respir Med 2013; 1(3):210-223.			
n= 3.255 52 semanas			
Variable de seguridad evaluada en el estudio	***Trat estudiado Fluticasona/Vilanterol 184/22 mcg; 92/22 mcg/44/22 mcg Una vez/día***	***Trat control Vilanterol 22 mcg Una vez/día***	***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto*****
- Efectos locales corticosteroides	*17,3%, 15%, 17,3%*	*11,7%*	*5,7-3,3-5,7%*
-Eventos cardiovasculares	*10,5%, 12%, 13,23%*	*12%*	*1,5-0-1,23%*
-Infec tracto respiratorio bajo	*7,8%, 7,4%, 7%*	*7,8%*	*I0—0,4—0,8%*
- Neumonías	*6,8%, 6,3%, 5,9%*	*3,3%*	*3,5-3-2,6%*

Referencia: Bateman et al. Thorax 2014; 69(4):312-319.		
Dos grupos de 1633 y 1622 pacientes con EPOC, medida nº de exacerbaciones por año fluticasona furoato-vilanterol frente a vilanterol en cada grupo duplicado.		
Resultados de seguridad		
Variable de seguridad evaluada en el estudio	***Trat control Fluticasona 92 mcg Una vez/día*** ***N =1.010*** ***Número (%)***	***Trat estudiado Fluticasona/Vilanterol 92/22 mcg Una vez/día*** ***N = 1.009*** ***Número (%)***
- Efectos locales corticosteroides (nasofaringitas, bronquitis, tos, dolor orofaríngeo)	*324 (31)*	*310 (30)*
-Infec tracto respiratorio bajo	*93 (9)*	*73 (7)*

Referencia: **Martínez FJ et al. Respir Med 2013; 107(4):550-559.**

Table 3 Adverse events.

n (%)	Placebo *N* = 205	FF 100 µg *N* = 204	FF 200 µg *N* = 203	VI 25 µg *N* = 203	FF/VI 100/25 µg *N* = 204	FF/VI 200/25 µg *N* = 205
Summary						
Any on-treatment AEs	96 (47)	78 (38)	96 (47)	85 (42)	92 (45)	93 (45)
AEs leading to permanent discontinuation from the study or withdrawal of study treatment[a]	23 (11)	14 (7)	15 (7)	14 (7)	20 (10)	23 (11)
Any on-treatment SAEs	10 (5)	6 (3)	10 (5)	16 (8)	12 (6)	15 (7)
Any on-treatment fatal SAEs	1 (<1)	0	0	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
AEs of special interest						
Cardiovascular effects	30 (15)	17 (8)	20 (10)	12 (6)	20 (10)	15 (7)
Local steroid effects	8 (4)	5 (2)	17 (8)	8 (4)	11 (5)	13 (6)
LRTI excluding pneumonia	8 (4)	7 (3)	6 (3)	5 (2)	5 (2)	2 (<1)
Effects on glucose	2 (<1)	1 (<1)	3 (1)	5 (2)	2 (<1)	3 (1)
Hypersensitivity	2 (<1)	1 (<1)	3 (1)	3 (1)	2 (<1)	2 (<1)
Pneumonia	0	2 (<1)	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	4 (2)
Bone disorders	0	1 (<1)	4 (2)	2 (<1)	4 (2)	0
Tremor	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0
Effects on potassium	0	0	0	0	0	1 (<1)
Ocular effects	0	1 (<1)	0	0	0	0
Systemic steroid effects	0	0	0	1 (<1)	0	0
All on-treatment AEs occurring in ≥3% of subjects in any treatment group						
Nasopharyngitis	17 (8)	14 (7)	20 (10)	19 (9)	13 (6)	13 (6)
Headache	15 (7)	13 (6)	11 (5)	20 (10)	11 (5)	15 (7)
Upper respiratory tract infection	5 (2)	3 (1)	5 (2)	9 (4)	8 (4)	7 (3)
Oral candidiasis	2 (<1)	5 (2)	5 (2)	2 (<1)	8 (4)	4 (2)
Back pain	6 (3)	1 (<1)	2 (<1)	3 (1)	4 (2)	2 (<1)
Oropharyngeal candidiasis	3 (1)	0	7 (3)	1 (<1)	3 (1)	4 (2)
Hypertension	3 (1)	3 (1)	7 (3)	0	3 (1)	1 (<1)

AEs = adverse events, FF = fluticasone furoate, LRTI = lower respiratory tract infection, SAEs = serious adverse events, VI = vilanterol.
[a] Includes on-treatment and post-treatment.

Busse WW et al[14]. Thorax 2012; 67(1):35-41

RAM que ocurrieron en un 3% o más de los pacientes con intención de tratar

		FF				FP
n pacientes (%)	Placebo (n=103)	200 µg 1 v/d (n=99)	400 µg 1 v/d (n=101)	600 µg 1 v/d (n=107)	800 µg 1 v/d (n=102)	500 µg 2 v/d (n=110)
Pacientes con cualquier RAM	23 (22)	31 (31)	34 (34)	37 (35)	36 (35)	39 (35)
Candidiasis* oral	1 (<1)	6 (6)	6 (6)	2 (2)	12 (12)	4 (4)
Dolor de cabeza	10 (10)	3 (3)	10 (10)	12 (11)	10 (10)	10 (9)
Nasofaringitis	4 (4)	3 (3)	5 (5)	2 (2)	7 (7)	4 (4)
Disfonía	1 (<1)	4 (4)	5 (5)	1 (<1)	4 (4)	2 (2)
Dolor faringe y/o laringe	1 (<1)	2 (2)	0	3 (3)	1 (<1)	4 (4)
Infección tracto respiratorio superior	1 (<1)	2 (2)	0	3 (3)	1 (<1)	3 (3)
Dolor de espalda	1 (<1)	1 (1)	1 (<1)	4 (4)	2 (2)	0
Influenza	1 (<1)	1 (1)	2 (2)	3 (3)	0	0
Náusea	0	0	3 (3)	0	2 (2)	0
Dolor en extremidades	0	0	0	3 (3)	1 (<1)	0

- las incidencias de candidiasis oral se comunicaron como “candidiasis oropharyngea” , “candidiasis oral”’ o “candidiasis”.

Woodcock A et al. Chest. 2013; 144: 1222–1229

RAM durante el tratamiento ≥ 3% en cualquier grupo de tratamiento, todas las RAM serias y RAM relacionadas con el tratamiento (población con intención de tratar). Las Ram y su tasa de aparición fueron similares.

	n(%)	n(%)
RAM	**FF/VI 100/25 µg 1 v/d pm (n = 403)**	**FP/SAL 250/50 µg 2v/d (n = 403)**
Cuaquier RAM	213 (53)	198 (49)
Nasofaringitis	46 (11)	46 (11)
Dolor de cabeza	34 (8)	41 (10)
Infección tracto respiratorio superior	26 (6)	16 (4)
Tos	15 (4)	13 (3)
Dolor de espalda	11 (3)	11 (3)
Dolor orofaríngeo	11 (3)	9 (2)
Sinusitis	12 (3)	7 (2)
Pirexia	13 (3)	5 (1)
Tos productiva	11 (3)	5 (1)
Cualquier RAM relacionada con el tratamiento	19 (5)	15 (4)
RAM serias		
Cualquier evento	4 (< 1)	5 (1)
Neumonia	0	1 (< 1)
Infección tracto respiratorio superior	1 (< 1)	0
Infección tracto urinario	0	1 (< 1)
Asma	1 (< 1)	2 (< 1)
Isquemia miocárdica	1 (< 1)	0
Colelitiasis	1 (< 1)	0
Intoxicación por CO	0	1 (< 1)
Desorientación	0	1 (< 1)

RAM = reacción adversa a medicamentos

6.1 Precauciones de empleo en casos especiales[2]

- Pediatría

No se recomiendan modificaciones de las dosis en adolescentes (12 años o mayores).

No se ha estudiado la farmacocinética de furoato de fluticasona/vilanterol en pacientes menores de 12 años de edad. No se ha establecido la seguridad y eficacia de furoato de fluticasona/vilanterol en niños menores de 12 años.

- Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de furoato de fluticasona y vilanterol trifenatato en mujeres embarazadas.

- Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de furoato de fluticasona o vilanterol trifenatato y/o sus metabolitos en la leche materna. Sin embargo, otros corticosteroides y β2 agonistas fueron

detectados en la leche materna (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños lactantes.
Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con furoato de fluticasona/vilanterol tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

- Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

Los efectos de la edad sobre la farmacocinética de furoato de fluticasona y vilanterol se determinaron en los estudios fase III en asma y EPOC. No hubo evidencia de que la edad (12-84) afecte a la farmacocinética de furoato de fluticasona y vilanterol en sujetos con asma. No se recomiendan modificaciones de las dosis en sujetos con asma y EPOC.

- Insuficiencia renal

Un estudio clínico farmacológico de furoato de fluticasona/vilanterol mostró que la insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) no supuso una exposición significativamente mayor a furoato de fluticasona o vilanterol o unos efectos sistémicos más marcados de los agonistas β2 o corticosteroides en comparación con los sujetos sanos.
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.
No se han estudiado los efectos de la hemodiálisis.

- Insuficiencia hepática

Tras la administración de dosis repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol durante siete días, hubo un aumento de la exposición sistémica a furoato de fluticasona (hasta tres veces lo medido mediante AUC (0–24)) en sujetos con insuficiencia hepática (Child-Pugh A, B o C) en comparación con sujetos sanos. El aumento de la exposición de furoato de fluticasona en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B; furoato de fluticasona/vilanterol 184/22 microgramos) se asoció con una reducción promedio de 34% en el cortisol sérico en comparación con sujetos sanos. La exposición sistémica de la dosis normalizada de furoato de fluticasona fue similar en sujetos con insuficiencia hepática moderada y grave (Child-Pugh B o C).
Tras la administración de dosis repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol durante siete días, no hubo un aumento significativo en la exposición sistémica a vilanterol (Cmax y AUC) en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (Child-Pugh A, B o C).
No hubo efectos clínicamente relevantes de la combinación furoato de fluticasona/vilanterol sobre los efectos sistémicos de los β-adrenérgicos (ritmo cardiaco o potasio sérico) en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (vilanterol, 22 microgramos).

- Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos:

- Lactosa monohidrato
- Estearato de magnesio

- Interacciones

Las interacciones clínicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona/vilanterol a las dosis clínicas se consideran poco probables debido a las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la inhalación de la dosis.

Interacción con betabloqueantes

Los bloqueantes β2-adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto de los agonistas β2-adrenérgicos. Se debe evitar el uso concomitante de bloqueantes β2-adrenérgicos no selectivos y selectivos.

Interacción con inhibidores del CYP3A4

Furoato de fluticasona y vilanterol sufren ambos un rápido aclaramiento debido a un intenso metabolismo de primer paso mediado por la enzima hepática CYP3A4.
Precaución cuando se administra este medicamento junto con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, ritonavir), ya que es posible un aumento en la exposición sistémica tanto de furoato de fluticasona como de vilanterol, mejor evitar el uso concomitante. Se realizó un estudio de interacción con CYP3A4 a dosis repetidas en sujetos sanos con la combinación furoato de fluticasona/vilanterol (184/22 microgramos) y ketoconazol (400 mg), potente inhibidor del CYP3A4. La administración concomitante aumentó la media del AUC(0-24) y Cmax de furoato de fluticasona en un 36% y 33%, respectivamente. El aumento de la exposición de furoato de fluticasona se asoció con una reducción del 27% en la media ponderada entre 0-24 horas del cortisol sérico. La administración concomitante aumentó la media del AUC (0-t) y Cmax de vilanterol en un 65% y 22%, respectivamente. El aumento de la exposición de vilanterol no se asoció con un aumento de los efectos sistémicos relacionados con los agonistas β2 como el ritmo cardiaco, los niveles de potasio en sangre o el intervalo QTcF.

Interacción con inhibidores de la glicoproteína-P

Furoato de fluticasona y vilanterol son ambos sustratos de la glicoproteína-P (P-gp). En un estudio en sujetos sanos a los que se administró conjuntamente vilanterol y verapamilo, potente inhibidor de la P-gp e inhibidor moderado del CYP3A4, no se observó ningún efecto significativo en la farmacocinética de vilanterol. No se han realizado estudios clínicos farmacológicos con un inhibidor específico P-gp y furoato de fluticasona.

Medicamentos simpaticomiméticos

La administración concomitante con otros medicamentos simpaticomiméticos (en monoterapia o como parte de una combinación) pueden potenciar las reacciones adversas de furoato de fluticasona/vilanterol. No debe utilizarse en combinación con otros agonistas β2-adrenérgicos de acción prolongada o medicamentos que contengan agonistas β2-adrenérgicos de acción prolongada.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Variación respecto a tratamiento actual, si sustitución total.

Forma farmacéutica y dosis	Nº inhal/envase	Código nacional	Coste/unidad (€) PVP + IVA (1) (2)	Coste/unidad (€) PVL + IVA (2)	Unidades /año	Total coste/año (€)PVL con IVA	Variación (€)
Fluticasona furoato-vilanterol (una vez al día)							
Relvar® Ellipta® 92-22 mcg/inhal 30 dosis polvo para inhalación	30	700811	51,52	34,32	227	7.790,64	
Relvar® Ellipta® 184-22 mcg/inhal 30 dosis polvo para inhalación	30	700812	51,52	34,32	238	8.168,16	
Total (€)						**15.958,80**	***- 5.646,49***
Salmeterol-fluticasona propionato (dos veces al día)							
Seretide® 50-250 mcg/inhal 60 dosis polvo para inhalación	60	7005384	55,42	39,41	227	8.946,07	
Seretide® 50-500 mcg/inhal 60 dosis polvo para inhalación	60	7005391	74,78	53,19	238	12.659,22	
Total (€)						**21.605,29**	

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

Calculado para el mismo número anual de envases consumidos al alta que los de la tabla anterior, estimando mismo número de pacientes que de inhaladores dada la baja estancia media de nuestro centro.

	PVP IVA incluido
Fluticasona furoato-vilanterol (Relvar®)	23.956,80 €
Salmeterol-fluticasona propionato (Seretide®)	30.377,98 €
Diferencia Relvar®	**- 6.421,18 €**

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos

a. La combinación de furoato de fluticasona/vilanterol es la primera a dosis fijas de un corticosteroide inhalado y un agonista β2 de larga duración autorizada para el tratamiento del asma y de la EPOC que se administra una vez al día.

b. A pesar de una teórica mejora en la adherencia terapéutica, ésta aún no ha sido demostrada.

c. Como los componentes de la mezcla por separado no se han registrado como medicamentos, se complica la sustitución por otros principios activos de corticoides inhalados o beta2 agonistas.

f. Una vez que el asma está controlada, la Guía Británica de Manejo del Asma, recomienda retirar los inhaladores de forma progresiva. Como no existe una presentación más baja que la de 92/22 mcg, esta retirada gradual no es posible.

g. En España están autorizadas otras tres combinaciones de corticoides inhalados y beta2 agonistas a diferentes dosis fijas, que son el salmeterol/propionato de fluticasona (Guía Farmacoterapéutica del Hospital de Barcelona), la budesonida/formoterol y la beclometasona/formoterol.

h. El furoato de fluticasona/vilanterol presenta dudas relacionadas con la eficacia y seguridad.

B) Coste, coste-eficacia e impacto presupuestario

La sustitución completa del salmeterol fluticasona por el nuevo medicamento en la dosis más utilizada supondría un ahorro económico importante tanto para el Hospital como para el Sistema Nacional de Salud como se puede observar en la tabla del apartado 7 (área económica).

Conclusión final

Este medicamento tiene la ventaja de una sola administración al día, frente a dos administraciones de las combinaciones utilizadas ahora en el Hospital y supone un ahorro económico tanto para el hospital como para el SNS. *Sin embargo la adherencia terapéutica, aún no ha sido demostrada y además los componentes de la mezcla por separado no se han*

registrado como medicamentos lo que complica la sustitución por otros principios activos de corticoides inhalados o beta2 agonistas. Por estos motivos se propone esperar seis meses y volverá a ser revisado este medicamento por la Comisión de Farmacia.

9.2 Propuesta

- La propuesta de la autora del informe es que sea clasificado como:

No incluir por el momento el vilanteron-fluticasona en la Guía Farmaco-Terapéutica del Hospital y esperar seis meses para una nueva revisión.

Declaración de conflictos de intereses

La autora de esta revisión no tiene conflicto de intereses en el tema tratado

Barcelona, 8 de Abril de 2015

10. Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Saniotarios. www.AEMPS.org. Consultada 21 de Enero 2001

2. Ficha Técnica Relvar Ellipta® (furoato de fluticasona/vilanterol). GlaxoSmithKline. Ultima Revisión del Texto: julio 2014. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/.

3. Guía GEMA (Guia Española para el Manejo del Asma). 2009. Disponible en: http://www.gemasma.com/

4. Miravitlles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Arch Bronconeumol. 2014;50 (Suppl 1):1-16.

5. Medimecum 2014. p. 1064. Editorial Adis.

6. GlaxoSmithKline. Dossier científico de Relvar Ellipta® 2014

7. Drugdex® Micromedex. Fluticasone furoate/Vilanterol trifenatate. Evaluation. Consultado 22 de enero de 2015.

8. 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 doubleblind, parallel-group, randomised controlled trials. Lancet Respir Med 2013; 1(3):210-223.

9. Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW, et al: Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. Thorax 2014; 69(4):312-319.
PubMed Abstract: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...
PubMed Article: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...

10. Martinez FJ , Boscia J , Feldman G , et al: Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 mcg) improves lung function in COPD: a randomised trial. Respir Med 2013; 107(4):550-559.
PubMed Abstract: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...
PubMed Article: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...

11. Kerwin EM , Scott-Wilson C , Sanford L , et al: A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 mug; 100/25 mug) on lung function in COPD. Respir Med 2013; 107 (4):560-569.
PubMed Abstract: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...
PubMed Article: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...

12. Woodcock A, Bleecker ER, Lotvall J et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma. Chest. 2013; 144: 1222–1229

13. Bleecker ER, Lötvall J, O'Byrne PM, Woodcock A, Busse WW, Kerwin EM, Forth R, Medley HV, Nunn C, Jacques L, Bateman ED. Fluticasone Furoate–Vilanterol 100-25 mcg Compared with Fluticasone Furoate 100 mcg in Asthma: A Randomized Trial. J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2: (5): 553-561.

14. Busse WW et al. Safety and tolerability of the novel inhaled corticosteroid fluticasone furoate in combination with the β2 agonist vilanterol administered once daily for 52 weeks in patients ≥12 years old with asthma: a randomised trial. Thorax 2012; 67(1):35-41.

15. O'Byrne PM1, Bleecker ER, Bateman ED, Busse WW, Woodcock A, Forth R, Toler WT, Jacques L, Lötvall J. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. Eur Respir J. 2014 Mar;43(3):773-82. Epub 2013.

ANEXO I: RESUMEN DE LOS ESTUDIOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE FUROATO DE FLUTICASONA- VILANTEROL

Referencia	Patología	n pacientes	Comparación	Resultado	RAM
Dransfield et al. 2013. Lancet Respir Med; 1: 210–23	EPOC exacerbaciones	3.255 (2 brazos de 1.622 Y 1.633)	FF/VI (FF 200, 100 y 50) *vs.* VI (n exacerbaciones EPOC/año)	Menos exacerbaciones FF/VI: - Significativa 200/25 - No significativa 100/25 y 50/25	Más neumonias en el grupo de FF/VI
Bateman et al. 2014. Thorax. 69:312–319	Asma	2.019 (1.009 y 1.010)	FF/VI *vs.* FF (probabilidad 1ª excacerbación asma en 52 sem. seguimiento)	Brazo FF/VI: Probabilidad más baja de exacerbación.	Similares
Bleecker et al. 2014. J Allergy Inmunol Pract 2 (5) 553-561	Asma	609 (3 brazos)	- FF/VI *vs.* placebo - FF *vs.* placebo - FF/VI *vs.FF*	Mide FEV1 - Mejoría significativa - Mejoría significativa - NO mejoría significativa	No estudia RAM
Woodcock et al. 2013. Chest. 144(4): 1222–1229.	Asma	806 (2 brazos de 403)	FF/VI vs. FP/SAL	NO significativa en FEV1: - ni en puntos secundarios - ni en resultados en salud	Similares
Kerwin et al (2013) Respir Med. 107, 560-569	EPOC	1.030	Mide FEV1 - FF/VI 100-25 vs. Vi 25 - FF/VI 100-25 *vs.* FF - VI 25 *vs.* placebo - FF100 *vs.* placebo - FFVI 50-25 *vs.* placebo - FF/VI 50-25 *vs.* Vi 25	- Mejoría significativa - Mejoría significativa - Mejoría significativa - NO mejoría significativa - NO mejoría significativa - NO mejoría significativa	Similares en los grupos con principios activos y mayor tasa de RAM que en los brazos con placebo
Martínez et al (2013) Respir Med 107(4):550-9.	EPOC	1.224	Mide FEV1 - FF/VI 100-25 *vs.* placebo - FF/VI 100-25 *vs.*VI25 - FF/VI 100-25 *vs.*FF100 - FF/VI 200-25 *vs.* placebo - FF/VI 200-25 *vs.* FF200 - FF/VI 200-25 *vs.*VI 25	- NO Mejoría significativa - NO Mejoría significativa - NO Mejoría significativa - Mejoría significativa - Mejoría significativa - NO mejoría significativa	No diferencias entre grupos
Busse et al. 2012. Thorax 68 (12) 1165-6	Solo estudió RAM	503	Monitorizó RAM		Perfil seguridad esperado a las acciones farmacológicas de FF y VI. No RAM inusuales o inesperadas.

EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; FF, fluticasona furoato; FF/VI Fluticasona furoato-Vilanterol; VI, Vilanterol; FEV1 volumen expiración forzada al primer segundo. FP/SAL, fluticasona propionato-Salmeterol. Los números tras las abreviaturas de los fármacos, indican la dosis en mcg por cada inhalación de los mismos. RAM; Reacción Adversa a Medicamentos