

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2016	Colaboración Cochrane	6,22	Tratamiento	Dwan K, Milan SJ, Bax L, Walters N, Powell C	9: CD010758

Texto en inglés

BACKGROUND: Vilanterol (VI) is a long-acting beta2-agonist (LABA) that binds to the beta2-adrenoceptor on the airway smooth muscle, producing bronchodilation. LABA therapy, which is well established in adults as part of the British Thoracic Society (BTS) Guidelines for the Management of Asthma, leads to improvement in symptoms and lung function and reduction in exacerbations. At present, the commonly used LABAs licensed for use in asthma management (formoterol and salmeterol) require twice-daily administration, whereas VI is a once-daily therapy.

Fluticasone furoate (FF) is an inhaled corticosteroid (ICS), and ICS therapy is recommended by the BTS asthma guidelines. ICSs, the mainstay of asthma treatment, lead to a reduction in both airway inflammation and airway hyper-responsiveness. Regular use leads to improvement in symptoms and lung function. ICSs are currently recommended as 'preventer' therapy for patients who use a 'reliever' medication (e.g. short-acting beta2 agonist (SABA), salbutamol) three or more times per week. Most of the commonly used ICS treatments are twice-daily medications, although two once-daily products are currently licensed (ciclesonide and mometasone).

At the present time, only one once-daily ICS/LABA combination (FF/VI) is available, and several other combination inhalers are recommended for twice-daily administration.

OBJECTIVES To compare effects of VI and FF in combination versus placebo, or versus other ICSs and/or LABAs, on acute exacerbations and on health-related quality of life (HRQoL) in adults and children with chronic asthma.

SEARCH METHODS We searched the Cochrane Airways Group Register of trials, clinical trial registries, manufacturers' websites and reference lists of included studies up to June 2016.

SELECTION CRITERIA We included randomised controlled trials (RCTs) of adults and children with a diagnosis of asthma. Included studies compared VI and FF combined versus placebo, or versus other ICSs and/or LABAs. Our primary outcomes were health-related quality of life, severe asthma exacerbation, as defined by hospital admissions or treatment with a course of oral corticosteroids, and serious adverse events.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS Two review authors independently extracted data and analysed outcomes using a fixed-effect model. We used standard Cochrane methods.

MAIN RESULTS We identified 14 studies that met our inclusion criteria, with a total of 6641 randomised participants, of whom 5638 completed the study. All studies lasted between two and 78 weeks and showed good methodological quality overall.

We included 10 comparisons in this review, seven for which the dose of VI and FF was 100/25 mcg (VI/FF 100/25 mcg vs placebo; VI/FF 100/25 mcg vs same dose of FF; VI/FF 100/25 mcg vs same dose of VI; VI/FF 100/25 mcg vs fluticasone propionate (FP) 500 mcg twice-daily; VI/FF 100/25 mcg vs fluticasone propionate/salmeterol (FP/SAL) 250/50 mcg twice-daily; VI/FF 100/25 mcg vs FP/SAL 250/25 mcg twice-daily; FF/VI 100/25 vs FP/SAL500/50) and three for which the dose of VI and FF was 200/25 mcg (VI/FF 200/25 mcg vs placebo; VI/FF 200/25 mcg vs FP 500 mcg; VI/FF 200/25 mcg vs same dose of FF).

We found very few opportunities to combine results from the 14 included studies in meta-analyses. We tabulated the data for our prespecified primary outcomes. In particular, we found insufficient information to assess whether once-daily VI/FF was better or worse than twice-daily FP/SAL in terms of efficacy or safety.

Only one of the 14 studies looked at health-related quality of life when comparing VI and FF 100/25 mcg versus placebo and identified a significant advantage of VI/FF 100/25 mcg (mean difference (MD) 0.30, 95% confidence interval (CI) 0.14 to 0.46; 329 participants); we recognised this as moderate-quality evidence. Only two studies compared VI/FF 100/25 mcg versus placebo with respect to exacerbations; both studies reported no exacerbations in either treatment arm. Five studies (VI/FF 100/25 mcg vs placebo) sought information on serious adverse events; all five studies reported no serious adverse events in the VI/FF 100/25 mcg or placebo arms. We found no comparison relevant to our primary outcomes for VI/FF at a higher dose (200/25 mcg) versus placebo.

The small number of studies contributing to each comparison precludes the opportunity to draw robust conclusions for clinical practice. These studies were not of sufficient duration to allow conclusions about long-term side effects.

AUTHORS' CONCLUSIONS Some evidence suggests clear advantages for VI/FF, in combination, compared with placebo, particularly for forced expiratory volume in one second (FEV₁) and peak expiratory flow; however, the variety of questions addressed in the included studies did not allow review authors to draw firm conclusions. Information was insufficient for assessment of whether once-daily VI/FF was better or worse than twice-daily FP/SAL in terms of efficacy or safety. It is clear that more research is required to reduce the uncertainties that surround interpretation of these studies. It will be necessary for these findings to be replicated in other work before more robust conclusions are revealed. Only five of the 13 included studies provided data on health-related quality of life, and only six recorded asthma exacerbations.

Only one study focused on paediatric patients, so no conclusions can be drawn for the paediatric population. More research is needed, particularly in the primary outcome areas selected for this review, so that we can draw firmer conclusions in the next update of this review.

Furoato de fluticasona y vilanterol para el asma

ANTECEDENTES: el vilanterol (VI) es un agonista β_2 de acción prolongada (LABA) que se une al adrenoceptor β_2 en el músculo liso de las vías respiratorias y produce broncodilatación. El tratamiento con LABA, que está bien establecido en adultos como parte de las guías de la British Thoracic Society (BTS) para el manejo del asma, mejora los síntomas y la función pulmonar y reduce las exacerbaciones. Hasta el presente, los productos LABA con licencia para el tratamiento del asma (formoterol y salmeterol) requieren la administración dos veces al día, mientras que el VI es un tratamiento de una vez al día.

El furoato de fluticasona (FF) es un glucocorticoide por vía inhalatoria (ICS) y el tratamiento con ICS está recomendado por las guías BTS para el asma. Los ICS, el pilar del tratamiento para el asma, producen una reducción en la inflamación de las vías aéreas e hiperreactividad de las mismas. El consumo habitual produce una mejoría de los síntomas y de la función pulmonar. Los ICS son actualmente recomendados como el tratamiento "preventivo" para los pacientes que consumen medicamentos "de rescate" (por ejemplo, agonistas β_2 de acción corta [SABA], salbutamol) tres o más veces por semana. La mayoría de los tratamientos con ICS más utilizados son medicamentos de dos tomas diarias, aunque actualmente se autorizaron dos productos de una toma diaria (ciclesonida y mometasona).

Actualmente, sólo está disponible la combinación de ICS/LABA una vez al día (FF/VI), y la administración recomendada de muchos otros medicamentos combinados por vía inhalatoria es de dos veces al día.

OBJETIVOS: comparar los efectos de VI y FF combinados *versus* placebo, o *versus* otros ICS o LABA, en las exacerbaciones agudas y en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en niños y adultos con asma crónica.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA: se realizaron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Group), registros de ensayos clínicos, sitios *web* de los fabricantes y listas de referencias de los estudios incluidos hasta junio de 2016.

CRITERIOS DE SELECCIÓN: se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) de adultos y niños con un diagnóstico de asma. Los estudios incluidos compararon VI y FF combinados *versus* placebo, o *versus* otros ICS o LABA. Los resultados primarios de esta revisión fueron la calidad de vida relacionada con la salud, las exacerbaciones asmáticas graves, según la definición de los ingresos hospitalarios o el tratamiento con un ciclo de glucocorticoides orales, y los eventos adversos graves.

OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS: dos revisores, de forma independiente, extrajeron los datos y analizaron los resultados siguiendo un modelo de efectos fijos. Se utilizaron los métodos Cochrane estándar.

RESULTADOS PRINCIPALES: se identificaron 14 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, con un total de 6.641 participantes asignados al azar, de los cuales 5.638 completaron el estudio. Todos los estudios tuvieron una duración de entre dos y 78 semanas y mostraron una buena calidad metodológica general.

Esta revisión incluyó 10 comparaciones, en siete de las cuales la dosis de VI y FF fue de 100/25 μg (VI/FF 100/25 μg *versus* placebo; VI/FF 100/25 μg *versus* la misma dosis de FF; VI/FF 100/25 μg *versus* la misma dosis de VI; VI/FF 100/25 μg *versus* propionato de fluticasona (FP) 500 μg dos veces al día; VI/FF 100/25 μg *versus* propionato de fluticasona/salmeterol (FP/SAL) 250/50 μg dos veces al día; VI/FF 100/25 μg *versus* FP/SAL 250/25 μg dos veces al día; FF/VI 100/25 μg *versus* FP/SAL 500/50 μg) y tres en los que la dosis de VI y FF fue de 200/25 μg (VI/FF 200/25 μg *versus* placebo; VI/FF 200/25 μg *versus* FP 500 μg ; VI/FF 200/25 μg *versus* la misma dosis de FF).

Hubo muy pocas oportunidades de combinar los resultados provenientes de los 14 estudios incluidos en los metanálisis. Se tabularon los datos de los resultados primarios preespecificados. En especial, la información hallada fue insuficiente para evaluar si VI/FF una vez al día fue mejor o peor que FP/SAL dos veces al día, en función de la eficacia y la seguridad.

Sólo uno de los 14 estudios analizó la calidad de vida relacionada con la salud en la comparación de VI y FF 100/25 μg *versus* placebo y halló una ventaja importante de la combinación VI/FF 100/25 μg (diferencia de medias [DM] 0,30; intervalo de confianza del 95 %: 0,14 a 0,46; 329

participantes); este hallazgo se reconoce como una prueba de calidad moderada. Únicamente dos estudios compararon VI/FF 100/25 µg *versus* placebo en función de las exacerbaciones; ambos estudios no informaron exacerbaciones en ninguno de los brazos de tratamiento. Cinco estudios (VI/FF 100/25 µg *versus* placebo) buscaron información sobre los eventos adversos graves; ninguno de los cinco estudios informó eventos adversos graves en los brazos de VI/FF 100/25 µg ni de placebo. No se hallaron comparaciones relevantes sobre nuestros resultados primarios de VI/FF en una dosis más alta (200/25 µg) *versus* placebo.

La pequeña cantidad de estudios que aportó datos para cada comparación no permite extraer conclusiones sólidas para la práctica clínica. Estos estudios no tuvieron la duración suficiente para establecer conclusiones sobre los efectos secundarios a largo plazo.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES: algunas pruebas indican que hay ventajas claras de VI/FF, combinados, en comparación con placebo; en especial respecto del volumen espiratorio máximo en un segundo (FEV₁) y del flujo espiratorio máximo; sin embargo, la diversidad de preguntas abordadas en los estudios incluidos no les permitió a los revisores extraer conclusiones definitivas. La información no fue suficiente para evaluar si la combinación VI/FF una vez al día fue mejor o peor que FP/SAL dos veces al día, en función de la eficacia y la seguridad. Queda claro que es necesario realizar una mayor investigación para reducir las incertidumbres sobre la interpretación de estos estudios. Es necesario replicar estos hallazgos en otros trabajos antes de revelar conclusiones más sólidas. Solamente 5 de los 13 estudios incluidos proporcionaron datos de la calidad de vida relacionada con la salud, y sólo 6 estudios registraron las exacerbaciones del asma. Solamente un estudio se centró en pacientes pediátricos; por lo tanto, no se pueden extraer conclusiones sobre la población pediátrica. Se necesita una mayor investigación, en especial en las áreas del resultado primario seleccionadas para esta revisión y así poder extraer conclusiones más sólidas en la próxima actualización de la revisión.