



INFORME DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE NAVARRA

Principio activo	Mometasona furoato
Nombre comercial y presentaciones	▼ Asmanex Twisthaler® (MSD) 200 mcg/dosis, polvo para inhalación (60 dosis) (29,07€) 400 mcg/dosis, polvo para inhalación (60 dosis) (51,14€)
Grupo terapéutico	R03BA Otros Antiasmáticos, Glucocorticoides inhalados
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Procedimiento de autorización	Reconocimiento mutuo (país de referencia: Reino Unido)
Fecha de comercialización	Marzo 2012
Fecha de evaluación	Noviembre 2014

INDICACIONES¹

Tratamiento habitual para controlar el asma persistente.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

La mometasona furoato es un corticoide tópico con propiedades antiinflamatorias locales. Sus efectos radican en su capacidad de inhibir la síntesis de mediadores de la cascada de la inflamación.

FARMACOCINÉTICA¹

La biodisponibilidad de la mometasona después de la inhalación oral en voluntarios sanos es baja, debido a la escasa absorción desde los pulmones y a un extenso metabolismo presistémico. La semivida de eliminación es de 4,5 h. Se metaboliza por el citocromo CYP3A4. No se han detectado metabolitos principales en plasma. Se excreta principalmente en heces (74 %) y en menor cantidad en orina (8 %).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Administración vía inhalatoria.

Pacientes con asma persistente leve a moderada: la dosis inicial recomendada para la mayoría de los pacientes, es de 400 mcg una vez al día. Los datos sugieren que se alcanza un mejor control del asma si se administra por la noche. Algunos pacientes pueden alcanzar un control más adecuado con 400 mcg al día administrados en dos dosis (200 mcg dos veces al día). La dosis de mometasona deberá individualizarse y ajustarse a la más baja que mantenga un control eficaz del proceso asmático. En algunos pacientes la reducción de dosis a 200 mcg una vez al día, por la noche, puede ser una dosis eficaz de mantenimiento.

Pacientes con asma grave: la dosis inicial recomendada es de 400 mcg dos veces al día, que es la dosis máxima recomendada. Una vez que se han controlado los síntomas, se deberá ajustar a la dosis eficaz más baja.

No debe utilizarse a demanda como un medicamento de alivio para tratar los síntomas agudos y debe utilizarse regularmente para mantener el beneficio terapéutico, incluso si el paciente se encuentra asintomático.

Aunque los dispositivos de administración de mometasona Twisthaler[®] y de budesonida Turbuhaler[®] son inhaladores de polvo seco (DPI), el momento de carga de la dosis a inhalar es distinto: mientras que con Turbuhaler[®] se debe abrir el tapón del inhalador y cargar la dosis en el mismo momento de la administración girando el mando en la base del inhalador, con Twisthaler[®] ya se cargó automáticamente la dosis en el momento del cierre del dispositivo tras la administración de la dosis anterior, por lo que sólo hay que desenroscar la protección del inhalador. Es importante advertir a los pacientes que estén familiarizados con la utilización del dispositivo Turbuhaler[®] del posible riesgo de administración de una doble dosis si se utiliza el dispositivo Twisthaler[®] y se gira el mando de la base del inhalador para realizar la carga de una dosis adicional en el momento de la administración².

EFICACIA CLÍNICA³⁻¹⁶

La mayoría de los estudios se realizaron en pacientes de 12 años o más con asma persistente leve a moderada en tratamiento previo con corticoides inhalados. El tamaño muestral varió entre 167 y 733 pacientes y la duración fue de 4 a 12 semanas, lo que puede limitar la interpretación de los resultados ya que según la EMA, la duración deseable para los ensayos clínicos en el asma debería de ser de al menos 6 meses, aceptándose una duración inferior en las ramas placebo (CMP/EWP/2922/01 Rev 1. 2013)⁴. Para realizar este informe de evaluación de los estudios encontrados en la revisión bibliográfica se han seleccionado aquéllos que comparan la eficacia clínica de la mometasona frente a comparador activo, con una duración mayor de 8 semanas y con calidad ≥ 2 según Jadad. Con estos criterios han sido excluidos de la evaluación los estudios de Bernstein⁵, Cherwinsky⁶ y Wardlaw⁷. Los estudios considerados⁸⁻¹² para la evaluación se muestran en la Tabla 1.

Las variables principales evaluadas en los estudios fueron medidas de la función respiratoria (espirométricas) y no clínicas. En la mayoría de ellos la variable principal evaluada fue el cambio del volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la espiración forzada (FEV₁) respecto del valor basal, en valor absoluto (ml) o en %. Sólo en el estudio de no inferioridad se evaluó el flujo espiratorio máximo (FEM). La EMA⁴, en su documento sobre guías para investigación clínica para tratamientos de asma considera como variable principal de resultado la reducción de exacerbaciones. Sin embargo este resultado puede ser difícil de evidenciar dependiendo de la gravedad del asma, en cuyo caso considera aceptables variables espirométricas o sintomáticas.

En la mayoría de los estudios no está predefinida la diferencia considerada como de relevancia clínica, aunque la EMA⁴ plantea que dicho valor debe estar predefinido en el estudio.

Como variables secundarias se han valorado otros parámetros de función pulmonar, como la capacidad vital forzada (FVC), así como variables clínicas (cambios en la escala de sibilancias, dificultad respiratoria, tos, despertares nocturnos), cambios en la necesidad de medicación de rescate (disminución de inhalaciones/día sobre basal) y mejoría subjetiva (sobre escala de 5 puntos con puntuación desde 1: “mucho mejor” hasta 5: “mucho peor”).

Tabla1. Descripción de tipo estudio, duración, pauta y dosis

Estudio Referencia	Diseño/ Tamaño muestral	Duración/Pauta	Intervención / Comparación	Dosis equipotentes según SIGN (ref 13) (Ratio de dosis)
Nathan. Ref 8	Estudio de superioridad de MOM frente a PLACEBO con comparador activo (BEC) N=227	12 semanas Dos veces día	Intervención MOM-DPI 100 mcg cada 12h (200 mcg/día) N=57 Dosis equipotente MOM-DPI 200 mcg cada 12h (400 mcg/día) N=56 Sobredosificada Comparación BEC-MDI 168 mcg cada 12h (336 mcg/día) N=57 Placebo cada 12h. N=57	BEC* 400 mcg equivalen a MOM 200 mcg (2:1)
Bousquet. Ref 9	Estudio de superioridad de MOM frente a BUD N=730	12 semanas Dos veces al día	Intervención MOM-DPI 100 mcg/12h (200 mcg día) N=185 Infradosificada MOM-DPI 200 mcg/12h (400 mcg día) N=176 Dosis equipotente MOM-DPI 400 mcg/12h (800 mcg día) N=188 Sobredosificada Comparación BUD DPI turbuhaler, 400 mcg /12h (800 mcg día) N=181	BUD 400 mcg equivalen a MOM 200 mcg (2:1)
Corren. Ref 10	Estudio de superioridad de MOM frente a BUD y Placebo N=262	8 semanas Una vez al día	Intervención MOM-DPI: 440 mcg 1 vez al día N=104 Sobredosificada Comparación BUD-DPI: 400 mcg 1 vez al día N=106 Placebo-DPI N=51	BUD 400 mcg equivalen a MOM 200 mcg (2:1)
O'Connor. Ref 11	Estudio de superioridad de MOM frente a FLU N=7332	12 semanas Dos veces al día	Intervención MOM-DPI: 100 mcg dos veces al día N=182 Infradosificada MOM-DPI: 200 mcg dos veces al día N=182 Dosis equipotente MOM-DPI: 400 mcg dos veces al día N=184 Sobredosificada	FLU** 200 mcg equivalen a MOM 200 mcg (1:1)

			Comparación FLU-DPI Diskhaler: 250 mcg dos veces al día N=184	
Harnest. Ref 12	Estudio de no inferioridad de MOM frente a FLU N=203	12 semanas Dos veces al día	Intervención MOM-DPI Twisthaler®: una inhalación de 400 mcg cada 12 h (800 mcg/día) N=107 Infradosificada Comparación FLU-DPI Accuhaler®: una inhalación de 500 mcg cada 12 (1.000 mcg/día) N=96	FLU** 200 mcg equivalen a MOM 200 mcg (1:1)

BEC: beclometasona; BUD: budesonida; FLU: fluticasona; MOM: mometasona

* Las presentaciones comercializadas de BEC son de 250 mcg

** Las presentaciones comercializadas de FLU son de 100 y 500 mcg

Mometasona frente a Beclometasona⁸

El estudio de Nathan⁸ compara diferentes dosis de mometasona-DPI (dosis diarias totales de 200 y 400 mcg) frente a placebo, con una rama de control activo de beclometasona-MDI (dosis diarias de 336 mcg), ambos administrados dos veces al día.

1. Variables espirométricas:

En dicho estudio⁸ el cambio en el FEV₁ respecto al basal fue de 120±50 ml para mometasona-DPI 100 mcg/12 h, 250±60 ml para mometasona-DPI 200 mcg/12 h y 110±50 ml para beclometasona-MDI 168 mcg/12 h. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Mometasona frente a Budesonida^{9,10}

La mometasona se compara con la budesonida en dos ECA multicéntricos. En uno de ellos⁹ se comparan diferentes dosis de mometasona-DPI (100, 200, 400 mcg) frente a budesonida-DPI 400 mcg, ambos administrados dos veces al día. En el otro estudio¹⁰, de sólo 8 semanas de duración, se compara la eficacia de mometasona-DPI 440 mcg frente a budesonida-DPI 400 mcg, ambos administrados una vez al día.

1. Variables espirométricas FEV₁, FVC, FEM

En ambos estudios se observó una mejoría estadísticamente significativa, de relevancia clínica cuestionable, en el cambio del FEV₁ respecto al basal para las dosis de mometasona 200 mcg/12 h y mometasona 400 mcg/12 h frente a budesonida 400 mcg/12 h (160±30 ml y 160±30 ml frente a 60±30 ml)⁹ así como para las de mometasona 440 mcg/día frente a budesonida 400 mcg/día (190±40 ml (% de cambio del valor basal: 8,9±1,8) frente a 30±40 ml (% de cambio del valor basal: 2,1±1,8)¹⁰. Hay que tener en cuenta que este último estudio fue diseñado para detectar una diferencia de 200 ml en la variación media en el FEV₁ con respecto al basal y que la dosis de budesonida no es equipotente. Por otro lado, llama la atención la escasa relevancia clínica de la mejoría del FEV₁ obtenida con budesonida (30 y 60 ml).

Otras variables espirométricas. El FEM mejoró más con mometasona > 200 mcg que con budesonida en ambos estudios.

2. Control de los síntomas:

En ambos estudios los síntomas mejoraron con mometasona frente a budesonida, excepto la tos y los despertares nocturnos.

3. Cambios en la necesidad de medicación de rescate

En ambos estudios hubo diferencias estadísticamente significativas en el uso de medicación de rescate (uso de salbutamol). En el estudio de Bousquet⁹, expresado como mcg de salbutamol/día, fue de -90,66 mcg/día con mometasona 200 mcg/12 h y de -72,13 mcg/día con mometasona 400 mcg/12 h frente a -33,90 mcg/día con budesonida 400 mcg/12 h. En el estudio de Corren¹⁰, expresado como número de inhalaciones/día, fue de $-0,91 \pm 0,23$ para mometasona 440 mcg/24 h frente a $-0,21 \pm 0,23$ para budesonida 400 mcg/24 h.

4. Mejoría subjetiva

Las diferencias fueron estadísticamente significativas en la puntuación media en la escala de mejoría sintomática entre mometasona 200 mcg/12 h (2,33) y mometasona 400 mcg/12 h (2,25) frente a budesonida 400 mcg/12 h (2,53; $p < 0,05$)⁷ y entre mometasona 440 mcg/24 h frente a budesonida 400 mcg/24 h (2,3 frente a 2,7; $p < 0,01$)¹⁰.

Mometasona frente a Fluticasona^{11,12}

En el estudio de superioridad¹¹ se compararon diferentes dosis de mometasona-DPI (dosis diarias totales de 200, 400 y 800 mcg) frente a fluticasona-DPI (dosis diaria total de 500 mcg), ambos administrados dos veces al día. El estudio de no inferioridad¹² se realizó en pacientes con asma moderada-grave en tratamiento previo con dosis altas de corticoides y comparó mometasona-DPI 400 mcg/12 h frente a fluticasona-DPI 500 mcg/12 h.

1. Variables espirométricas:

El estudio de O'Connor¹¹ no consigue demostrar diferencias estadísticamente significativas en la variable principal FEV₁ entre las dosis diarias totales de mometasona 400 y 800 mcg y fluticasona 500 mcg.

En el estudio de no inferioridad¹² la variable principal fue el % de variación media en el FEM matutino con respecto al basal. Los resultados indican que mometasona-DPI 400 mcg fue no inferior a fluticasona-DPI 500 mcg, ambos administrados dos veces al día. Sin embargo su baja calidad y el análisis por intención de tratar (ITT) en lugar de por protocolo hace que estos resultados se deban interpretar con cautela.

mometasona no consigue demostrar diferencias significativas frente a fluticasona en las variables clínicas estudiadas¹¹.

Varios de los estudios incluidos en este informe han sido evaluados en dos revisiones sistemáticas/metaanálisis: la realizada por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health¹⁴, que incluye datos de 5 estudios de eficacia^{5,8-11} y de uno de seguridad (Estudio C96-135 de la MHRA)³ y la revisión de Yang¹⁵ que incluye 6 estudios de eficacia^{4,5,8-11}. Esta última evalúa la eficacia y seguridad de mometasona en comparación con cualquier corticoide inhalado a dosis diarias equipotentes, en pacientes con asma moderada a severa y en tratamiento previo de corticoides inhalados. Incluye metanálisis, aunque la heterogeneidad tanto de principios activos como de dosis hace que no aporte más información que la obtenida de la valoración de los ensayos individuales.

SEGURIDAD

Se ha evaluado la seguridad de mometasona en 3.380 pacientes que recibieron al menos una dosis de mometasona-DPI de un total de 4.970 pacientes incluidos en el programa clínico. Los regímenes de dosificación administrados fueron muy variados: 50, 100, 200, 400, 600 y 800 mcg dos veces al día; 200, 400 y 800 mcg una vez al día por la mañana y 200 y 400 mcg una vez al día por la noche.

El estudio C96-135 de un año de duración y que incluyó 239 pacientes, del que se dispone sólo de los datos del informe de la MHRA³, tuvo como objetivo valorar la seguridad a largo plazo de mometasona administrada en dispositivo DPI en distintos regímenes (200 mcg/12h, 400 mcg/12h y 800 mcg/24h a la mañana) frente a beclometasona administrado en dispositivo MDI a la dosis de 168 mcg/12h.

► Reacciones adversas

En ensayos clínicos controlados con placebo, la candidiasis oral fue muy frecuente (>10%) en el grupo de tratamiento de 400 mcg dos veces al día. Otras reacciones adversas frecuentes (1 a 10 %) relacionadas con el tratamiento fueron faringitis, cefalea y disfonía¹.

La incidencia de EA relacionados con el tratamiento fue menor con mometasona-DPI administrada una vez al día que administrada dos veces al día (17-19% frente a 20-28%) y aumenta con la dosis. La incidencia de candidiasis oral se relacionó con el aumento de dosis y con el tiempo de exposición³.

La incidencia de abandonos por EA en el grupo de mometasona fue baja (1-3%) y similar al resto de grupos (beclometasona y budesonida 2%; fluticasona 4%). En el ensayo C96-135 de un año de duración, la incidencia de abandonos fue superior (12%).

Efectos sobre el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS)

La administración de mometasona inhalada a dosis menores o iguales a 800 mcg/día, y durante tiempo prolongado, no suprime el eje HHS, evaluada mediante la reducción de los niveles plasmáticos matutinos del cortisol o de respuestas anormales a la tetracosáctida^{1,16-18} (o ACTH sintética).

Efectos cardiovasculares³

No se observaron cambios relevantes en la frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica o diastólica o frecuencia respiratoria. No hay evidencia que sugiera efectos en el electrocardiograma relacionados con ninguno de los corticoides inhalados utilizados.

► Contraindicaciones¹

Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente (lactosa).

► Advertencias y precauciones¹

- Riesgo de insuficiencia suprarrenal tras el cambio de corticoides orales a mometasona inhalada. En estos casos se recomienda reducir con precaución la dosis de corticoides sistémicos.

- Posibilidad de una supresión suprarrenal clínicamente importante, en especial tras el tratamiento prolongado con dosis altas y con dosis superiores a las recomendadas. Debe considerarse esta posibilidad durante los períodos de estrés o de cirugía programada, situaciones en las que pueden precisarse corticosteroides sistémicos adicionales.
- Tras su administración puede producirse un broncospasmo paradójico, con aumento inmediato de las sibilancias. En este caso se recomienda el tratamiento con un broncodilatador inhalado de acción rápida.
- Utilizarse con precaución, o no utilizarse, en pacientes con infecciones tuberculosas activas o quiescentes del tracto respiratorio, o con infecciones fúngicas, bacterianas o víricas sistémicas no tratadas o con herpes simple ocular.
- La mometasona no debe considerarse como un broncodilatador, por lo que no está indicada para el alivio rápido del broncospasmo o ataques de asma. No utilizar como medicación de rescate.
- Puede producirse una reducción del ritmo de crecimiento de niños o adolescentes. En caso de enlentecimiento del crecimiento, revisar el tratamiento con el objetivo de reducir, si es posible, la dosis de corticoides inhalados a la dosis más baja que consiga un control eficaz de la sintomatología.
- No suspender bruscamente el tratamiento.

► Utilización en situaciones especiales¹

Embarazo y Lactancia No existen estudios adecuados en mujeres embarazadas y se desconoce si se excreta en la leche humana. No debe utilizarse durante el embarazo o lactancia, a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para la madre, el feto o el recién nacido.

Niños menores de 12 años de edad. No se dispone de datos clínicos para recomendar su empleo en este grupo de edad.

Pacientes mayores de 65 años de edad. No se precisa ajuste de dosis.

► Interacciones

Debido a que las concentraciones plasmáticas alcanzadas después de la inhalación de la dosis son muy bajas, las interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos son poco probables. Sin embargo, puede existir la posibilidad de un aumento de la exposición sistémica a mometasona cuando se administran concomitantemente potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (p. ej: ketoconazol, itraconazol, nelfinavir, ritonavir).

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparadores: beclometasona, budesonida y fluticasona.

Eficacia

La mometasona no ha demostrado ser superior a la fluticasona en ninguna de las dosis comparadas y su no inferioridad es cuestionable.

Frente a la beclometasona la información disponible es insuficiente y no permite establecer su posicionamiento.

Frente a la budesonida se observa una mejoría estadísticamente significativa en el cambio del FEV₁, de relevancia clínica cuestionable tanto para la dosis de mometasona 200 mcg/12 h (equipotente) como para la dosis de 400 mcg/12 h (sobredosificada).

En las variables clínicas en general no hay diferencias significativas, excepto en las comparaciones frente a budesonida.

Conclusión: Similar

Seguridad

El perfil de efectos adversos de la mometasona es similar al resto de corticoides inhalados. En los ensayos clínicos realizados no se observaron efectos adversos sistémicos atribuibles a mometasona-DPI y la incidencia de efectos adversos locales fue similar o menor a la de otros corticoides inhalados. La incidencia de candidiasis oral administrada en pauta de una vez al día fue menor a la de la pauta de dos veces al día.

En los pacientes habituados al dispositivo Turbuhaler[®], el uso de este nuevo dispositivo puede llevar a errores de dosificación si no son adecuadamente informados sobre su forma de utilización, ya que son dispositivos que se parecen mucho pero su funcionamiento es diferente y si se usan igual puede doblarse la dosis de mometasona.

Conclusión: Similar

Pauta

Según ficha técnica en asma grave se administra dos veces al día y en asma leve-moderada la pauta inicial recomendada para la mayoría de los pacientes es de una vez al día, pudiéndose alcanzar en algunos pacientes un mejor control en pauta de dos veces al día.

La administración de mometasona en dosis única diaria se basa en los resultados del estudio C96-196, no publicado (286 pacientes con asma moderada en tratamiento previo con corticoides inhalados), de cuyos datos sólo se dispone en el informe de la MHRA³, en el que mometasona 200 mcg administrada una vez al día por la noche y mometasona 400 mcg una vez al día a la mañana fueron igual de eficaces que mometasona 200 mcg dos veces al día (% de cambio en variable espirométrica FEV₁ con respecto al basal de +1,5%, -1,4% y -0,6% respectivamente).

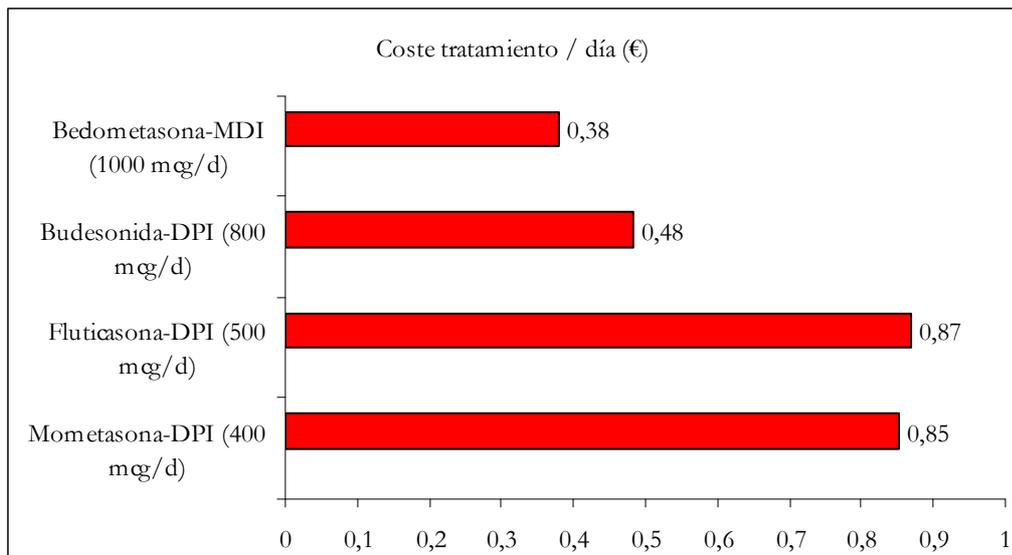
La última revisión de la guía SIGN del asma¹³, señala que la mayoría de los corticoides inhalados disponibles son ligeramente más eficaces cuando se administran dos veces al día que una vez al día, pero pueden utilizarse en administración única diaria en pacientes con asma leve y con buen control de su asma. Existe poca evidencia del beneficio de una frecuencia de administración mayor de dos veces día. Recomienda administrar corticoides inhalados inicialmente dos veces al día, excepto la ciclesonida que se administra una vez al día. No obstante, se puede considerar la administración de la dosis total diaria de los corticoides inhalados en administración única diaria en caso de un buen control establecido.

Conclusión: Similar

Coste: Muy superior al de budesonida y beclometasona y similar al de fluticasona.

Principio activo y dosis	Presentación	PVP (€)	Coste tratamiento-día (€)
Beclometasona-MDI (1000 mcg/d)	Becloforte® 250mcg sol inh env presión 200 dosis	18,98	0,38
Budesonida-DPI (800 mcg/d)	Budesonida Easyhaler®, Novopulm Novolizer®, Pulmicort Turbuhaler® polvo inh 400mcg 100 dosis	24,17-29,04	0,48-0,58
Fluticasona-DPI (500 mcg/d)	Floxonal®, Flixotide®, Inalacor®, Trialona® Accuhaler polvo inh 500mcg 60 dosis	52,47	0,87
Mometasona-DPI (400 mcg/d)	Asmanex Twisthaler® polvo inh 400 mcg 60 dosis	51,14	0,85

Fuente: Nomenclátor Alcántara, febrero 2014.



*Dosis diarias equipotentes estimadas de corticoides inhalados para adultos según Guía SIGN rev 2012 (ref 13).

**Coste de la dosis de 1000 mcg de beclometasona administrada por MDI. No está comercializada una presentación en DPI a la dosis de 800 mcg que sería la equipotente.

***Coste de la dosis de 500 mcg de beclometasona al no estar comercializada en PDI a la dosis de 400 mcg que sería la equipotente.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los corticoides inhalados son los fármacos de elección en el asma persistente, por su eficacia tanto en la reducción de los síntomas como en la mejora de la función pulmonar y la reducción de las exacerbaciones.

Dosis bajas de corticoides, equivalentes a 400 mcg de budesonida, son eficaces en la mayoría de los pacientes, pero algunos pueden beneficiarse de dosis más altas, especialmente los pacientes con asma grave¹². Para beclometasona, budesonida y fluticasona, existe una amplia evidencia sobre su eficacia y seguridad a largo plazo mientras que la evidencia con mometasona es más limitada. La información disponible no indica una superioridad de mometasona respecto a los otros corticoides inhalados en términos de resultados clínicos relevantes.

La guía NICE¹⁹ sobre corticoides inhalados en el tratamiento del asma en adultos y niños mayores de 12 años considera que puede ser razonable asumir que no hay diferencias relevantes en la eficacia de los distintos corticoides inhalados administrados tanto a dosis bajas como altas. También considera que a dosis bajas el riesgo de efectos adversos sistémicos es pequeño y que si los distintos tipos de dispositivos se utilizan de forma adecuada hay pocas diferencias en la eficacia clínica. La administración de dosis altas conlleva un aumento del riesgo de efectos adversos sistémicos, que puede estar

relacionado con la farmacocinética del corticoide, las propiedades del dispositivo de administración y otros factores que afecten al depósito pulmonar del fármaco. A dosis equivalentes hay pocas diferencias en eficacia y efectos adversos entre los distintos corticoides inhalados y es apropiado tratar con la menor dosis efectiva. Además considera que debería elegirse el corticoide inhalado más coste efectivo.

CONCLUSIONES

La mometasona furoato es un nuevo glucocorticoide inhalado indicado en el tratamiento de control del asma persistente en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

La mometasona se ha comparado frente a beclometasona, budesonida y fluticasona en pacientes con asma persistente, en la mayoría de ellos leve-moderada; en tratamiento previo con corticoides inhalados. Las variables principales evaluadas en los estudios fueron medidas de la función respiratoria (espirométricas). Solo algunos estudios contemplan resultados clínicos como variables secundarias. La mometasona no ha demostrado ser superior a la fluticasona en ninguna de las dosis comparadas y su no inferioridad es cuestionable. La información disponible no permite hacer un posicionamiento frente a la beclometasona y frente a la budesonida se observa una mejoría estadísticamente significativa en el cambio del FEV₁ de relevancia clínica cuestionable.

En las variables clínicas en general no hay diferencias significativas, excepto en las comparaciones frente a la budesonida.

El perfil de efectos adversos de la mometasona es similar al del resto de corticoides inhalados. En los ensayos clínicos realizados no se observaron efectos adversos sistémicos atribuibles a la mometasona y la incidencia de efectos adversos locales fue similar o menor a la de otros corticoides inhalados. La incidencia de candidiasis oral administrada en pauta de una vez al día fue inferior a la de la pauta de dos veces al día.

En asma grave se administra dos veces al día y en asma leve-moderada la pauta inicial recomendada para la mayoría de los pacientes es de una vez al día, pudiéndose alcanzar en algunos pacientes un mejor control en pauta de dos veces al día.

Coste muy superior al de budesonida y beclometasona y similar al de fluticasona.

La información disponible no indica una superioridad de mometasona en términos de resultados clínicos relevantes respecto a otros corticoides inhalados, por lo que se recomienda seguir utilizando otros corticoides inhalados para los que existe mayor evidencia sobre su eficacia y seguridad y de menor coste.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO”

4	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA
3	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
2	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
1	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO
0	INFORMACIÓN INSUFICIENTE

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, País Vasco y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.



INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. Plaza de la Paz s/n, 4ª planta – 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, Isabel Aranguren, M^a José Ariz, Ana Azparren, M^a Concepción Celaya, Juan Erviti, Isabel García, Javier Garjón, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Asmanex Twisthaler® (Merck Sharp And Dohme De España, S.A.). Disponible en: : <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> Accedido [2014/02/28]
2. Anónimo. Mometasone inhale (Asmanex Twisthaler). Reayon des Nouveautés en ambulatoire. La Revue Prescrire. 2013/Tome 33 N° 357:496.
3. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Mutual Recognition Procedure No. UK/H/468-470/01-02/E01. Reference MS: UK. ASSESSMENT REPORT (REPEAT USE) for ASMANEX TWISTHALER 200 AND 400 MICROGRAMS INHALATION POWDER. 2006.
4. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of asthma. DraftCMP/EWP/2922/01 Rev 1. July 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500144964 Accedido [2013/02/01]
5. Bernstein DI et al. Dose-ranging study of a new steroid for asthma: mometasone furoate dry powder inhaler. Respir Med. 1999 Sep;93(9):603-12.
6. Chervinsky P, et al. Comparison of mometasone furoate administered by metered dose inhaler with beclomethasone dipropionate. Int J Clin Pract. 2002 Jul-Aug;56(6):419-25.
7. Wardlaw A, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler vs fluticasone propionate metered-dose inhaler in asthma subjects previously using fluticasone propionate. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004;93:49–55.
8. Nathan RA et al. Mometasone furoate: efficacy and safety in moderate asthma compared with beclomethasone dipropionate. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001 Feb;86(2):203-10.
9. Bousquet J et al. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler to budesonide Turbuhaler®. Eur Respir J 2000; 16: 808-816.
10. Corren J et al. Comparison of once-daily mometasone furoate versus once-daily budesonide in patients with moderate persistent asthma. Int J Clin Pract 2003; 57(7): 567-572).
11. O'Connor B et al. Dose-ranging study of mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of moderate persistent asthma using fluticasone propionate as an active comparator. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86:397-404.

12. Harnest U et al. Comparison of Mometasone Furoate Dry Powder Inhaler and Fluticasone Propionate Dry Powder Inhaler in Patients with Moderate to Severe Persistent Asthma Requiring High-Dose Inhaled Corticosteroid Therapy. *J Asthma* 2008;45:215-20.
13. British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 101 British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. May 2008. Revised January 2012. Disponible en: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-guideline-on-the-management-of-asthma/> Accedido [2014/02/28]
14. Common Drug Review. CDEC FINAL RECOMMENDATION MOMETASONE FUROATE (Asmanex – Merck Canada Inc.) 2012 CADTH.
15. Yang D, Wang J, Bunjhoo H, Xiong W, Xu Y and Zhao J. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate to other inhaled steroids for asthma: a metaanalysis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012;31:26-35.
16. Afrime MB et al. Mometasone Furoate Has Minimal Effects on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis When Delivered at High Doses. *Chest* 2000; 118:1538–1546.
17. Fardon TC. Adrenal Suppression with Dry Powder Formulations of Fluticasone Propionate and Mometasone Furoate. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:960–966.
18. Chrousos GP, et al. Effects of Mometasone Furoate Dry Powder Inhaler and Beclomethasone Dipropionate Hydrofluoroalkane and Chlorofluorocarbon on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Asthmatic Subjects. *Chest.* 2005;128:70–77.
19. NICE technology appraisal guidance 138. Inhaled corticosteroids for the treatment of chronic asthma in adults and in children aged 12 years and over. Issue date: March 2008. Review date: November 2012. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/TA138> Accedido [2014/02/28]

Valoración de la seguridad comparada^{1,3}

		MOMETASONA FUROATO	BECLOMETASONA 168 µg 2 veces día	BUDESONIDA 400 µg 2 veces día	FLUTICASONA 250 µg 2 veces día
VALORACIÓN GLOBAL DE RAM ³ (TABLAS 11 y 12)	EA graves	100 µg 2 veces día: 6-12% 200 µg 2 veces día: 5-13% 400 µg 2 veces día: 7-12% ----- 200 µg 1 vez día: 9-15% 400 µg 1 vez día: 13%	19%	6%	3%
	EA relacionados con el tratamiento	100 µg 2 veces día: 20-21% 200 µg 2 veces día: 23% 400 µg 2 veces día: 25-28% ----- 200 µg 1 vez día: 17-18% 400 µg 1 vez día: 19%	18%	17%	29%
TASA DE ABANDONOS ³	Abandonos por EA	1-3%	2%	2%	4%
LIMITACIONES DE LA POBLACION ESTUDIADA	Niños (Sí/No)	SI	NO	NO	NO
	Ancianos (Sí/No)	NO (≥ 190 pacientes de > 65 años incluidos en el programa clínico)			
	Embarazo (Sí/No) Lactancia (Sí/No)	SI	SI	SI	SI
	Comorbilidad: •Insuficiencia hepática (IH) •Insuficiencia renal (IR) •Otros				
INTERACCIONES ¹	Debido a que las concentraciones plasmáticas alcanzadas después de la inhalación de la dosis son muy bajas, las interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos son poco probables.	Inhibidores potentes de la CYP 3A4 ketoconazol itraconazol ritonavir nelfinavir		Ittraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, ciclosporina, etinilestradiol troleandomicina	Ritonavir Ittraconazole) Ketoconazole
EFEECTO DE CLASE ³ TABLAS 16 y 17	Dosis	100 a 600 µg 2 veces día			
	Dolor de cabeza	3-5%	4%	4%	4%
	Disfonía	3-8%	2%	2%	7%
	Candidiasis oral	1-15%	4%	2%	10%
	Faringitis	3-8%	2%	4%	6%
	Sequedad garganta	0-3%	-	0%	0%
	Tos	0-2%	-	1%	3%
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN		El manejo del dispositivo Twisthaler puede llevar a una doble dosis en pacientes que estén habituados a utilizar el dispositivo Turbuhaler.			
PLAN DE RIESGO		NO ESTABLECIDO			

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
FRENTE A BECLOMETASONA							
<p>Nathan et al.</p> <p>Ann Allergy Asthma Immunol. 2001 Ref 8</p> <p>Financiado por Schering-Plough Research Institute</p>	<p>ECA multicéntrico (15 centros en USA) controlado (BEC y placebo), doble ciego.</p> <p>Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de MOM-DPI 100 y 200 µg dos veces al día vs. BEC-MDI 168 µg dos veces al día y placebo en adolescentes y adultos con asma moderada que estaban siendo previamente tratados con corticoides inhalados.</p>	<p>N: 227 aleatorizados. Edad: 13-75 años</p> <p>Criterios de inclusión: adultos y jóvenes ≥ 12 años con historia de asma ≥ 6 meses y uso de corticoides inhalados en régimen estable al menos en los 30 días previos al inicio del estudio; FEV₁ basal 60-90% y reversibilidad FEV₁ $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml.</p> <p>Criterios exclusión: pacientes en tratamiento con b2 adrenérgicos diarios nebulizados; pacientes que requirieron tratamiento de urgencia hospitalario dos veces en los 6 meses previos; pacientes que requirieron hospitalización por exacerbación del asma en los 3 meses previos; o pacientes que requirieron intubación en los 5 años previos. Pacientes con candidiasis oral, con otras enfermedades respiratorias o cualquier otra enfermedad clínica relevante distinta al asma. Pacientes fumadores en los 6 meses previos. Embarazadas y en periodo de lactancia.</p>	<p>1. MOM-DPI100 µg cada 12h (200 µg/día). (N=57)</p> <p>2. MOM-DPI 200 µg cada 12h (400 µg/día). (N=56)</p> <p>3. BEC-MDI 168 µg cada 12h (336 µg/día). (N=57)</p> <p>4. Placebo cada 12h. (N=57)</p> <p>Duración: 12 semanas</p> <p>Se permitió salbutamol y b2 adrenérgicos nebulizados como medicación de rescate siempre que se suspendieran antes de 6 horas previas a las visitas establecidas en el estudio. Se excluyó cualquier otra medicación para el asma. Teofilina permitida si es parte de tratamiento previo.</p>	<p>Variable principal: Variación media (L) en el FEV₁ con respecto al basal</p> <p>Variables secundarias: Variación media (L) en el FVC con respecto al basal</p> <p>Variables de seguridad:</p>	<p>Eficacia (población ITT):</p> <p>MOM 200 µg/12h: 0,25± 0,06 (p \leq 0,01 vs. placebo) (p = 0,08 vs. MOM 100 µg/12h) (p = 0,07 vs. BEC 168 µg/12h)</p> <p>MOM 100 µg/12h: 0,12± 0,05 (p \leq 0,01 vs. placebo)</p> <p>BEC 168 µg/12h: 0,11± 0,05 (p \leq 0,01 vs. placebo)</p> <p>PLB:- 0,21± 0,05</p> <p>MOM 200 µg/12h: 0,27± 0,06 (p \leq 0,01 vs. placebo)</p> <p>MOM 100 µg/12h: 0,16± 0,06 (p \leq 0,01 vs. placebo)</p> <p>BEC 168 µg/12h: 0,17± 0,06 (p \leq 0,01 vs. placebo)</p> <p>PLB:- 0,22± 0,06</p> <p>La mayoría de los efectos adversos fueron leves-moderados. Los más frecuentes fueron: dolor de cabeza, candidiasis oral (4% a 11% con tratamientos activos), disfonía y faringitis (2% a 7% con tratamientos activos).</p>	<p>Dispositivos de administración: MOM: DPI (polvo presurizado) BEC: MDI (inhalador presurizado)</p> <p>Completaron el estudio el 71% de los participantes. La razón de discontinuación más importante fue la falta de eficacia (17%), mayoritariamente en el grupo placebo (44%), seguido por BEC (11%).</p>	<p>Total: 4 puntos</p> <p>Aleatorización:1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 0 Aleatorización adecuada:1 Enmascaramiento: 1</p>
FRENTE A BUDESONIDA							

<p>Bousquet J et al.</p> <p>Eur Respir J 2000; 16: 808-816.</p> <p>Ref 9</p> <p>Financiado por Schering-Plough Research Institute</p>	<p>ECA multicéntrico (57 centros, 17 países) controlado (activo), simple ciego (evaluador).</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de MOM 100, 200 y 400 µg dos veces al día vs. BUD 400 µg dos veces al día en pacientes con asma persistente moderada, previamente en tratamiento con corticoides inhalados.</p>	<p>N: 730 aleatorizados Edad: 12-76 años</p> <p>Criterios de inclusión: adultos y jóvenes ≥ 12 años con historia de asma ≥ 6 meses y uso de corticoides inhalados diariamente >30 días, en régimen estable con corticoide inhalado (FLU, TRIAM, BECLO, BUD, FLUTI); FEV₁ 60-90% y reversibilidad FEV₁ ≥ 12% o 200 ml. No fumador o exfumador desde los 6 meses previos al inicio. Sin enfermedad clínicamente significativa distinta de asma.</p> <p>Criterios exclusión: Pacientes fumadores en los 6 meses previos. Premenarquia, mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. Pacientes en tratamiento antialérgico inmunoterápico no estable; tratamiento con corticoides orales durante más de 14 días en los 6 meses previos al inicio (screening); tratamiento con metotrexate, ciclosporina o sales de oro en los 3 meses previos; esteroides sistémicos o fármacos en investigación en el mes previo; b2 adrenérgicos diarios (>1 mg) nebulizados; b2 adrenérgicos de larga duración en las 2 semanas previas; pacientes que requirieron ventilación asistida en los 5 años previos; pacientes que requirieron hospitalización por exacerbación del asma en los 3 meses previos; uso de >12 puffs al día de</p>	<p>1. MOM-DPI 100 µg/12h (200 µg día). (N=185)</p> <p>2. MOM-DPI 200 µg/12h (400 µg día). (N=176)</p> <p>3. MOM-DPI 400 µg/12h (800 µg día). (N=188)</p> <p>4. BUD DPI turbuhaler, 400 µg /12h (800 µg día). (N=181)</p> <p>Duración: 12 semanas</p>	<p>Variable principal: Variación media (L) en el FEV₁ con respecto al basal.</p> <p>% variación en el FEV₁ con respecto al basal² (Datos obtenidos del informe MHRA)</p> <p>FEV₁ (%) respecto del predictivo</p> <p>Variables secundarias: FVC con respecto al basal; PEFR</p>	<p>Eficacia (población ITT): MOM 100 µg/12h: 0,10±0.03 L MOM 200 µg/12h: 0,16±0.03 L; (p<0,05 vs. BUD 400 µg/12h) MOM 400 µg/12 h: 0,16±0,03 L; (p<0,05 vs. BUD 400 µg/12h) BUD 400 µg/12 h: 0,06±0,03 L</p> <p>MOM 100 µg/12 h: 5,3% MOM 200 µg/12 h: 6,6% MOM 400 µg/12 h: 7,2% BUD 400 µg/12 h: 3,1%</p> <p>MOM 100 µg/12 h: 79,6±1,1 MOM 200 µg/12 h: 81,6±1,2 MOM 400 µg/12 h: 83,0±1,2 BUD 400 µg/12 h: 77,9±1,1</p> <p>El PEF mejoró más con MOM 200 y MOM 400 que con MOM 100.</p> <p>Puntuación de síntomas: Sibilancias: La mejora fue mayor (p<0,05) con MOM 400 (-0,27) que con BUD (-0,10) o MOM 100 (-0,07). No se encontraron diferencias entre los grupos en la puntuación de tos.</p> <p>Medicación rescate: Los pacientes con MOM 200 µg/12 h y 400 µg/12 h necesitaron menos salbutamol (90,66 µg /día; p<0,05 y -72,13 µg /día respectivamente) que los tratados con BUD 400 µg/12 h (-33,90 µg/día). Los despertares nocturnos que necesitaron salbutamol fueron similares entre los grupos de tratamiento.</p> <p>Evaluación por médico: El % de pacientes que se consideraban con mejoría era similar en el caso de MOM 100, 200 y 400 (60, 63 y 65%) pero menor con BUD (50%). Las</p>	<p>El ensayo fue doble ciego para las dosis de MOM. Como los dispositivos de MOM y BUD son diferentes y no se pudo conseguir doble dummy, el estudio es ciego para el evaluador.</p> <p>El 14% de los pacientes abandonó el estudio, distribuidos de forma homogénea entre los grupos de tratamiento.</p>	<p>Total: 4 puntos</p> <p>Aleatorización:1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada:1 Enmascaramiento: 1</p> <p>.</p> <p>.</p> <p>.</p>
---	--	---	---	--	--	---	--

		salbutamol en cualquiera de los dos días entre el screening y las visitas basales; pacientes que requirieron tratamiento de urgencia hospitalario dos o más veces en los 6 meses previos; enfermedad pulmonar clínica distinta al asma; glaucoma y/o cataratas subcapsular posterior; variación en el FEV ₁ en el screening \geq 20% con respecto al basal; cualquier signo basal vital clínicamente relevante; alteraciones en el ECG o radiografía tórax en el screening o en los meses previos; cualquier infección tracto respiratorio en las dos semanas previas; evidencia de candidiasis orofaríngea.		Seguridad:	puntuaciones medias eran mejores con MOM 200 (2,33; p<0,05.) y MOM 400 (2,25; p<0,05)) que con BUD (2,53) Todos los tratamientos fueron bien tolerados y no se registraron efectos inesperados. La mayoría de los efectos adversos fueron leves-moderados. Los efectos adversos más frecuentes relacionados con la medicación fueron: dolor de cabeza (4-8%), faringitis (4-5%), disfonía (2-5%). Incidencia de candidiasis oral fue baja en todos los grupos <3% y de severidad leve-moderada. No se observó relación entre la dosis y la frecuencia de EA relacionados con el tratamiento (datos obtenidos del informe MHRA ²): MOM 100 µg/12 h: 19% MOM 200 µg/12 h: 20% MOM 400 µg/12 h: 19% BUD 400 µg/12 h: 17% La discontinuación por efectos adversos fue del 2%.		
Corren J et al. Int J Clin Pract 2003 Ref 10 Financiado por Schering-Plough	ECA multicéntrico (17 centros USA) controlado (activo y placebo), doble ciego, doble enmascaramiento. Objetivo: Comparar la eficacia y la seguridad de MOM 440 µg una vez al día vs. BUD 400 µg una vez al día en pacientes con asma persistente	N: 262 aleatorizados, (población ITT 261 analizados) Edad: 12 a 82 años. Criterios de inclusión: Adultos y adolescentes \geq 12 años con asma moderado persistente, previamente en tratamiento con corticoides inhalados 2 veces al día. Historia de asma \geq 6 meses y uso de corticoides inhalados diariamente en al menos los 30 días previos al inicio del estudio y mantener un régimen	1.MOM-DPI: 440 µg 1 vez al día. (N= 104) 2. BUD-DPI: 400 µg 1 vez al día. (N= 106) 3. Placebo-DPI (N=51) Duración: 8 semanas	Variable principal: Variación media (L) en el FEV ₁ con respecto al basal (% variación respecto al basal) Variables secundarias:	Eficacia (población ITT): MOM 440 µg/día: 0,19±0,04 (8,9±1,8) (p < 0,01 vs. Placebo y p < 0,01 vs BUD) BUD 400 µg/día:0,03±0,04 (2,1±1,8) PLB: -0,10±0,06 (-3,9±2,6) Otras pruebas de función pulmonar: El FEM mejoró más con MOM (p<0,05) que con BUD y PLB (p<0,01), tanto a.m. (cambio desde basal: 19,96 ±4,15; 0,54±4,08 y -11,0±5,97,	Para conseguir el ciego, los pacientes recibían dos dispositivos: Dispositivo A: MOM o placebo. Dispositivo B: BUD o placebo. La medicación se administró 1 vez al día a la mañana en dos inhalaciones del dispositivo A seguidas de dos inhalaciones del dispositivo B. Los dispositivos fueron siempre DPI:	Total: 4 puntos Aleatorización:1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 0 Aleatorización adecuada:1 Enmascaramiento: 1

	<p>moderada, previamente en tratamiento con corticoides inhalados.</p>	<p>estable con corticoides inhalados (FLU, TRIAM, BECL, BUD, FLUTI). FEV₁ basal 50-85% y reversibilidad FEV₁ ≥ 12% o 200 ml.</p> <p>Criterios exclusión: tratamiento con corticoides orales durante más de 14 días en los 6 meses previos al inicio (screening); tratamiento de choque con corticoides sistémicos en el mes anterior al screening; tratamiento con antagonista de receptor de leucotrienos en las dos semanas previas al screening; tratamiento con metotrexato, ciclosporina, sales de oro u otros inmunosupresores en los 3 meses previos al screening; pacientes que requirieron hospitalización por exacerbación del asma en los 3 meses previos; pacientes que requirieron tratamiento de urgencia hospitalario al menos dos veces en los 6 meses previos, pacientes que requirieron ventilación asistida por el asma en los 5 años previos; Pacientes con clínica de cualquier otra enfermedad respiratoria o enfermedad clínica significativa distinta al asma; fumadores en los 6 meses previos; pacientes que requirieron b2 adrenérgicos nebulizados diariamente. Premenarquia, mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.</p>		<p>Seguridad</p>	<p>respectivamente) como p.m. (cambio desde basal: 19,04±4,19; 4,93±4,13; -9,46±6,03).</p> <p>Puntuación de síntomas: La disnea y todos los síntomas nocturnos mejoraron más con MOM que con BUD (p<0,05). No hubo diferencias entre grupos en la puntuación de tos. El porcentaje de días sin síntomas fue superior (p<0,05) con MOM (39,7%) que con BUD (26,8%) o PLB (26,5%)</p> <p>Medicación de rescate: MOM disminuye más que BUD el uso de salbutamol (p<0,05), y ambos significativamente más (p<0,01) que PLB (disminución de inhal./día sobre basal: -0,91±0,23; -0,21±0,23; 1,09±0,34 respectivamente).</p> <p>Despertares nocturnos: Ambos tratamientos mejoran más que placebo, sin diferencias entre ellos.</p> <p>Evaluación por médico: Ambos tratamientos mejoran más que PLB (p<0,05). La puntuación fue mejor con MOM que con BUD (2.3±0.1 vs 2.7±0,1; p<0,01).</p> <p>No hubo diferencia en la frecuencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento (8-9%). Los efectos adversos más frecuentes relacionados con la medicación fueron: dolor de cabeza y faringitis (ambos ≤4%). Sólo se observó 1 caso de candidiasis oral en el grupo de MOM y se observó un caso de dolor de cabeza severo con BUD.</p>	<p>inhaladores en polvo seco.</p> <p>Estudio diseñado para detectar una diferencia de 200 ml en la variación media en el FEV₁ con respecto al basal entre los grupos (aproximadamente 8%).</p> <p>El 81% de pacientes completaron el estudio. Discontinuaron más pacientes por fallo del tratamiento en el grupo PLB (35%) que en el grupo MOM (6%) o BUD (10%).</p>	
<p>FRENTE A FLUTICASONA</p>							

<p>O' Connor et al.</p> <p>Ann Allergy Asthma Immunol 2001</p> <p>Ref 11</p> <p>Financiado por Schering-Plough Research Institute</p>	<p>ECA multicéntrico (60 centros en 20 países) controlado (activo), ciego (doble entre dosis de MOM y evaluador entre MOM y FLU),</p> <p>Objetivo: Estudio de búsqueda de dosis, comparando la eficacia y seguridad de diferentes dosis de MOM frente a FLU en pacientes con asma persistente moderada que requieren corticoides inhalados.</p>	<p>N=733 (Población ITT 732)</p> <p>Edad: 12 a 79 años.</p> <p>Criterios de inclusión: Jóvenes de ≥ 12 años y adultos con historia de asma ≥ 6 meses y uso de CIN diariamente >30 días, en régimen estable con CIN (FLU, TRIAM, BEC, BUD, FLUNI). FEV₁ basal 60-90% y reversibilidad FEV₁ $\geq 12\%$ o 200 ml.</p> <p>Criterios exclusión: pacientes fumadores en los 6 meses previos al screening y con evidencia de cualquier otra enfermedad distinta al asma; valores de laboratorio, incluido niveles de cortisol, fuera de los límites normales; pacientes en tratamiento con metotrexato, ciclosporina, sales de oro u otros inmunosupresores en los 3 meses previos al screening; en tratamiento con corticoides orales durante más de 14 días en los 6 meses previos al screening o haber tomado esteroides sistémicos o fármacos en investigación en el mes previo; tratamiento con más de 1 mg al día de b2 adrenérgicos nebulizados o tratamiento con cualquier b2 adrenérgico de acción larga; tratamiento inmunoterápico excepto de tratarse de régimen estable de mantenimiento; pacientes que requirieron hospitalización por exacerbación del asma en los 3 meses previos;</p>	<p>MOM-DPI: 100 µg dos veces al día. (N=182)</p> <p>2. MOM-DPI: 200 µg dos veces al día. (N=182)</p> <p>3. MOM-DPI: 400 µg dos veces al día. (N=184)</p> <p>4. FLU-DPI Diskhaler: 250 µg dos veces al día. (N=184)</p> <p>Duración: 12 semanas</p>	<p>Variable principal: Variación media (L) en el FEV₁ con respecto al basal.</p> <p>% variación en el FEV₁ con respecto al basal (datos obtenidos del informe MHRA²)</p> <p>Variables secundarias:</p>	<p>Eficacia (población ITT): MOM-DPI 100 µg dos veces al día: 0,07 \pm 0,04 MOM-DPI 200 µg dos veces al día: 0,16 \pm 0,04 MOM-DPI 400 µg dos veces al día: 0,19 \pm 0,04 FLU-DPI 250 µg dos veces al día: 0,16 \pm 0,04 No hubo diferencias significativas entre las dosis de MOM 200, 400 y FLU 500 µg</p> <p>MOM 400 µg dos veces al día fue superior a MOM 100 µg dos veces al día (p=0,02); no hubo diferencias con MOM 200 µg dos veces al día ni con FLU. MOM-DPI 100 µg dos veces al día: 3,9% MOM-DPI 200 µg dos veces al día: 7,5% MOM-DPI 400 µg dos veces al día: 8,8% FLU-DPI 250 µg dos veces al día: 8,0%</p> <p>Otras pruebas de función pulmonar El FEM matutino se incrementó en todos los grupos de tratamiento (L/min: MOM 100: 15 \pm 5; MOM 200: 29 \pm 6; MOM 400: 30 \pm 5; FLU: 32 \pm 5).</p> <p>Puntuación de síntomas Al final del seguimiento no había diferencias en sibilancias. La mejoría de la disnea con FLU era igual a MOM 400 y superior a MOM 100 y MOM 200. En despertares, las mejoras eran pequeñas y FLU (cambio en n°: -0,14) resulta superior a MOM 100 (0,07).</p>	<p>Abandonaron 101 pacientes (MOM 100 19%, resto de grupos 12%).</p> <p>El fracaso del tratamiento fue la causa más común de suspensión (MOM 100 7%; MOM 200 4%; MOM 400 3% y FLU 4%)</p>	<p>Total: 4 puntos</p> <p>Aleatorización:1 Doble ciego: 0 Pérdidas:1 Aleatorización adecuada:1 Enmascaramiento:1</p>
--	--	---	---	---	---	---	---

		pacientes que requirieron ventilación mecánica en los 5 años previos; hospitalización para tratamiento de obstrucción de vías respiratorias o tratamiento de urgencia hospitalario por asma dos veces en los 6 meses previos; variación en el FEV ₁ ≥ 20% entre el screening y visita basal; uso de >12 inhalaciones al día de salbutamol o en dos días consecutivos entre el screening y la visita basal; infección del tracto respiratorio en las dos semanas previas al screening o candidiasis orofaríngea. Premenarquia, mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.		Seguridad	<p>Uso de medicación de rescate Los pacientes con MOM 200 (-94,84 µg /día; p<0,05) requirieron menos salbutamol que los pacientes con MOM 100 (-13,23) y MOM 400 (-38,10) o FLU (-52,06).</p> <p>Evaluación por médico Al final del seguimiento, el % de pacientes que mejoraron era similar para MOM 200 (60%); MOM 400 (60%) y FLU (62%), con MOM 100 (53%).</p> <p>Todos los tratamientos fueron bien tolerados y no se registraron efectos graves o inesperados. El porcentaje de pacientes con al menos una reacción adversa fue similar en todos los grupos (MOM 100: 20%; MOM 200: 26%; MOM 400 30%; FLU 29%). La incidencia de EA está relacionada con la dosis.</p> <p>La incidencia de candidiasis también está relacionada con la dosis (MOM 100: 1%; MOM 200: 7%; MOM 400 10%; FLU 10%).</p>		
Harnest J Asthma 2008 Ref 12 Financiado por Integrated Therapeutics Group Inc (subsidiaria de Schering-Plough Corp)	ECA controlado (activo), abierto y multicéntrico. Estudio de no inferioridad. Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de MOM 400 µg dos veces al día vs. FLU 500 µg dos veces al día en pacientes con asma moderada a grave que estaban previamente recibiendo dosis altas de corticoides	N: 203 aleatorizados, (población ITT 202 analizados) EDAD: 18 a 82 años. Criterios de inclusión: Adultos ≥ 18 años con historia de asma moderada a grave de ≥12 meses. Dos semanas previas al screening, estable con dosis altas de CIN. FEV ₁ basal ≥ 60% del predictivo o del mejor personal en los 12 meses previos y reversibilidad FEV ₁ ≥ 12% o 200 ml. Durante la fase de reducción de CIN, empeoramiento mínimo de la función pulmonar e	1. MOM-DPI Twisthaler®: una inhalación de 400 µg cada 12 h (800 µg/día). (N=107) 2. FLU-DPI Accuhaler®: una inhalación de 500 µg cada 12 (1.000 µg/día) (N=96) Duración: 12 semanas.	Variable principal: % variación media en el FEM matutino con respecto al basal Variables secundarias:	<p>Eficacia (población ITT): MOM-DPI 400 µg/12 h: 7,8±21,6 FLU-DPI: 500 µg/12 h: 7,7±15,8 Diferencia: 0,1 (IC95%: -4,5 a 5,7) p=0,815</p> <p>Otras pruebas de función pulmonar Variación media (L) en el FEV₁ con respecto al basal: MOM-DPI 400 µg/12 h: 0,4±0,34 FLU-DPI: 500 µg/12 h: 0,4±0,39 Diferencia: 0,0 (IC95%: -0,10 a 0,10) p=0,988</p> <p>Puntuación de síntomas: cambio en la puntuación respecto al inicio en los síntomas matutinos: MOM-DPI 400 µg/12 h:</p>	Para lograr la no inferioridad se consideró que el límite inferior del IC 95% para la diferencia entre los tratamientos del % del cambio en el FEM matutino fuese mayor que -10%. Se ha realizado una análisis ITT y no por protocolo. En pacientes con asma moderado a grave que estaban previamente recibiendo dosis altas de CIN, MOM	Total: 2 puntos Aleatorización: 1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada: 0 Enmascaramiento: 0

	inhalados.	<p>incremento mínimo en los síntomas.</p> <p>Criterios exclusión: Evidencia clínica de cualquier otra enfermedad pulmonar distinta al asma; pacientes que requirieron ventilación asistida por el asma en los 5 años previos; pacientes que requirieron hospitalización por exacerbación del asma en los 3 meses previos o más de una vez en los 6 meses previos; pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos en el mes previo; evidencia clínica de candidiasis orofaríngea; embarazo y lactancia.</p>		<p>Seguridad:</p>	<p>-0,5±0,59 FLU-DPI: 500 µg/12 h: -0,6±0,73 Diferencia: 0,1 (IC95%: %: -0,06 a 0,24) p=0,251</p> <p>Medicación de rescate: No hubo diferencias en el cambio respecto al inicio en el uso de salbutamol entre MOM y FLU (-1,1±2,11 vs -1,5±2,72 L; p=0,890; IC95%: -0,46-0,53).</p> <p>No hubo diferencias en la frecuencia de EA entre MOM (51%) y FLU (43%). La discontinuación por EA fueron similares entre MOM (3%) y FLU (4%). Los EA más frecuentes fueron: síntomas gripales, dolor de cabeza, disnea, faringitis, tos, bronquitis y rinitis.</p> <p>Se dieron 3 EA graves en cada grupo.</p>	<p>400µg dos veces al día es no inferior a FLU 500µg dos veces al día.</p>	
--	------------	--	--	--------------------------	--	--	--

BEC: Beclometasona dipropionato; BUD: Budesonida; DPI: inhalador en polvo seco (dry powder inhaler); FEM: flujo espiratorio máximo; FEV₁: volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada; FVC: capacidad vital forzada; MOM: Mometasona furoato; CIN: corticoides inalados; FLUNI: Flunisolida; FLU: Fluticasona propionato; MDI: inhalador presurizado; PLB: Placebo; TRIAM: Triamcinolona acetónico