

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
PT/V1/26/2022**

## **Informe de Posicionamiento Terapéutico de Mometasona Furoato/Indacaterol Acetato/Glicopirronio Bromuro (Enerzair<sup>®</sup>) para el tratamiento de mantenimiento del asma no controlada**

**Fecha de publicación: 09 de mayo de 2022<sup>1</sup>**

### **INTRODUCCIÓN**

El asma es una enfermedad caracterizada por una inflamación crónica de las vías respiratorias que cursa con una hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente. Los síntomas clásicos son: sibilancias, disnea, opresión torácica y tos (1,2,3). En España afecta a más del 10% de los niños, y entre el 4-7% de los adultos (4).

El diagnóstico del asma es principalmente clínico. En caso de clínica compatible, es preciso incluir una prueba objetiva, siendo la espirometría la técnica de elección. Los principales parámetros que deben determinarse son el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC) (1,2,3). La obstrucción se define como un cociente FEV1/FVC por debajo del límite inferior de los valores de referencia. Un FEV1 reducido confirma la obstrucción, ayuda a establecer su gravedad e indica un mayor riesgo de exacerbaciones (1,2). También se puede cuantificar el flujo espiratorio máximo (FEM) (2). Algunos enfermos con asma pueden presentar una espirometría con valores en el margen de referencia o incluso con un patrón no obstructivo por atrapamiento aéreo. Las principales alteraciones funcionales del asma son la obstrucción del flujo aéreo, la reversibilidad, la variabilidad y la hiperrespuesta bronquial (1). Para medir la reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo se usa la prueba de broncodilatación (1,2).

La “gravedad” del asma no es una característica constante y precisa reevaluaciones periódicas. Por otro lado, el concepto de “control” se refiere al grado en el que se alcanzan los objetivos del tratamiento. Por tanto, la gravedad habitualmente se evalúa cuando el paciente está siendo tratado y se clasifica en función de las necesidades de tratamiento de mantenimiento que se requieren para alcanzar el control de los síntomas y las exacerbaciones (1,2,5,6).

Se han desarrollado diversos cuestionarios sencillos y fáciles para evaluar el control del asma. De ellos, han sido validados

el Cuestionario de Control del Asma (ACQ-7) y el Test de Control del Asma (ACT) (1,2). El ACQ-7 tiene un rango de valores entre 0-6 (cuanto mayor, peor control del asma). Un resultado >1,5 implica un mal control, y la mínima diferencia clínicamente relevante (MCID) es de 0,5 puntos. En cambio, el ACT tiene un rango de valores entre 5-25 (cuanto mayor, mejor control del asma), un resultado <20 implica un mal control y la MCID se establece en 3 puntos. Sin embargo, la fiabilidad de ambos cuestionarios para detectar el asma mal controlada es escasa, por lo que no se deben utilizar como única herramienta de valoración del control (1).

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción irreversible del flujo aéreo, así como reducir al máximo la mortalidad (1,2). Las guías clínicas establecen el tratamiento del asma de acuerdo a escalones terapéuticos (1,2,3), siendo los glucocorticoides inhalados (GCI) a dosis bajas el tratamiento de mantenimiento inicial de elección. En los casos de mal control, se recomienda añadir un agonista  $\beta_2$  adrenérgico de larga duración (LABA) al GCI a dosis bajas o, como alternativa, usar GCI a dosis medias en monoterapia. En el siguiente escalón se recomienda combinar dosis medias de GCI con LABA mientras que en los casos más graves, se emplean dosis elevadas de GCI junto con el LABA, pudiendo asociarse un tercer fármaco como el tiotropio o el glicopirronio, que son antagonistas muscarínicos de larga duración (LAMA), un antagonista de los receptores de leucotrienos (ARLT), teofilina o azitromicina. En pacientes con asma mal controlada y exacerbaciones frecuentes hay que considerar añadir fármacos biológicos según el fenotipo del paciente. Como última opción se puede valorar el uso de glucocorticoides orales (GCO) (1,2).

Si el asma ha estado controlada durante al menos 3 meses, el tratamiento de mantenimiento puede reducirse paulatinamente, con el fin de determinar las necesidades terapéuticas mínimas para mantener el control (1).

Se denomina asma grave no controlada (AGNC) a la enfermedad asmática que persiste mal controlada a pesar de recibir tratamiento con una combinación de GCI a dosis elevadas junto con un LABA en el último año, o bien GCO durante al menos seis meses del mismo periodo. La falta de control se objetiva mediante cualquiera de las siguientes características (1,6): inadecuado control de los síntomas

<sup>1</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 31 de mayo de 2021.

(ACT<20 o ACQ-7>1,5);  $\geq 2$  exacerbaciones graves o haber recibido  $\geq 2$  ciclos de GCO (de  $\geq 3$  días cada uno) en el año anterior;  $\geq 1$  hospitalización por exacerbación grave en el año previo; y/o limitación crónica al flujo aéreo (FEV1<80% tras broncodilatador) (1). Aunque los pacientes con AGNC no superan el 5-10% del conjunto de los asmáticos, requieren un abordaje de mayor complejidad (4).

Hasta el momento actual, el tiotropio (Spiriva respimat®) había sido el único LAMA autorizado en el tratamiento del asma, pero actualmente no hay presentaciones que lo incluyan junto con una combinación de GCI y LABA (8).

## **MOMETASONA FUROATO/INDACATEROL ACETATO/GLICOPIRRONIO BROMURO (ENERZAIR BREEZHALER®)**

Mometasona Furoato/Indacaterol Acetato/Glicopirronio Bromuro (MF-IND-GLI) es una triple combinación a dosis fijas de un GCI, un LABA y un LAMA, respectivamente, que ha sido autorizada para el tratamiento de mantenimiento del asma en pacientes adultos que no están controlados adecuadamente con una combinación de mantenimiento de un LABA y un GCI a dosis altas, y que han experimentado una o más exacerbaciones por asma en el año anterior (7).

La forma farmacéutica es un polvo para inhalación, contenido en una cápsula dura, siendo ésta la que se introduce en el inhalador Breezhaler®. Cada cápsula contiene 160 µg de MF, 150 µg de IND y 63 µg de bromuro de GLI equivalentes a 50 µg de GLI. Cada dosis liberada contiene 136 µg de MF, 114 µg de IND y 46 µg de GLI (7,8). La posología recomendada, así como la dosis máxima diaria, es de una inhalación una vez al día (7).

En la base del dispositivo inhalador se puede añadir un sensor electrónico que se conecta a una aplicación para monitorizar la adherencia. El sensor y la aplicación no controlan ni interfieren en la liberación del medicamento cuando se usa el inhalador y es el prescriptor quien debe valorar con el paciente si su uso es apropiado (7).

Se trata de un tratamiento de mantenimiento y, por tanto, no se debe usar para tratar los síntomas agudos del asma, incluyendo episodios agudos de broncoespasmo, para los que se requiere un broncodilatador de acción corta. Asimismo, se recomienda no interrumpir bruscamente el tratamiento con este medicamento (7).

### **Farmacología (7,9)**

La MF es un corticosteroide sintético con una elevada afinidad por los receptores de los glucocorticoides y con propiedades antiinflamatorias locales. El IND (LABA) induce la relajación del músculo liso bronquial provocando broncodilatación. El GLI (LAMA) actúa bloqueando la acción broncoconstrictora de la acetilcolina en las células del músculo liso de las vías respiratorias produciendo también broncodilatación.

Tanto el IND como el GLI tienen un comienzo de acción rápido (15 y 5 minutos, respectivamente) y una larga

duración de acción, mientras que la MF tarda 1 hora en alcanzar niveles plasmáticos máximos.

### **Eficacia (7,9,10,11)**

La eficacia de esta triple combinación se basa principalmente en el ensayo clínico pivotal fase III IRIDIUM. Posteriormente a la autorización se ha publicado el ensayo ARGON, los resultados del cual aún no se han incluido en la ficha técnica.

#### Ensayo IRIDIUM (N=3.092) (9,10)

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con doble simulación, multicéntrico y multinacional. El objetivo fue establecer la eficacia y seguridad de MF-IND-GLI en dispositivo Breezhaler a dosis medias (68 µg/114 µg/46 µg) y altas (136 µg/114 µg/46 µg) una vez al día frente a MF-IND también en dispositivo Breezhaler a dosis medias (127,5 µg/125 µg) y altas (260 µg/125 µg) una vez al día. También se incluyó un tercer grupo control con la combinación de salmeterol/fluticasona propionato (SAL-FP) a dosis altas (50 µg/500 µg) en dispositivo Accuhaler dos veces al día, aunque las comparaciones con esta combinación no están ajustadas por multiplicidad. La aleatorización fue equitativa (1:1:1:1). El número de pacientes en cada grupo fue de 620, 619, 617, 618 y 618, respectivamente. La duración del estudio fue de 52 semanas.

Es importante aclarar las equivalencias de dosis de MF. La dosis media de MF 68 µg en la combinación triple es comparable con MF 127,5 µg en la combinación doble, mientras que la dosis alta de MF 136 µg en la combinación triple equivale a MF 260 µg de la combinación doble. El laboratorio lo justificó con datos que avalaron que las dosis eran equivalentes porque contenían la misma masa de partículas finas (dosis con partículas < 5 µm de diámetro aerodinámico) (9).

El objetivo principal del estudio fue demostrar la superioridad de MF-IND-GLI a dosis medias y altas frente a MF-IND a dosis medias y altas en el incremento del FEV1 a la semana 26 respecto del valor basal. El objetivo secundario principal fue demostrar la mejoría en el cuestionario de control del asma ACQ-7 en cualquiera de las dosis de MF-IND-GLI frente a las respectivas dosis de MF-IND en la semana 26. Las comparaciones en estas variables frente a SAL-FP a dosis altas fueron objetivos secundarios. Otros objetivos secundarios, entre otros, fueron: la mejoría del FEV1, el FEM por la mañana y por la noche, las exacerbaciones, la reducción de la medicación de rescate y el cuestionario de calidad de vida en asma (AQLQ-S), todos ellos en la semana 52.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes adultos (entre 18 y 75 años), asmáticos y sintomáticos, con FEV1<80% reversible tras administración de broncodilatador, mal controlados (ACQ-7  $\geq 1,5$ ), con al menos una exacerbación grave en el último año y en tratamiento de mantenimiento con una combinación de GCI a dosis media o alta y un LABA durante al menos los 3 meses previos al inicio del estudio. Se excluyeron pacientes con patologías cardíacas

con alteración del electrocardiograma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, otras enfermedades pulmonares y fumadores.

#### Resultados

Se incluyeron un total de 3.092 pacientes. La mayoría eran mujeres (62%), con una media de edad de 52,2 años (desviación estándar (DE): 12,7), y una media de 18,1 años con asma (DE: 15,3). La media del FEV1 antes de administrar un broncodilatador era de 1,6 L (DE: 0,58), y en porcentaje del 54,8% (DE: 13,65). La media de reversibilidad tras la administración de un broncodilatador, en términos del FEV1, era de 27,7% (DE: 20,15). En cuanto al control de síntomas, la media de ACQ-7 era de 2,5 puntos (DE: 0,57), estando el 49,3% de la población por encima de 2,5 puntos. Aproximadamente el 80% de los pacientes habían tenido una exacerbación en el último año, y el 20% dos o más. El tratamiento de mantenimiento más frecuente de los pacientes previo al estudio era una combinación de dosis medias de GCI con LABA (62,6%), seguido por una combinación de dosis altas de GCI con LABA (36,7%). La mayoría de los pacientes (80%) no habían fumado nunca. Las características basales fueron comparables entre los diferentes grupos del ensayo.

A pesar que en el ensayo se estudiaron dos dosis de MF en la combinación triple (68 µg [dosis media] y 136 µg [dosis alta]), dado que el producto autorizado ha sido MF-IND-GLI a dosis altas (136 µg/114 µg/46 µg) en pacientes no controlados con un LABA y un GCI a dosis altas, únicamente se detallan los resultados de esta dosis.

#### Variable principal: FEV1

Los resultados demuestran que se cumplió el objetivo primario de mejoría de la función pulmonar. A la semana 26, todos los grupos de tratamiento experimentaron mejoras en el FEV1 valle en comparación con el valor basal (rango: 201 ml con SAL-FP a dosis altas vs. 320 ml con la triple terapia). MF-IND-GLI a dosis altas demostró diferencias estadísticamente significativas comparado con MF-IND a dosis altas (Tabla 1). La magnitud de la diferencia en el FEV1 valle fue de 65 ml. Los resultados fueron también estadísticamente significativos a favor de MF-IND-GLI en la semana 52. En el análisis secundario frente a SAL-FP a dosis altas, las diferencias en el FEV1 valle fueron mayores (119 ml en la semana 26) (Tabla 1).

#### Variable secundaria principal: ACQ-7

Como variable secundaria principal se empleó el cuestionario de control de síntomas ACQ-7. La diferencia en la puntuación ACQ-7 en la semana 26 respecto del basal fue superior a la MCID (0,5 puntos) en todos los grupos de tratamiento: MF-IND-GLI a dosis altas -0,977 puntos (DE: 0,03); MF-IND a dosis altas -0,997 puntos (DE: 0,03); SAL-FP -0,889 puntos (DE: 0,03). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos y, por lo tanto, no se alcanzó el objetivo secundario clave del ensayo. En cuanto al porcentaje de respondedores, establecido como aquellos pacientes con MCID, fue superior al 65% en todos los grupos de tratamiento en la semana 26: 71% con MF-IND-

GLI a dosis altas, 74% con MF-IND a dosis altas y 67% con SAL-FP; y se incrementó en la semana 52: 79%, 78% y 73%, respectivamente. Los odds ratio (OR) calculados con respecto a MF-IND-GLI a dosis altas no indicaron significación estadística (Tabla 2).

**Tabla 1. Resultados del cambio de FEV1 valle (7, 9)**

Variable	Tiempo/duración	MF-IND-GLI a dosis altas (n = 537)	MF-IND a dosis altas (n = 527)	SAL-FP a dosis altas (n = 504)
Cambio FEV1 valle vs basal (mL)(DE)	Semana 26	320	255	201
Diferencia del FEV1 valle vs MF-IND-GLI a dosis altas	Semana 26 (variable principal)	-	65 ml <0,001 (31; 99)	119 ml <0,001 (85; 154)
	Semana 52 (variable secundaria)	-	86 ml <0,001 (51; 120)	145 ml <0,001 (111; 180)
Valor p (IC 95%)				

MF: mometasona furoato; IND: indacaterol; GLI: glicopirronio; SAL-FP: salmeterol-fluticasona propionato; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; L: litro; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza.

**Tabla 2. Resultados de ACQ-7 (7, 9)**

Variable	MF-IND-GLI a dosis altas (n = 563)	MF-IND a dosis altas (n = 558)	SAL-FP a dosis altas (n = 560)
Cambio de ACQ-7 vs basal (DE) (semana 26)	-0,977 (0,030)	-0,997 (0,030)	-0,889 (0,030)
Diferencia del ACQ-7 vs MF-IND-GLI a dosis altas (variable secundaria principal)	-	0,020 puntos	-0,089 puntos
Valor p (IC 95%)		p = 0,647 (-0,064; 0,104)	p = 0,039 (-0,173; -0,004)
% de respondedores (semana 26)	71	74	67
OR de respondedores (IC 95%)	-	0,92 (0,70; 1,20)	1,21 (0,93; 1,57)

MF: mometasona furoato; IND: indacaterol; GLI: glicopirronio; SAL-FP: salmeterol - fluticasona propionato; DE: desviación estándar; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

#### Otras variables secundarias

##### Calidad de vida (AQLQ)

Todos los grupos de tratamiento alcanzaron MCID (0,5 puntos) en el cuestionario de calidad de vida AQLQ en la semana 52 en comparación con el valor basal (0,87 MF-IND-GLI, 0,85 MF-IND y 0,81 SAL-FP), pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos (10).

##### Exacerbaciones

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves entre MF-IND-GLI y MF-IND, ambos a dosis altas (Tabla 3). En comparación con SAL-FP, se observó una reducción relativa del riesgo del 36% (RR de 0,64; IC95% 0,52 a 0,78;  $p < 0,001$ ) (Tabla 3). En cuanto a la tasa anual de exacerbaciones graves, los resultados fueron similares a los anteriormente descritos: sin diferencias frente a MF-IND a dosis altas y con diferencias frente a SAL-FP (RR 0,58; IC95% 0,45 a 0,73). Las hospitalizaciones derivadas de una exacerbación asmática fueron similares entre las ramas de tratamiento y no superaron el 2% en ninguno de los grupos (Tabla 3).

MF-IND-GLI a dosis altas redujo las exacerbaciones asmáticas de cualquier tipo (leves, moderadas y graves) frente a los comparadores a la semana 52 (Tabla 3). Sin embargo, en términos absolutos, la reducción es inferior a 0,5 exacerbaciones/año.

**Tabla 3. Resultados de exacerbaciones en la semana 52 (7, 9)**

Variable	MF-IND-GLI a dosis altas (n = 615)	MF-IND a dosis altas (n= 611)	SAL-FP a dosis altas (n = 612)
<i>Exacerbaciones moderadas o graves</i>			
% de pacientes	30,2	31,8	39,7
Tasa anual	0,46	0,54	0,72
RR (IC 95%)	-	0,85 (0,68; 1,04)	0,64 (0,52; 0,78)
Valor de p		p = 0,120	p < 0,001
<i>Exacerbaciones graves</i>			
% de pacientes	21,8	23,2	29,7
Tasa anual	0,26	0,33	0,45
RR (IC 95%)	-	0,78 (0,61; 1,00)	0,58 (0,45; 0,73)
Valor de p		p = 0,050	p < 0,001
Nº pacientes hospitalizados (%)	8 (1,3%)	12 (2%)	8 (1,3%)
<i>Exacerbaciones totales (leves, moderadas y graves)</i>			
% de pacientes	40,2	41,9	50,5
Tasa anual	0,74	0,93	1,23
RR (IC 95%)	-	0,79 (0,66; 0,96)	0,6 (0,5; 0,72)
Valor de p		p = 0,016	p < 0,001

MF: mometasona furoato; IND: indacaterol; GLI: glicopirronio; SAL-FP: salmeterol-fluticasona propionato; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el tiempo hasta presentar la primera exacerbación, ni tampoco en la media del número de días sin medicación de rescate.

#### Flujo espiratorio máximo (FEM)

A la semana 26, en la rama de MF-IND-GLI a dosis altas, el FEM matutino fue de 47,7 L/min (DE: 1,93), el de MF-IND a dosis altas de 29,5 L/min (DE: 1,95) y el de SAL-FP de 12,5 L/min (DE: 1,95). Las diferencias fueron significativas para ambos casos: 18,2 L/min (IC95% 13,2 a 23,3;  $p < 0,001$ ) y 35,3 L/min (IC95% 30,2 a 40,3;  $p < 0,001$ ), respectivamente. Por otro lado, los valores de FEM por la tarde en la semana 26 fueron de 39,5 L/min en el grupo con MF-IND-GLI a dosis altas (DE: 1,87), 22,3 L/min en el de MF-IND a dosis altas (DE: 1,88) y 10,4 L/min con SAL-FP. Las diferencias fueron igualmente significativas: 16,8 L/min (IC95% 11,8 a 21,7;  $p < 0,001$ ) y 29,1 L/min (IC95% 24,2 a 34,1;  $p < 0,001$ ), respectivamente. Los valores obtenidos en la semana 52 fueron similares en ambas variables. Solo en el caso de la comparación de MF-IND-GLI a dosis altas con SAL-FP se alcanzó la significación clínica, puesto que la diferencia fue superior a 25 L/min (MCID).

#### Ensayo ARGON (N=1.426) (11)

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico. El objetivo fue demostrar la no inferioridad de MF-IND-GLI a dosis medias y altas frente a tiotropio + SAL-FP a dosis altas en la variable de calidad de vida medida con la escala AQLQ. La aleatorización fue equitativa (1:1:1). La duración del estudio fue de 24 semanas.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes adultos, asmáticos y sintomáticos, con FEV1 < 85% reversible tras administración de broncodilatador, mal controlados (ACQ-7  $\geq 1,5$ ), con al menos una exacerbación grave en el último año y en tratamiento de mantenimiento con una combinación de GCI a dosis media o alta y un LABA. Se excluyeron pacientes con patologías cardíacas con alteración del electrocardiograma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, otras enfermedades pulmonares y fumadores.

Se incluyeron un total de 1.426 pacientes. La mayoría eran mujeres (63%), con una media de edad de 52,5 años (DE: 13,3), y una media de 20,7 años con asma (DE: 15,3). El porcentaje medio de FEV1 fue del 62,9% (DE: 13,9). En cuanto al control de síntomas, la media de ACQ-7 era de 2,6 puntos (DE: 0,54). Aproximadamente el 80% de los pacientes habían tenido una exacerbación en el último año, y el 20% dos o más. La mitad de los pacientes recibían tratamiento previo de mantenimiento con una combinación de dosis medias de GCI con LABA y la otra mitad una combinación de dosis altas de GCI con LABA.

A pesar de que en el ensayo se estudiaron dos dosis de MF en la combinación triple (68  $\mu\text{g}$  [dosis media] y 136  $\mu\text{g}$  [dosis alta]), dado que el producto autorizado ha sido MF-IND-GLI a dosis altas (136  $\mu\text{g}$ /114  $\mu\text{g}$ /46  $\mu\text{g}$ ), únicamente se detallan los resultados de esta dosis.

La combinación MF-IND-GLI a dosis altas demostró no ser inferior a tiotropio + SAL-FP en el cambio en la calidad de vida medida con la escala AQLQ después de 24 semanas de tratamiento: diferencia 0,073 puntos (IC95%: -0,027 a

0,173). Los resultados en función pulmonar (diferencia FEV1 valle de 96 ml; IC95%: 46 a 146;  $p < 0,001$ ) y control de síntomas (-0,124 puntos en el ACQ-7; IC95%: -0,216 a -0,032;  $p = 0,004$ ) fueron favorables a MF-IND-GLI de forma estadísticamente significativa, pero se trata de variables secundarias no ajustadas por multiplicidad. No hubo diferencias entre grupos en la tasa anual de exacerbaciones graves.

### Seguridad (7, 9, 10, 11)

El perfil de seguridad de este medicamento se basa principalmente en el estudio fase III IRIDIUM, con 3.072 pacientes, de los cuales 1.233 recibieron MF-IND-GLI, y 616 de éstos a dosis altas. Entre el 36,7% y el 40% de todos los pacientes del estudio estuvieron expuestos al fármaco durante al menos un año. Adicionalmente, se dispone de información de seguridad proveniente del ensayo ARGON y de la experiencia acumulada en la práctica clínica con los tres componentes de la combinación que ya estaban comercializados antes de la autorización de la combinación MF-IND-GLI.

En el ensayo IRIDIUM, el porcentaje de pacientes con eventos adversos (EA) fue de 74,4% con MF-IND-GLI a dosis altas, 74,1% con MF-IND a dosis altas y 78,8% con SAL-FP, de los cuales el 8,3%, el 6,2% y el 8,3% (10) estuvieron relacionados con el tratamiento de estudio, respectivamente. La disfonía fue el EA relacionado con la medicación más frecuente, especialmente en el grupo MF-IND-GLI a dosis altas (9). La mayoría de los EA fueron de intensidad media a moderada y su incidencia fue similar en los distintos grupos.

La incidencia de EA graves fue baja en todos los grupos de tratamiento: MF-IND-GLI a dosis altas (7,5%), similar con MF-IND a dosis altas (8,5%) y SAL-FP (6,3%) (10), siendo las exacerbaciones del asma la más frecuente entre ellas: 1,5%, 2%, 1,5%, respectivamente (10). Otros EA graves fueron la neumonía, infecciones del tracto respiratorio inferior, coleditiasis y embolismo pulmonar; ninguno de éstos superó el 1% en ninguno de los grupos. La principal causa de abandono del estudio fue por exacerbaciones: 3 pacientes en el grupo MF-IND-GLI a dosis altas (0,5%), 6 con MF-IND a dosis altas (1%) y 10 con SAL-FP (1,6%) (9,10).

Las exacerbaciones ocurrieron con menor frecuencia con la triple combinación. Sin embargo, la disfonía y la tos fueron más prevalentes (9).

Respecto a los EA de especial interés, los EA cardiovasculares o cerebrovasculares ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de MF-IND-GLI a dosis altas 3,7%, seguidos de MF-IND a dosis altas 3,3% y por último SAL-FP con 2,4%. El tipo de evento varió entre grupos y no fue posible establecer un patrón dado el bajo número de eventos. Se observaron más casos de hiperglucemia en los grupos con GCI a dosis más altas, sin diferencias entre la combinación triple MF-IND-GLI y la combinación doble MF-IND. No se observaron reducciones de los niveles séricos de potasio (9).

Se reportaron 7 muertes en los 5 grupos del ensayo: 2 en el grupo de MF-IND-GLI a dosis altas, ambas por eventos cardiovasculares; 1 en el grupo MF-IND-GLI a dosis medias por el mismo motivo; y 4 en el grupo de MF-IND a dosis altas: 2 por evento cardiovascular, 1 por cáncer y 1 accidental. Ninguna de ellas se relacionó con el tratamiento de estudio (9).

Los datos de seguridad del ensayo ARGON son consistentes con los del ensayo pivotal IRIDIUM. Los EA más frecuentes fueron la exacerbación del asma, rinosfaringitis, bronquitis, faringitis, cefalea e infecciones del tracto respiratorio superior. La incidencia de EA graves fue baja y similar entre grupos (3-4%). Hubo una muerte que no se relacionó con el tratamiento (11).

En la ficha técnica se incluyen como reacciones adversas más frecuentes tras 52 semanas de tratamiento las exacerbaciones por asma (41,8%), nasofaringitis (10,9%), infección del tracto respiratorio superior (5,6%) y cefalea (4,2%). Los datos de incidencia provienen del IRIDIUM (7).

### Valoración del beneficio clínico

La triple terapia de MF-IND-GLI a dosis altas de MF ha demostrado una mejoría estadísticamente significativa en la función pulmonar (FEV1 valle) a las 26 semanas (variable principal IRIDIUM) en comparación con MF-IND también a dosis altas. La magnitud de la diferencia fue de 65 ml. Es difícil establecer la relevancia clínica dado que la MCID para el FEV1 en asma no está claramente establecida. Sin embargo, este valor es inferior al que se utilizó para calcular el tamaño de muestra del ensayo (90 ml). En el informe EPAR se indica que valores de 100-200 ml podrían ser relevantes, y que en pacientes ya tratados con broncodilatadores incluso podrían ser aceptables valores inferiores. En este contexto, se considera que la mejoría observada en el FEV1 es muy limitada. En las comparaciones con SAL-FP (IRIDIUM) y SAL-FP + tiotropio (ARGON), los resultados en FEV1 también fueron favorables a MF-IND-GLI (119 y 96 ml, respectivamente), pero se trata de análisis secundarios exploratorios no ajustados.

Respecto al control del asma (cuestionario ACQ-7), no hubo diferencias estadísticamente significativas entre MF-IND-GLI y MF-IND en la semana 26. Por lo tanto, no se cumplió el objetivo secundario clave del ensayo IRIDIUM. Las diferencias sí fueron estadísticamente significativas frente a SAL-FP (IRIDIUM) y SAL-FP + tiotropio (ARGON), pero igual que en el caso del FEV1 valle, se trata de análisis exploratorios y, además, las diferencias fueron inferiores a la MCID (0,5 puntos).

La calidad de vida (cuestionario AQLQ) fue la variable principal del ensayo ARGON. MF-IND-GLI demostró la no inferioridad frente a SAL-FP + tiotropio. En el IRIDIUM el AQLQ fue una variable secundaria y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre MF-IND-GLI y MF-IND y SAL-FP.

La frecuencia de exacerbaciones es una de las variables clínicamente más relevantes para pacientes con asma. No obstante, no se dispone de ensayos diseñados con el objetivo principal de evaluar el efecto de la triple combinación MF-IND-GLI en la reducción de las exacerbaciones. En el análisis secundario del IRIDIUM, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas y graves ni en las exacerbaciones graves entre MF-IND-GLI y MF-IND. En el ARGON tampoco hubo diferencias entre MF-IND-GLI y SAL-FP + tiotropio. Las diferencias frente a SAL-FP fueron modestas (0,2-0,3 exacerbaciones/año).

La triple combinación presenta un perfil de seguridad concordante con el de sus componentes, sin diferencias significativas frente a la combinación de MF-IND o SAL-FP en la frecuencia de EA totales ni graves.

No existen comparaciones directas con la combinación triple a dosis fijas de beclometasona dipropionato, formoterol fumarato y glicopirronio (Trimbow®), también autorizada en la indicación de asma (12). Tampoco se dispone de comparaciones directas frente a tiotropio en asociación con otras combinaciones LABA-GCI diferentes a SAL-FP, ni con otras medicaciones recomendadas en pacientes no controlados con dosis altas de GCI-LABA, tales como azitromicina, teofilina o ARLT.

## DISCUSIÓN

La eficacia y seguridad de MF-IND-GLI ha sido evaluada principalmente en el ensayo clínico fase III IRIDIUM, de 52 semanas de duración, en el que se comparó frente a MF-IND en pacientes con asma moderada o grave mal controlada ( $ACQ-7 \geq 1,5$ ) con antecedentes de exacerbaciones. Este ensayo incluía también un brazo control con SAL-FP.

En general, los pacientes incluidos fueron similares en cuanto a características demográficas, función pulmonar y sintomatología en los distintos grupos de tratamiento, y pueden considerarse representativos de la población con asma persistente moderada o grave con historia de al menos una exacerbación asmática en el último año (escalones actuales 4 y 5 de la guía GINA 2021 y GEMA 5.1). En el momento de iniciar el estudio, la guía vigente era la GINA 2015, y se incluyeron a pacientes del escalón 4 que por entonces aunaba a aquellos en tratamiento con GCI a dosis medias y altas. Sin embargo, la proporción de pacientes incluidos tratados previamente con un LABA y GCI a dosis altas es una minoría frente a los tratados con un LABA y GCI a dosis medias (36,7% vs. 62,2%), y se desconocen los resultados diferenciados en este grupo de población. Este aspecto se considera relevante ya que la combinación triple solo se ha autorizado en pacientes no controlados con un LABA y un GCI a dosis altas, población infrarrepresentada en el ensayo, pudiendo limitar la extrapolación de los resultados observados a la práctica clínica. En el estudio principal se excluyeron a pacientes con antecedentes cardíacos, lo cual puede afectar a la validez externa del estudio en cuanto a seguridad, dado que estos pacientes son

más propensos a presentar efectos adversos cardiovasculares, en particular taquiarritmias asociadas al tratamiento con LABA y LAMA. También cabe destacar que a los pacientes se les permitió seguir con otros fármacos indicados en el asma, salvo otros LABA o LAMA, tales como leucotrienos (16,9%), GCO (25,9%) o antibióticos (13,8%) alcanzando un total del 47,2% de los pacientes.

La comparación con MF-IND se considera adecuada ya que permite establecer el valor clínico de añadir GLI en pacientes sintomáticos a pesar del tratamiento doble. Es importante recalcar que las dosis utilizadas de MF e IND debían ser las mismas para la triple combinación de MF-IND-GLI que para la doble con MF-IND. La dosis de IND fue la misma (150 µg contenidos en cada cápsula y 114 µg la dosis liberada).

Para establecer la dosis de MF de MF-IND-GLI y de MF-IND, se realizaron estudios de equivalencia de dosis por el cambio de dispositivo de Twisthaler® a Breezhaler® (debido a las diferencias en la liberación de partículas finas de los dos inhaladores de polvo seco) y debido a las particularidades adicionales de la formulación de MF-IND-GLI.

Inicialmente, mediante estudios farmacocinéticos, se investigaron las equipotencias de las dosis de MF 80, 160 y 320 µg de MF-IND administradas con el dispositivo Breezhaler® en comparación con las dosis de MF de 200, 400 y 2x400 µg, respectivamente, administradas con el dispositivo Twisthaler® (12, 13).

Además, en el caso de MF-IND-GLI Breezhaler®, con la adición del estearato de magnesio (un componente en la formulación que actúa como agente de control de fuerza para el GLI) hubo una interacción con MF y, como consecuencia, se observó un aumento en la masa de partículas finas de MF en comparación con la correspondiente dosis nominal de MF en MF-IND. En consecuencia, para MF-IND-GLI se redujeron las dosis nominales de MF a 80 y 160 µg para alcanzar un suministro pulmonar (basado en la masa de partículas finas) comparable al alcanzado con dosis nominales de MF de 160 y 320 µg, respectivamente, en MF-IND vía Breezhaler®.

Por todas las consideraciones anteriores, la MF 136 µg dosis liberada (160 µg contenido de la dosis) que contiene la triple combinación autorizada de MF-IND-GLI en Enerzair Breezhaler® se considera una dosis alta (7), y equivale a MF 260 µg dosis liberada (320 µg contenido de la dosis) de la combinación doble de MF/IND en Atecura/Bemrist Breezhaler® (14) y comparable a MF 800 µg al día (400 µg dos veces al día) administrados mediante el dispositivo Twisthaler® (15). Dichas equivalencias han de tenerse en cuenta a la hora de cambiar entre los diferentes dispositivos que contienen MF.

Las variables principales seleccionadas fueron el cambio en el FEV1 valle como primaria y el cambio en la puntuación de ACQ-7 como secundaria clave, las dos evaluadas en la semana 26. Aunque el FEV1 valle se trata de una variable

intermedia, ambas están bien establecidas para evaluar la función pulmonar y los síntomas en pacientes con asma. La diferencia en el FEV1 valle entre MF-IND-GLI a dosis altas y MF-IND a dosis altas fue de 65 ml de mejoría, siendo esta diferencia de magnitud muy limitada y clínicamente poco relevante. La mejoría en el FEV1 valle frente a SAL-FP fue de 119 ml (IC95%: 85 a 154 ml). No obstante, se trata de resultados exploratorios, dado que no fueron incluidos en una estrategia jerarquizada de análisis estadístico. Los resultados en la variable secundaria de FEM de la mañana y de la noche fueron acordes a los obtenidos en la variable principal: MF-IND-GLI a dosis altas presentó un beneficio clínicamente relevante (> 25 L/min) frente a SAL-FP, pero no frente a MF-IND a dosis altas. Los mejores resultados en función pulmonar frente a SAL-FP podrían explicarse por el hecho de utilizar broncodilatadores diferentes. En pacientes con EPOC, IND ha mostrado un mayor efecto sobre el FEV1 valle frente a SAL, lo que podría justificar porque en el grupo de SAL-FP la mejoría en el FEV1 es menor (16, 17).

En cuanto a la variable secundaria principal, referida al control de síntomas y evaluada con el cuestionario ACQ-7, los resultados no muestran diferencias entre MF-IND-GLI y MF-IND a dosis altas ni en el cambio en la puntuación respecto al basal ni en el porcentaje de respondedores. Tampoco hay diferencias en calidad de vida (AQLQ). En el análisis exploratorio frente a SAL-FP, se observan diferencias estadísticamente significativas a favor de MF-IND-GLI a dosis altas en el cambio en la puntuación del ACQ-7 respecto al basal, pero la diferencia es inferior a la MCID.

Las exacerbaciones se estudiaron como variable secundaria, pese a ser quizás la más importante en pacientes con asma moderada-grave. Con la triple terapia a dosis altas no se observaron diferencias en la tasa anual de exacerbaciones graves frente a la doble terapia MF-IND. La triple terapia a dosis altas en comparación con SAL-FP sí mostró reducción del riesgo de exacerbaciones graves (RR 0,58; IC95% 0,45 a 0,73). Estos resultados, a pesar de estar en el límite de la significación estadística en la comparación con MF-IND, se consideraron clínicamente relevantes en el momento de la autorización. Los resultados en la tasa anualizada de exacerbaciones graves fueron el principal motivo por el cuál no se autorizó la combinación triple MF-IND-GLI a dosis medias, ya que en este caso no se observaron diferencias ni frente a MF-IND a dosis medias ni frente a SAL-FP. Cabe destacar que la tasa anualizada de exacerbaciones en todos los grupos fue muy baja, especialmente si se considera que todos los pacientes incluidos en el ensayo habían presentado en el año anterior al menos una exacerbación. Esto podría deberse a una mayor adherencia al tratamiento de mantenimiento en el contexto de un ensayo clínico (efecto Hawthorne).

Además de las comparaciones con dos combinaciones de LABA-GCI a dosis altas (MF-IND y SAL-FP) provenientes del IRIDIUM, se dispone de una comparación frente a SAL-FP + tiotropio (ensayo ARGON). Estos datos se consideran relevantes ya que tiotropio ha sido hasta el

momento el único LAMA recomendado en las guías de práctica clínica para los casos en los que está indicada una triple terapia. Tiotropio se autorizó para el tratamiento de mantenimiento del asma en 2014 en base a dos ensayos que mostraron que, respecto al tratamiento con LABA-GCI, la terapia triple con tiotropio mejoraba el FEV1 valle en torno a 100 ml, con reducciones relativas en la tasa anual de exacerbaciones graves alrededor del 20% y con resultados no concluyentes en control del asma y calidad de vida (18).

En el ensayo ARGON se demuestra la no inferioridad en la variable principal de calidad de vida (AQLQ) entre la combinación a dosis fijas MF-IND-GLI y la combinación triple por separado de SAL-FP + tiotropio. El hecho de utilizar un único dispositivo frente a dos dispositivos no impactó en los resultados de calidad de vida, aunque hay que tener en cuenta que el cuestionario no incorpora ninguna pregunta específica sobre la conveniencia del tratamiento inhalado.

No existen comparaciones con la combinación triple de beclometasona dipropionato, formoterol fumarato y glicopirronio (Trimbow®) también autorizada recientemente en la indicación de asma (19) ni con otras medicaciones recomendadas en el escalón 5 de la GEMA en pacientes no controlados con dosis altas de LABA-GCI, tales como azitromicina, teofilina o ARLT. Tampoco hay datos frente a combinaciones de GCI con formoterol, que es el LABA más utilizado en nuestro entorno.

En lo que respecta al perfil de seguridad, éste es consistente con el ya conocido para los componentes de esta combinación, con una incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento baja y comparable en todos los grupos de tratamiento, siendo de intensidad leve-moderada en la mayoría de los casos. Las exacerbaciones asmáticas y la nasofaringitis fueron los EA comunicados con más frecuencia en todos los grupos. La disfonía fue el EA relacionado con la medicación más frecuente en el grupo de MF-IND-GLI. Asimismo, la tasa de discontinuación del tratamiento debido a acontecimientos adversos fue baja (2-4%).

En resumen, los resultados del estudio IRIDIUM muestran un beneficio al añadir un LAMA a pacientes con asma moderada o grave no controlada y antecedentes de exacerbaciones tratados con LABA-GCI, lo cual es consistente con estudios previos. Los datos disponibles indican que el tratamiento con la triple combinación de MF-IND-GLI a dosis altas (136 µg/114 µg/46 µg) es superior a la biterapia con MF-IND o con SAL-FP, ambos a dosis altas, en la mejoría de la función pulmonar. La magnitud del efecto es muy limitada, aunque se considerase relevante en el momento de la autorización por las características de la población estudiada con escasas alternativas terapéuticas y en línea con la evidencia disponible hasta el momento con tiotropio (1). Los datos en la reducción de exacerbaciones graves frente a la terapia doble no son concluyentes y no se encontraron diferencias relevantes en el control del asma o la calidad de vida de los pacientes. MF-IND-GLI a dosis altas también ha

demostrado la no inferioridad en la mejora de la calidad de vida frente a SAL-FP + tiotropio.

La asociación de los tres componentes en un único dispositivo podría suponer una ventaja potencial frente al uso en dos dispositivos por separado, en cuanto a la adherencia terapéutica, tal y como se ha demostrado en combinaciones dobles en un único dispositivo frente al uso en dos dispositivos por separado. No obstante, no hay estudios a este respecto llevados a cabo con Enerzair Breezhaler® ni con otras combinaciones triples.

Además, hay que tener en cuenta que la adherencia a tratamientos crónicos está influida por otros factores más allá del medicamento, como la relación médico-paciente, la conciencia de enfermedad o la gravedad de los síntomas. En este sentido, la falta de adherencia a una triple combinación a dosis fijas potencialmente puede tener mayor trascendencia para el paciente que olvidarse de alguno de los medicamentos que componen la asociación si éstos se toman por separado.

## CONCLUSIÓN

La triple combinación de Mometasona Furoato/Indacaterol Acetato/Glicopirronio Bromuro (MF-IND-GLI) a dosis altas (dosis liberada de 136 µg/114 µg/46 µg) ha demostrado una mejoría limitada y clínicamente poco relevante en la función pulmonar (FEV1 valle) en comparación con Mometasona Furoato/Indacaterol Acetato (MF-IND) a dosis altas a las 26 semanas. La diferencia entre ambos grupos fue de 65 ml, la cual es inferior a los 90 ml de diferencia esperada en el momento del diseño del ensayo. No se observaron diferencias significativas en el control del asma medido con el cuestionario ACQ-7 entre la triple terapia y la doble terapia. En el análisis secundario frente a Salmeterol/Fluticasona Propionato (SAL-FP) a dosis altas, se observaron resultados favorables a la triple combinación en la función pulmonar (diferencia en el FEV1 valle de 119 ml).

No se dispone de estudios diseñados específicamente para valorar el efecto del tratamiento en la reducción de las exacerbaciones. En la variable secundaria de tasa anualizada de exacerbaciones graves, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre MF-IND-GLI a dosis altas y MF-IND también a dosis altas. Los resultados frente a SAL-FP sí fueron estadísticamente significativos, aunque la magnitud de la reducción es pequeña (0,2 exacerbaciones menos por año).

MF-IND-GLI a dosis altas también ha demostrado la no inferioridad en la mejora de la calidad de vida medida con el cuestionario AQLQ a las 24 semanas frente a SAL-FP a dosis altas + tiotropio. No hubo diferencias entre grupos en la tasa anual de exacerbaciones graves (variable secundaria).

El perfil de seguridad de la triple combinación es consistente con el de los componentes de la combinación, sin diferencias significativas frente a MF-IND o SAL-FP en la frecuencia de eventos adversos totales ni graves. Las reacciones adversas más frecuentes descritas en ficha

técnica son las exacerbaciones asmáticas, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y cefalea.

La asociación de los tres componentes en un único dispositivo de administración diaria podría suponer una ventaja potencial frente a la administración de otras combinaciones de glucocorticoides inhalados con agonistas β<sub>2</sub> adrenérgicos de larga duración y antagonistas muscarínicos de larga duración (GCI-LABA-LAMA) en dispositivos distintos, en cuanto a la adherencia terapéutica. No obstante, no hay estudios a este respecto y hay que considerar que la falta de adherencia a una triple combinación a dosis fijas potencialmente puede tener mayor trascendencia que olvidarse de alguno de los inhaladores si éstos se toman por separado.

En conclusión, la triple combinación de MF-IND-GLI a dosis altas de MF en Enerzair Breezhaler® podría considerarse una alternativa de tratamiento más en aquellos pacientes con asma grave con historia de al menos una exacerbación asmática en el último año y no controlados a pesar de estar en tratamiento con GCI a dosis altas y un LABA, tras haber comprobado que la técnica de uso del inhalador, así como la adherencia al tratamiento previo, son adecuadas. Por lo tanto, se trata de un tratamiento dirigido a pacientes con asma grave y no debe utilizarse en escalones terapéuticos iniciales del tratamiento de mantenimiento del asma.

Si tras tres meses de tratamiento el asma está controlada, se puede plantear reducir paulatinamente el tratamiento con el fin de determinar las necesidades terapéuticas mínimas para mantener el control. Hay que tener en cuenta las diferentes dosis equivalentes de MF si se hacen cambios de una presentación a otra en el desescalado y escalado del tratamiento.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **ENERZAIR®** (indacaterol/glicopirronio/mometasona) para el tratamiento de mantenimiento del asma en pacientes adultos que no están controlados adecuadamente con una combinación de mantenimiento de un agonista beta2 de acción prolongada y un corticosteroide inhalado a dosis alta, que han experimentado una o más exacerbaciones por asma en el año anterior. La financiación se restringe al tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con asma grave ya en tratamiento con una triple terapia inhalada compuesta por un corticoide inhalado, un agonista beta-2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada mediante el uso de distintos inhaladores, en los que, tras evaluar su situación clínica y grado de control del asma, no se considere adecuada la reducción del tratamiento inhalado.*

## REFERENCIAS

1. GEMA 5.1. Guía española para el manejo del asma. Disponible en: <http://www.gemasma.com> [Acceso mayo 2021].
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2021. Disponible en: <https://ginasthma.org/gina-reports/> [Acceso mayo 2021].
3. British guideline on the management of asthma 2019. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Disponible en <https://www.sign.ac.uk/sign-158-british-guideline-on-the-management-of-asthma> [Acceso enero 2021].
4. J.T. Gómez Sáenz, M.J. Gérez Callejas, A. Hidalgo Requena, L. Ginel Mendoza, J. González Aguilera y J.A. Quintano Jiménez; Mortalidad por asma en España, 1990-2015; *Semergen*. 2019; 45 (7); 449-457.
5. Chen W, FitzGerald JM, Lynd LD, et al. Long-Term Trajectories of Mild Asthma in Adulthood and Risk Factors of Progression. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; S2213-2198(18)30304-0.
6. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014; 43: 343-73.
7. Ficha técnica de Enerzair Breezhaler (mometasona furoato, indacaterol y glicopirronio). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201438002/FT\\_1201438002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201438002/FT_1201438002.html) [Acceso febrero de 2021]
8. Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> [Acceso enero 2021].
9. European Public Assessment Report (EPAR) de Enerzair Breezhaler. Publicado el 21/07/2020. Disponible en: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) [Acceso enero 2021].
10. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, van Zyl-Smit RN, Hosoe M, Tanase AM, et al; Once-daily, single-inhaler mometasone–indacaterol–glycopyrronium versus mometasone–indacaterol or twice-daily fluticasone–salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study; *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1000–12.
11. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, van Zyl-Smit R, Krüll M, Salina A, et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med*. 2020;170(March):106021.
12. Vaidya S, Khindri S, Robinson J, Smith T, Magnusson B, Kaiser G, et al. Pharmacokinetics (PK) of single doses of mometasone furoate (MF) delivered via the Breezhaler® (BH) and Twisthaler® (TH) devices in healthy subjects. *Eur Respir J* 2012; 40 (suppl 56): P2145.
13. Kannieff F, Hanf G, Hosoe M, Tanase A-M, Vaidya S, Banerjee R, et al. Mometasone furoate delivered via the Breezhaler® and Twisthaler® devices in asthma. *Eur Respir J*. 2014; 44 (suppl 58): P915.
14. Ficha técnica de Ateectura Breezhaler (mometasona furoato e indacaterol). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201439006/FT\\_1201439006.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201439006/FT_1201439006.html) [Acceso febrero de 2021]
15. Ficha técnica de Asmanex Twisthaler (mometasona furoato). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65226/FT\\_65226.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65226/FT_65226.html) [Acceso febrero de 2021]
16. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta 2 -agonist, versus twice-daily beta 2 -agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 10;1:CD010139.
17. Donohue JF, Betts KA, Du EX, Altman P, Goyal P, Keininger DL, et al. Comparative efficacy of long-acting  $\beta_2$ -agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: A network meta-analysis. *Int J COPD*. 2017;12:367–81.
18. Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1198-207.
19. European Medicines Agency (EMA). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/trimbow-0> [Acceso febrero de 2021].

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

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

**Ana Cordero Guijarro.** Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

**Nodos de la red REvalMed: Nodo de Patología cardiovascular y factores de riesgo CV, hematología no oncológica y respiratorio. Subnodo de Respiratorio.**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 4. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

<b>CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES</b>			
<b>Nombre</b>	<b>Tiotropio</b>	<b>Mometasona furoato (MF)/ indacaterol acetato (IND)/ glicopirronio bromuro (GLI)</b>	<b>Beclometasona dipropionato (BECL)/ formoterol fumarato (FOR)/ glicopirronio bromuro (GLI)</b>
Presentación	Spiriva respimat®	Enerzair®	Trimbow® <i>Objeto de IPT aparte</i>
Posología	5 microgramos/día (2 inhalaciones/día)  Dispositivo Respimat® (inhalador de niebla fina)	136 µg MF/114 µg IND/46 µg GLI (1 cápsula inhalada/día)  Dispositivo Breezhaler® (inhalador de polvo seco)	87 µg BECL/5 µg FOR/9 µg GLI 172 µg BECL /5 µg FOR /9 µg GLI (2 inhalaciones/12 horas)  Dispositivo inhalador de cartucho presurizado de partículas finas
Indicación aprobada en FT o no	Si, indicado como tratamiento broncodilatador adicional de mantenimiento en pacientes a partir de 6 años con asma grave que hayan experimentado al menos una exacerbación grave de asma en el año anterior.  También indicado en EPOC	Si, indicado en el tratamiento de mantenimiento del asma en pacientes adultos que no están controlados adecuadamente con una combinación de mantenimiento de un LABA y un GCI a dosis alta, que han experimentado una o más exacerbaciones por asma en el año anterior.	Si, indicado en el tratamiento de mantenimiento del asma en adultos que no están adecuadamente controlados con una combinación de mantenimiento de un LABA y un GCI a dosis medias o altas y que han experimentado una o más exacerbaciones asmáticas en el año anterior.  También indicado en EPOC
Efectos adversos	Los propios de los antimuscarínicos de acción prolongada (sequedad de boca, glaucoma, estreñimiento, obstrucción, retención urinaria, etc.)	Los propios de los GCI, LABA y antimuscarínicos de acción prolongada (ver columna tiotropio).	Los propios de los GCI, LABA y antimuscarínicos de acción prolongada (ver columna tiotropio).
Utilización de recursos	Terapia adicionada a la combinación de GCI y LABA	-	-
Conveniencia	Administración de varios fármacos por separado en diferentes inhaladores	Administración en un solo dispositivo	Administración en un solo dispositivo
Otras características diferenciales	Puede combinarse con GCI a dosis medias y altas	La presentación autorizada contiene dosis altas de MF	Las presentaciones autorizadas contienen dosis medias y altas de BECL

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GCI: glucocorticoides inhalados; LABA: agonistas β<sub>2</sub> adrenérgicos de larga duración.