



INFORME TÉCNICO N° 01- 2012

Fluticasona 250mcg + salmeterol 50mcg/dosis polvo seco para inhalador

I. DATOS DE LA SOLICITUD

**Medicamento solicitado : Fluticasona 250mcg + salmeterol 50mcg /dosis
Polvo seco para inhalador**

Indicación/Condición Clínica: Asma bronquial persistente moderada a grave

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares pero de etiologías probablemente diferentes. Ello condiciona la propuesta de una definición precisa; las habitualmente utilizadas son meramente descriptivas de sus características clínicas y fisiopatológicas. Desde un punto de vista pragmático se podría definir como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.¹

La OMS² calcula que en la actualidad hay 235 millones de pacientes con asma. Es la enfermedad crónica más frecuente en los niños y está presente en todos los países, independientemente de su grado de desarrollo. Más del 80% de las muertes por asma tienen lugar en países de ingresos bajos y medios-bajos. A menudo el asma no se diagnostica correctamente ni recibe el tratamiento adecuado, creando así una importante carga para los pacientes y sus familias, y pudiendo limitar la actividad del paciente durante toda su vida.

Patogenia¹

La inflamación de las vías respiratorias se asocia a obstrucción e hiperrespuesta bronquial, causante de los síntomas. No obstante, la relación entre estos fenómenos no está bien establecida, al igual que sucede con la relación entre la intensidad de la inflamación y la gravedad del asma. El proceso inflamatorio es bastante consistente en

¹ GEMA 2009. *Guía Española para el Manejo del Asma*. © 2009, SEPAR, SEAIC, SEORL, semFYC, SEMERGEN, SEMG, GRAP, SEICAP y SENP. Disponible por URL: <http://www.gemasma.com/>

² Asma. *Organización Mundial de la Salud*. Disponible por URL: <http://www.who.int/respiratory/asthma/es/index.html>



todos los fenotipos de asma, aunque pueden existir ciertas diferencias entre pacientes y en distintos momentos evolutivos de la enfermedad.

El patrón de inflamación del asma es similar al de otras enfermedades alérgicas, con activación de mastocitos, aumento del número de eosinófilos activados, linfocitos T cooperadores con perfil de citocinas de predominio Th2 y células natural killer. Las células estructurales de la vía aérea juegan un papel fundamental en la patogenia, no sólo como diana, sino como parte activa en el proceso inflamatorio y de reparación de la vía aérea. Las interacciones celulares que hacen posible este proceso inflamatorio se realizan a través de mediadores celulares y moléculas con funciones muy variadas.

Es frecuente constatar un engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, proliferación y dilatación de los vasos e hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción, que se asocian con una pérdida progresiva de la función pulmonar que no se previene o no es del todo reversible mediante la terapia actual. Este fenómeno, conocido como "remodelación", ocasiona que el paciente responda parcialmente al tratamiento.

Fisiopatología¹

El hecho fisiológico principal de la exacerbación asmática es el estrechamiento de la vía aérea y la subsiguiente obstrucción al flujo aéreo, que de forma característica es reversible. Se produce por contracción del músculo liso bronquial, edema e hipersecreción mucosa. Diversos factores desencadenantes pueden ocasionar la exacerbación.

La broncoconstricción aguda inducida por alérgenos es consecuencia de la liberación de mediadores de los mastocitos. Los AINE pueden también causar obstrucción aguda de la vía aérea en algunos pacientes por un mecanismo no dependiente de la IgE. Otros estímulos como el ejercicio, el aire frío o irritantes inespecíficos pueden causar obstrucción aguda de la vía aérea. La intensidad de la respuesta a estos estímulos se relaciona con la inflamación subyacente.

La variación o fluctuación de los síntomas y de la función pulmonar en el tiempo, incluso en un mismo día, más allá de los cambios fisiológicos circadianos, es una característica típica del asma que se puede determinar con la medida diaria del flujo espiratorio máximo y se conoce como variabilidad. Conforme la enfermedad se hace más persistente y la inflamación progresa, otros factores contribuyen a la limitación del flujo aéreo: el edema de la vía aérea, la hipersecreción de moco y la formación de tapones compuestos por exudados celulares y restos mucosos.

Los ataques de asma (o exacerbaciones) son episódicos, sin embargo la inflamación en la vía aérea es crónica

El abordaje escalonado para el tratamiento farmacológico en los pacientes asmáticos se creó con el fin de lograr y mantener un adecuado control del asma, tomando en cuenta la seguridad, posibles efectos adversos y costos de dicho tratamiento.³

Las exacerbaciones agudas del asma a menudo son tratadas con glucocorticoides sistémicos y la iniciación de la terapia del asma en un paciente estable, que no está recibiendo medicamentos se basa en la gravedad del asma de la persona. El tratamiento farmacológico de acuerdo a la categoría de gravedad del asma es:

³ Fanta C, Fletcher S. An overview of asthma management. [Monografía en Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2012 [acceso 25 de febrero de 2012]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>



- **Intermitente (Paso 1).** Los pacientes con asma leve intermitente se tratan mejor con un agonista adrenérgico beta-2-selectivo de acción rápida.
- **Persistente leve (Paso 2).** Para el control a largo plazo del asma persistente el tratamiento de elección son dosis bajas de glucocorticoides inhalados y como alternativas incluyen a los antagonistas de los receptores de leucotrienos, la teofilina y cromoglicatos.
- **Persistente moderada (Paso 3).** Para el asma persistente moderada las terapias de elección son dosis bajas de un glucocorticoide inhalado más un beta agonista de acción prolongada inhalado o dosis media de un glucocorticoide inhalado. Las alternativas incluyen la adición de un modificador de leucotrienos o teofilina a dosis bajas de un glucocorticoide inhalado. En niños de 0 a 4 años de edad solo recomiendan dosis media de glucocorticoide inhalado.
- **Persistente grave (paso 4 o 5)** - Para el asma persistente grave, los tratamientos de elección son dosis medias (paso 4) o altas (paso 5) de glucocorticoides inhalados (GCI), en combinación con un beta-agonista de acción prolongada inhalado. **(Paso 6)** La terapia para el tratamiento del asma grave implica además la adición de glucocorticoides orales sobre una base diaria o en días alternos.

FARMACOLOGIA DE FLUTICASONA Y SALMETEROL

La combinación de fluticasona (corticosteroide) y salmeterol (agonista beta 2 de acción prolongada), fue diseñada para mejorar la función pulmonar y el control que se produce por cualquiera de los agentes cuando se utilizan solos.⁴

La fluticasona propionato es un corticosteroide sintético trifluorado con poderoso efecto anti-inflamatorio. Es un agonista del receptor de glucocorticoides humano que inhibe múltiples tipos de células y mediadores de producción o secreción implicada en la respuesta asmática.⁵

El Salmeterol xinafoato, es un agonista beta-2 adrenérgico de acción prolongada, estimula a la adenilciclasa intracelular para catalizar la conversión de adenosin trifosfato (ATP) a adenosin monofosfato cíclico (AMP cíclico). El incremento de los niveles de AMP cíclico da como resultado la relajación del músculo liso bronquial y la inhibición de la liberación de los mediadores de hipersensibilidad instantánea de los mastocitos.⁵

La combinación a dosis fija de fluticasona / salmeterol están contenidas en una serie de dispositivos. A nivel internacional estos dispositivos reciben diferente denominación, por ejemplo: Los dispositivos de aerosol para inhalación estándar de dosis medidas son denominados "Evohaler" en México y el Reino Unido y los dispositivos de polvo seco son denominados "Accuhaler" en Australia y el Reino Unido, y "Diskus" en Francia y los EE.UU.⁴ En el Perú son denominados "Evohaler" a los dispositivos de aerosol para inhalación y, "Diskus" y "Rotacaps" a los dispositivos de polvo seco.¹³

⁴ Fluticasone and salmeterol: Drug information. Lexicomp. UptoDate. [Monografía en internet 2012] [Acceso el 28 de Marzo 2012]. Disponible en: www.uptodate.com

⁵ Micromedex®. Drugdex® Evaluations. Healthcare series. Budesonide [Monografía en internet 2012] [Acceso el 25 de Febrero 2012]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/>



La combinación a dosis fija de fluticasona propionato/salmeterol, está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA)⁶ para el tratamiento del asma en pacientes mayores de 4 años de edad.

La combinación a dosis fija de Fluticasona/salmeterol no se encuentra considerada en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.⁷

En el PNUME se encuentra considerada en la forma farmacéutica de aerosol para inhalación en las siguientes concentraciones:⁸ Fluticasona/salmeterol 125/25 mcg y fluticasona/salmeterol 250/25 mcg. Pero no en la concentración de fluticasona/salmeterol 250/50 mcg polvo seco para inhalación.

La dosis en adolescentes > 12 años y adultos es:⁵

- Polvo seco para inhalador (fluticasona/salmeterol 100/50 mcg, 250/50 mcg o 500/50 mcg): Una inhalación oral dos veces al día.
- Aerosol para inhalación (fluticasona/salmeterol 50/25 mcg, 125/25 mcg o 250/25 mcg): Dos inhalaciones orales dos veces al día.

La dosis inicial se basa en la severidad del asma.

La dosis en niños de 4 a 11 años es:⁵

- Polvo seco para inhalador (fluticasona 100 mcg/salmeterol 50mcg): Una inhalación oral dos veces al día
- Aerosol para inhalación (fluticasona/salmeterol 50/25 mcg): Dos inhalaciones orales dos veces al día

No se tienen datos disponibles del uso de fluticasona/salmeterol en niños < de 4 años de edad.

2.1 EFICACIA Y SEGURIDAD

- En la guía publicada por Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2011(update)⁹ y la guía del British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network (updated May 2011)¹⁰. Mencionan que los agonistas beta-2 de acción prolongada (su siglas en inglés: LABA) que incluyen formoterol y salmeterol no deben ser usados como monoterapia en el asma ya que estos medicamentos no parecen influir en la inflamación bronquial. Ellos son más efectivos cuando son combinados con glucocorticoides inhalados y esta terapia de combinación es el tratamiento de elección cuando dosis media de un glucocorticoide inhalado no logran controlar el asma persistente de moderado a grave. La adición de un LABA a un régimen diario de glucocorticoide inhalado mejora los síntomas, disminuye los síntomas de asma nocturno, mejora la función pulmonar, disminuye el uso de agonistas beta-2 de acción corta, reduce el número de exacerbaciones, no incrementa el riesgo de hospitalizaciones relacionadas por asma, y alcanza el control clínico del asma en más pacientes, más rápidamente y con bajas dosis de

⁶ U.S. Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation And Research. Budesonide [Monografía en internet 2012] [Acceso el 01 de marzo 2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>.

⁷ WHO. Model List of Essential Medicines. 17th list, March 2011.

⁸ Petitorio Nacional Único de Medicamentos esenciales (PNUME). Perú 2010. MINSA -DIGEMID

⁹ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.

¹⁰ Advice on the management of chronic asthma is based on the recommendations of the British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network (updated May 2011); updates available at www.brit-thoracic.org.uk



glucocorticoide inhalados que los glucocorticoides inhalados cuando se administran solos.

- GINA 2011.¹¹ La terapia con agonistas beta-2 de acción prolongada inhalados causa menos efectos adversos tales como estimulación cardiovascular, temblor muscular esquelético e hipopotasemia que la terapia oral. En base a los datos que indican un posible incremento del riesgo de muerte relacionado a asma asociado con el uso de salmeterol en un pequeño grupo de individuos, los LABA no deben ser usados como un sustituto de los glucocorticoides orales o inhalados, y deben ser usados únicamente en combinación con una dosis apropiada de glucocorticoide inhalado. Un metaanálisis de estudios de agonistas beta-2 de acción prolongada mostraron numéricamente incrementos muy pequeños en el número de muertes en pacientes que recibieron LABA con glucocorticosteroides inhalados, cuando se comparó con glucocorticosteroides solos. En la actualidad, los tamaños del efecto son extremadamente pequeños y se necesita sopesar con los beneficios en la mejora del control del asma y la reducción de las exacerbaciones.
- En micromedex¹² señalan que los agonistas beta 2 de acción prolongada aumentan el riesgo de muertes relacionadas con el asma. En un estudio a gran escala realizado en Estados Unidos (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial - SMART, 2006) en el cual compararon la seguridad de salmeterol o placebo adicionada a la terapia usual, salmeterol se asoció con un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma. No hay datos disponibles para determinar si la adición de un corticosteroide inhalado disminuye este aumento del riesgo de muerte asociado con el uso de los LABA. Por lo tanto al tratar a pacientes con asma, la combinación de fluticasona propionato/salmeterol en polvo seco para inhalación o en aerosol para inhalación sólo debe utilizarse en pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados o cuya gravedad de la enfermedad justifique claramente el inicio del tratamiento con las dos terapias de mantenimiento (fluticasona propionato/salmeterol). Una vez que el control del asma es alcanzado y mantenido, se debe evaluar al paciente en intervalos regulares y reducir la terapia si es posible sin pérdida de control del asma y mantener al paciente con un medicamento para el control del asma a largo plazo. No se debe usar el propionato de fluticasona / salmeterol en pacientes cuyo asma se controla adecuadamente con dosis bajas o medias de corticoides inhalados.

2.3 REGISTROS

- A Marzo 2012¹³, Existen
02 Registros sanitarios vigentes de Fluticasona 125mcg + salmeterol 25mcg/dosis aerosol para inhalación.
01 registro sanitario vigente de Fluticasona 250mcg + salmeterol 25mcg/dosis aerosol para inhalación y
02 registros sanitarios de Fluticasona/salmeterol polvo seco para inhalación en la concentración de 250/50mcg (en Diskus y rotacaps).

¹¹ From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.

¹² Fluticasone propionate/salmeterol xinafoate. Drugdex® Evaluations. Micromedex®. Healthcare series. Available from <http://www.thomsonhc.com/> el 30/03/2012

¹³ Sistema Integrado de Información (SI-DIGEMID) Accesado el 01/03/2012



2.4 COSTO /DISPONIBILIDAD

- Los costos obtenidos del Observatorio de precios¹⁴ en el sector privado de Fluticasona/salmeterol 250/50mcg x 60 dosis polvo seco para inhalación (Diskus) es desde S/ 125.82 a S/ 279.60.
- Los costos obtenidos del SEACE.¹⁵
Fluticasona/salmeterol 125/25mcg x 120 dosis aerosol para inhalación: S/ 30
Fluticasona/salmeterol 250/25mcg x 120 dosis aerosol para inhalación: S/ 35

Considerando las dosis de administración, fluticasona/salmeterol polvo seco para inhalación por 60 dosis y aerosol para inhalación por 120 dosis aseguran el tratamiento por 30 días. Por lo tanto, comparando los costos con las alternativas del PNUME, fluticasona/salmeterol 250mcg/50mcg polvo seco para inhalación sería 4 a 9 veces más costoso.

III. CONCLUSIÓN

1. El asma una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.
2. El abordaje escalonado para el tratamiento farmacológico en los pacientes asmáticos se creó con el fin de lograr y mantener un adecuado control del asma, tomando en cuenta la seguridad, posibles efectos adversos y costos de dicho tratamiento. Las categorías según la gravedad del asma son: Asma intermitente (Paso 1), asma persistente leve (Paso 2), asma persistente moderada (Paso 3) y asma persistente grave (Paso 4,5 y 6).
3. La Fluticasona/salmeterol fue diseñada para mejorar la función pulmonar y el control que se produce por cualquiera de los agentes cuando se utilizan solos. Está autorizado por la FDA para el tratamiento del asma en adultos y niños mayores de 4 años. Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de esta combinación como tratamiento de elección cuando dosis media de un glucocorticoide inhalado por sí solo no logra controlar el asma persistente de moderado a grave
4. En base a los datos del estudio SMART en la que indican un posible incremento del riesgo de muerte relacionado a asma asociado con el uso de salmeterol en un pequeño grupo de individuos y un metaanálisis de estudios de agonistas beta-2 de acción prolongada que mostró incrementos muy pequeños en el número de muertes asociado con el uso de la combinación de agonistas beta-2 de acción

¹⁴ Observatorio de productos farmacéuticos. Sistema Nacional de Información de Precios. Accesado por: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/> el 30-03-2012.

¹⁵ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Adquisición de Fluticasona/salmeterol por el Seguro Social (Enero 2012). Accesado por: <http://www2.seace.gob.pe/> el 30/03/2012



prolongada asociado con glucocorticoides inhalados en comparación con glucocorticoide solo, se recomienda usar la combinación de fluticasona/salmeterol sólo en pacientes no controlados adecuadamente con corticoides inhalados o cuya gravedad de la enfermedad justifique claramente el inicio del tratamiento con las dos terapias de mantenimiento. Además, el tamaño del efecto es extremadamente pequeño que se necesita sopesar los beneficios en el control del asma y la reducción de las exacerbaciones.

5. Fluticasona/salmeterol no se encuentra considera en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.
6. En el PNUME se encuentran las concentraciones de Fluticasona/salmeterol 125/25mcg y 250/25mcg en aerosol para inhalación, pero no la concentración de Fluticasona/salmeterol 250/50mcg polvo seco para inhalación.
7. En cuanto a los costos, Fluticasona/salmeterol 250mcg/50mcg polvo seco para inhalación resultó ser 4 a 9 veces más costosa que las alternativas del PNUME
8. En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Fluticasona/salmeterol 250mcg/50mcg en la forma farmacéutica de polvo seco para inhalador, no se encuentra justificada para el tratamiento de asma moderada a grave debido a que se dispone en el PNUME con alternativas más costo efectivas.

Lima 27 de Abril del 2012

MCN/SVL/JGM/jgm