

Informe estàndard

Beclometasona/formoterol

Nom comercial i presentacions Foster [®] solució per a inhalació, envàs de pressió 100/6 mcg/pulsacions, envàs de 120 pulsacions Formodual [®] solució per a inhalació, envàs de pressió 100/6 mcg/pulsacions, envàs de 120 pulsacions	Laboratori Chiesi España, SA Pfizer, SA
Composició Dipropionat de beclometasona/fumarat de formoterol Excipients de declaració obligatòria: etanol anhidre	Fàrmacs comparadors Budesonida/fumarat de formoterol Propionat de fluticasona/xinafoat de salmeterol
Procediment i data d'autorització Reconeixement mutu, maig 2007	Data d'avaluació Juliol 2009
Classificació del CANM No aplicable	Explicació de la classificació. Associació de dos fàrmacs coneguts. Se n'avalua la pertinència.

RESUM DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DEL NOU MEDICAMENT

1. Indicacions aprovades¹

Tractament habitual de l'asma en:

- pacients mal controlats amb corticosteroides inhalats (administrats com a tractament de fons) i agonistes del receptor adrenèrgic β_2 d'acció curta administrats "a demanda".
- pacients ben controlats amb corticosteroides inhalats i agonistes del receptor adrenèrgic β_2 d'acció prolongada.

L'associació dipropionat de beclometasona/fumarat de formoterol hidrofluoroalca (BDP-HFA/FF) 134a, amb la tècnica Modulite[®], no està indicada en el tractament inicial de l'asma, ja que prèviament la dosi dels dos components ha d'individualitzar-se i ajustar-se a cada pacient. Tampoc no ha d'utilitzar-se com a medicació de rescat en els atacs aguts d'asma.

2. Mecanisme d'acció

Cada un dels fàrmacs d'aquesta associació presenta mecanismes d'acció diferents i actua sobre diversos aspectes del procés inflamatori. La **beclometasona** presenta activitat antiinflamatòria i immunosupressora que, administrada per via inhalatòria, actua localment i provoca una reducció de la inflamació i de la hiperreactivitat bronquial i el **formoterol**, agonista selectiu del receptor adrenèrgic β_2 , relaxa el múscul llis bronquial en pacients amb obstrucció reversible de les vies respiratòries. Aquest efecte broncodilatador té un inici d'acció ràpid (1-3 minuts, després de la inhalació) i es manté, fins a 12 hores després de la inhalació d'una sola dosi.

3. Dades farmacocinètiques

Beclometasona

El profàrmac inhalat és absorbit ràpidament pels pulmons, si bé, prèviament, es produeix una àmplia conversió al metabòlit actiu monopropionat de beclometasona-17 per acció dels enzims esterases que es troben en la majoria dels teixits. La biodisponibilitat absoluta després de la inhalació és d'aproximadament el 2 % i el 62 % de la dosi nominal per a dipropionat de beclometasona inalterat i monopropionat de beclometasona-17, respectivament. Es produeix un augment aproximadament lineal en l'exposició sistèmica amb l'augment de la dosi inhalada.

La via preferent d'eliminació és per excreció fecal. L'excreció renal és insignificant. Les semivides d'eliminació final són 0,5 h i 2,7 h per al dipropionat de beclometasona i el metabòlit actiu, respectivament.

Formoterol

S'absorbeix de forma ràpida i lineal i arriba a la concentració màxima als 5 minuts de la inhalació. Es metabolitza al fetge per glucuronidoconjugació directa, seguida per o-desmetilació mediata pels isoenzims CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9 del citocrom P-450. El formoterol no inhibeix els enzims CYP450 en les concentracions terapèuticament habituals.

La semivida d'eliminació establerta després de l'administració oral és de 2-3 hores.

Un total del 67 % d'una dosi oral de formoterol s'excreta a l'orina (principalment, en forma de metabòlits) i la resta, als excrements.

3. Posologia i forma d'administració

Dosis recomanades per a adults a partir de 18 anys: 1-2 inhalacions de BDP-HFA 100 mcg/FF 6 mcg, dues vegades al dia. La dosi diària màxima és de 4 inhalacions al dia. Les dosis utilitzades en els assaigs clínics duts a terme amb el medicament han estat de dues inhalacions, dues vegades al dia.

La BDP-HFA amb la tècnica *Modulite*® s'allibera en forma de partícules extrafines que li confereixen major biodisponibilitat que la del clorofluorocarboni de beclometasona (BDP-CFC) tradicional. Per les característiques de la seva formulació, 100 mcg de BDP-HFA equivalen a 250 micrograms de BDP-CFC. Aquest punt ha de ser tingut en compte si el pacient passa a utilitzar beclometasona en monoteràpia, ja que en el nostre país només hi ha comercialitzada la beclometasona-CFC en cartutx pressuritzat (Beclor Asma®, Becloforte®, Becotide®) i no es disposa de BDP-HFA, tècnica *Modulite*®, sense que estigui associada a formoterol.

L'associació BDP-HFA/FF no s'ha d'utilitzar amb cambra d'inhalació, segons la fitxa tècnica.

No està recomanat el seu ús en infants i menors de 18 anys. No hi ha dades disponibles per a aquesta població.

4. Dades d'eficàcia

La BDP-HFA en l'associació avaluada es caracteritza per presentar una mida menor de les partícules que facilita una millor penetració del fàrmac als bronquïols i, per tant, aconsegueix quantitats més elevades del fàrmac a les vies pulmonars que, anteriorment, no s'assolien amb la tradicional BDP-CFC. En un estudi² dut a terme amb radiomarcadors es va observar que els dipòsits de BDP-HFA en les vies aèries eren més grans que amb la BDP-CFC (55 – 60 % - 60 en la BDP-HFA, respecte del 4 – 7 % - 7 en la BDP-CFC als pulmons). Un altre estudi³ posterior va presentar resultats similars. Aquesta major quantitat de beclometasona dipositada als pulmons facilita una reducció en la quantitat de la nova formulació BDP-HFA, amb una eficàcia similar.

En relació amb els estudis que van avaluar l'associació de BDP-HFA/FF, s'han dut a terme tres assaigs clínics controlats, doblement cecs i de curta durada.

El primer⁴ va avaluar la no inferioritat de BDP-HFA (400 mcg)/FF (24 mcg) respecte de l'associació budesonida (800 mcg)/fumarat de formoterol (24 mcg), *pols seca, Turbuhaler*® (BUD/FF), en pacients amb asma moderada-greu i una durada de 12 setmanes. La variable principal de l'estudi va ser el flux espiratori màxim, *Peak Expirating Flow* (PEF), matutí, abans d'administrar la dosi; la diferència entre les mitjanes en aquesta variable al final de l'estudi no va ser significativa (0,49 L/min; interval de confiança [IC]: 95 % - 11,9: 12,9), sent el límit preespecificat de no inferioritat de -20 mil·lilitres/L. En la resta de variables secundàries, tampoc no es van observar diferències significatives entre els dos tractaments.

Un segon assaig clínic⁵ va avaluar la no inferioritat de l'associació de BDP-HFA (400 mcg)/FF (24 mcg) respecte de l'associació de propionat de fluticasona (500 mcg)/xinafoat de salmeterol (100 mcg) pressuritzat (FP/S). La durada de l'estudi i la variable principal van ser les mateixes que en l'assaig clínic anterior. La diferència de les mitjanes entre els dos grups al final de l'estudi va ser de -3,32 L/min (IC: 95 % - 17,9 : 11,3), cosa que mostrava la no inferioritat del fàrmac avaluat; tampoc no es van observar diferències en les variables de mesura secundàries excepte en la capacitat vital forçada, *Forced Vital Capacity* (FVC), ($p = 0,04$). No queda clara la rellevància clínica d'aquesta troballa.

El tercer assaig⁶ aleatori va ser dissenyat amb tres braços. En un d'ells es va avaluar la no inferioritat de BDP-HFA (400 mcg)/FF (24 mcg) en associació fixa, respecte de BDP-CFC (1.000 mcg) pressuritzat + FF 24 mcg, càpsula d'inhalació *Aerolizer*®, administrats separatament. En l'altre grup es va avaluar la nova associació respecte de BDP/CFC; es va fer una anàlisi de superioritat de BDP-HFA (400 mcg)/FF (24 mcg) en associació fixa respecte al tractament amb BDP/CFC (1.000 mcg). Quant a l'anàlisi de no inferioritat, es va demostrar que no hi havia diferències entre ambdós tractaments (diferència de les mitjanes de PEF matutí: 7,3; IC: 95 %: - 6,29: 20, 82). En la comparació de superioritat de BDP-HFA/FF, respecte de BDP/CFC, es va observar un PEF matutí significativament millor amb una diferència de mitjanes de 30,3 (IC: 95 %: 16, 22: 44, 23), igual que amb el valor del volum expiratori forçat, *forced expiratory volume* (FEV), en què la diferència de mitjanes va ser de 0,11 (0,02: 0,21).

4. Dades de seguretat¹

• Reaccions adverses

En els assaigs clínics que s'han dut a terme amb l'associació BDP-HFA/FF es van registrar els efectes adversos durant tot el període d'estudi. També es va fer un monitoratge de la freqüència cardíaca i la pressió arterial, i quan van finalitzar els assaigs es va mesurar l'interval QT. No es van observar diferències significatives en el nombre de pacients que van referir efectes adversos, ni en el nombre d'abandonaments per aquest motiu.

Les reaccions adverses de BDP-HFA/FF no han estat diferents de les de cada un dels components que formen l'associació esmentada, separatament. De les reaccions adverses observades, s'atribueixen al formoterol: hipopotassèmia, cefalea, tremolors, palpitations, tos, espasmes musculars i prolongació de l'interval QT corregit (QTc) i a la beclometasona: infeccions fúngiques orals, candidiasi oral, disfonia i irritació de gola.

Els corticoides inhalats poden produir efectes sistèmics, sobretot si s'administren en dosis altes (> 1.000 mcg/dia de BDP-CFC) i durant períodes de temps prolongats. Entre els efectes sistèmics es poden incloure: supressió de la funció suprarenal, disminució de la densitat mineral òssia, retard del creixement en infants i adolescents, cataractes i glaucoma. També poden produir-se reaccions d'hipersensibilitat, com ara: exantema, urticària, prurí, eritema i edema ocular, facial, labial i faringi.

• Contraindicacions i precaucions

El fàrmac està contraindicat si hi ha hipersensibilitat a qualsevol dels seus components.

• Precaucions

S'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb cardiopaties, hipopotassèmia no tractada, tirotoxicosi, feocromocitoma, diabetis *mellitus* o tuberculosi pulmonar.

No és recomanable iniciar la teràpia amb l'associació dels dos fàrmacs sense haver establert la dosi de cada un dels components separatament, ni ha d'utilitzar-se per tractar símptomes, ni per al broncoespasme.

• Interaccions

Encara que els nivells plasmàtics dels corticoides inhalats són molt baixos, no es poden descartar possibles interaccions amb fàrmacs inhibidors de l'enzim CYP3A4.

L'efecte del formoterol pot disminuir per l'ús concomitant de beta-blocadors (inclosos els col·liris).

El tractament concomitant amb quinidina, disopiramida, procaïnamida, fenotiazines, antihistamínics, inhibidors de la monoamino-oxidasa (MAO) i antidepressius tricíclics pot prolongar l'interval QTc, i augmentar el risc d'arítmies ventriculars.

La levodopa (L-dopa), la levotiroxina (L-tiroxina), l'oxitocina i l'alcohol poden reduir la tolerància cardíaca als fàrmacs simpaticomimètics β_2 .

L'administració simultània d'inhibidors de la MAO, inclosos els agents amb propietats similars, com ara la furazolidona i la procarbazina, pot provocar reaccions d'hipertensió.

Hi ha un risc elevat d'arítmies en els pacients que s'anestesiïn amb hidrocarburs halogenats.

El tractament concomitant amb derivats de xantina, esteroides o diürètics pot potenciar un possible efecte hipopotassèmic dels agonistes, la qual cosa pot augmentar el risc d'arítmies en pacients tractats amb glucòsids digitàlics.

Pel seu contingut en etanol, existeix un potencial teòric d'interacció en pacients especialment sensibles que prenguin disulfiram o metronidazole.

• Utilització en grups especials

No és necessari ajustar la dosi en ancians. No es disposa de dades per al seu ús en pacients amb insuficiència renal o hepàtica.

RESUM DE L'ANÀLISI COMPARATIVA

(Principis actius de referència: salmeterol/fluticasona i budesonida/formoterol)

1. Eficàcia

L'associació BDP-HFA/FF ha demostrat que no és inferior a les associacions amb què s'ha comparat: salmeterol+fluticasona i budesonida+formoterol. Tampoc no ha estat inferior quan s'ha comparat amb cada un dels components separatament, encara que aquests es van administrar amb tècniques inhalatòries diferents. Els assaigs duts a terme són de curta durada: 2 de 3 mesos i un de 6 mesos.

Conclusió. Eficàcia similar a la de les associacions de glucocorticoides inhalats i agonistes del receptor adrenèrgic β_2 d'acció prolongada, segons les dades existents.

2. Seguretat

No s'han vist diferències en el nombre d'efectes adversos registrats, ni en el nombre d'abandonaments en relació amb els seus fàrmacs comparadors. La inhalació del medicament amb la tècnica Modulite® comporta una millor distribució i penetració del fàrmac per les vies aèries; tanmateix, la curta durada dels estudis que s'han dut a terme no permet que es sàpiga si a llarg termini es pot arribar a assolir una concentració de medicament sistèmica superior.

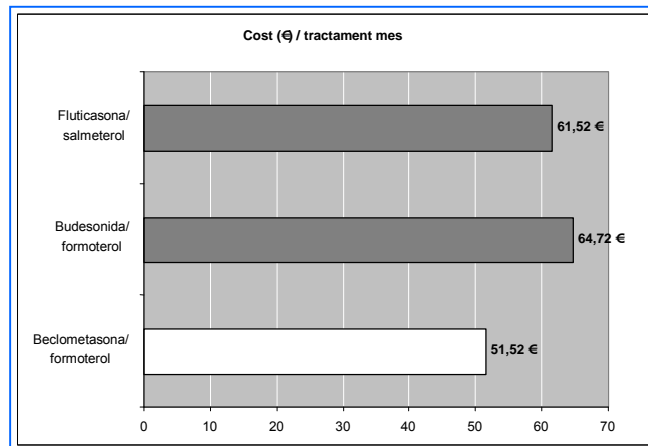
Conclusió. Seguretat similar a la de les associacions de glucocorticoides inhalats i agonistes del receptor adrenèrgic β_2 d'acció prolongada, segons les dades existents.

3. Pauta

Els assaigs clínics s'han fet amb dues inhalacions, dues vegades al dia, encara que a la fitxa tècnica la dosi recomanada és d'una o dues inhalacions, dues vegades al dia. Amb la pauta emprada en els estudis duts a terme, no hi ha diferències de comoditat posològica entre la nova associació i les associacions usades com a fàrmac comparador.

Conclusió. Pauta similar a la de les associacions de glucocorticoides inhalats i agonistes del receptor adrenèrgic β_2 d'acció prolongada.

4. Cost



Conclusió. Cost inferior al de les associacions de glucocorticoides inhalats i agonistes del receptor adrenèrgic β_2 d'acció prolongada.

5. Lloc en la terapèutica

Els objectius del tractament farmacològic de l'asma són el control de tots els símptomes (inclosos els símptomes nocturns i els de l'asma induïda per l'exercici), la prevenció de les crisis i l'assoliment de la millor funció pulmonar possible, amb els mínims efectes adversos. El tractament de l'asma s'estableix sobre la base de la gravetat, raó per la qual és esglaonat. S'ha d'iniciar el tractament a l'esglaó que es considera més apropiat per a cada pacient, pujant d'esglaó si és necessari i baixant-ne quan el control sigui adequat.

Actualment, les guies de pràctica clínica recomanen^{7,8} que si els símptomes de l'asma persisteixen amb una dosi estàndard de corticoide inhalat, el fet d'afegir-hi un agonista del receptor adrenèrgic β_2 d'acció prolongada pautat diàriament millora el control de l'asma nocturna, els símptomes, la funció pulmonar i les aguditzacions de la malaltia.

Les associacions poden ser útils en pacients amb asma estable, sempre que l'inhalador amb l'associació s'ajusti a les necessitats de cada medicament separatament. Al nostre país, no està comercialitzada la beclometasona en monoteràpia amb la tècnica Modulite®, cosa que suposa un desavantatge en aquesta patologia ja que l'asma és una malaltia dinàmica amb un tractament esglaonat, que pot evolucionar tant cap a l'esglaó superior com cap a l'inferior. **En el cas de la nova associació, la necessitat d'emprar només beclometasona requeriria un canvi tant de tècnica inhalatòria com de dosificació. Per aquests motius, la nova associació en la indicació autoritzada no seria pertinent en el nostre país, ja que no està comercialitzada la beclometasona amb la tècnica Modulite®.** Per tot això, el lloc del fàrmac en la terapèutica del nostre entorn seria molt limitat en el cas de l'asma.

6. Dictamen

Qualificació*. No aplicable a l'associació avaluada.

Aquesta avaluació ha estat revisada per la Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF) i per l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM).

Per a la seva realització s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Institut Català de la Salut, Aragó i Navarra.

7. Bibliografia

1. Fitxa tècnica del producte.
2. Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. *Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered dose inhaler compared with CFC-beclomethasone*. Eur Respir J 1998; 12: 1.346-1.353.
3. Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ. *Lung Deposition of Hydrofluoroalkane-Hydrofluoroalkane-134a Beclomethasone Is Greater Than That of Chlorofluorocarbon Fluticasone and Chlorofluorocarbon Beclomethasone*. Chest 2002; 122: 510-516.
4. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM, Inhaled Combination Asthma Treatment versus SYmbicort (ICAT SY) study group. *Beclomethasone/formoterol versus Budosenide/formoterol combination therapy in asthma*. Eur Respir 2007; 29: 682-689.
5. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM, ICAT SE study group. *Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled in moderate to severe asthma*. Allergy 2007; 62: 1.182-1.188.
6. Huchon G, Magnussen H, Chuchalin A, Dymek L, Bonnet Gonod F, Bousquet J. *Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler*. Respiratory Medicine 2009; 106: 41-49.
7. Guía de práctica clínica sobre asma. Osakidetza, Servicio Vasco de Salud.
8. Global Strategy for Asthma Management and prevention. National Institutes of Health. National Heart, lung and Blood Institut. Revised 2008. Disponible a: www.ginasthma.com

Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris d'inclusió/exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats			
					BDP/FF L/min	BUD/FF L/min	Dif. de mitjanes	IC 95 % L/min
Papin A et al. Eur Respir J 2007; 29: 682-690. Refer. 4	AC multicèntric, doblement cec, de dos grups paral·lels. Es van aleatoritzar 219 pacients Es va avaluar la no inferioritat de BDP-HFA/FF en relació amb BUD/FF Període de preinclusió: 2 setmanes Durada: 12 setmanes	Criteris d'inclusió 18 - 65 anys Asma moderada greu - FEV ₁ entre 50 % - 80 % Tractats amb una dosi ≤ 1.000 mcg de BUD o equivalent i continuaven simptomàtics Criteris d'exclusió <ul style="list-style-type: none"> MPOC Fumadors o ex_fumadors (> 10 paquets/any). Exacerbacions greus o infeccions simptomàtiques en les 8 setmanes anteriors. Més de 3 cicles de tractament amb corticoides orals o hospitalització en els 6 mesos anteriors. Tractament amb agonistes del receptor adrenèrgic beta 2 d'acció prolongada, anticolinèrgics o antihistamínics en les dues setmanes prèvies o corticoides intranasals o tòpics, antileucotriens o canvis en la dosi de corticoides inhalats en les quatre setmanes prèvies. Els pacients que en el període de preinclusió van sofrir alguna exacerbació i aquells que amb la dosi de ≤ 1.000 mcg de BUD milloraven el PEF > 15 %. 	n= 109 BDP-HFA /FF (200 mcg/12 mcg/ 200 mcg/12 mcg), dues vegades al dia n= 110 BUD/FF (400 mcg/12/12 mcg) dues vegades al dia Salbutamol com a medicació de rescat en ambdós grups Abandonaments BDP-HMA/FF (n= 6) BUD/FF (n= 13)	Variable principal predosi PEF matutí en les dues últimes setmanes de tractament. <i>El límit preespecificat de no inferioritat és de -20 L/min</i> Variables secundàries Canvis observats a les 12 setmanes en relació amb el basal en la població per intenció de tractament <ul style="list-style-type: none"> PEF (L/min) FEV₁ (L) FVC (L) 	338,3	337,8	0,49 L/min	-11,9 : 12,9
					El límit inferior d'unilateralitat de l'IC del 97,5 % predeterminat era de -11,9 L/min			
					56,04 (72,9)	53,16 (77,3)	0,806	
					0,28 (0,47)	0,33 (0,44)	0,354	
					0,26 (0,52)	0,21 (0,52)	0,557	
					Síntomes Els dos grups van disminuir els símptomes diürns i nocturns des de l'inici en relació amb el final. Els valors [mitjana ± (DE)] van ser: <i>diürns</i> - 0,93 (0,78) BDP/FF vs. -0,86 (0,86) BUD/FF, <i>nocturns</i> -0,73 (0,75) BDP/FF vs. -0,66 (0,84) BUD/FF. <i>L'ús de salbutamol</i> va disminuir en els dos grups, no hi va haver DS entre ells			
					Tolerabilitat: No hi va haver DS en el nombre d'efectes adversos ni en les alteracions en la TA. Cap dels grups no va notificar alteracions en l'ECG o en la prolongació de l'interval QT			

AC: assaig clínic; BDP-HFA/FF: associació en dosis fixes de dipropionat de beclometasona/fumarat de formoterol amb tècnica inhalatòria *Modulite*; BUD/FF: associació en dosi fixa de budesonida/fumarat de formoterol amb la tècnica inhalatòria *Turbuhaler*; FEV₁: *flow expiratory volume 1*, volum expiratori forçat en un segon, MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; PEF: *Peak Expirating Flow*, flux expiratori màxim; FVC: *Forced Vital Capacity*, capacitat vital forçada; IC: interval de confiança; DE: desviació estàndard; DS: diferències significatives; ECG: electrocardiograma, TA: tensió arterial.

Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris d'inclusió/exclusió)	Pauta de tractament	Variabls de mesura (end-point)	Resultats					
Papin A et al. Allergy 2007; 62: 1.182 – 1.188. Refer. 5	AC multicèntric, doblement cec, dos grups paral·lels. Es van aleatoritzar 228 pacients Avaluar la no inferioritat de BDP-HFA/FF en relació amb FP/S Període de preinclusió: 2 setmanes Es van aleatoritzar 228 pacients Durada: 12 setmanes	Criteris d'inclusió: 18 -65 anys Asma moderada greu - FEV ₁ entre 50 % - 80 % Tractats amb una dosi ≤ 1.000 mcg de BUD o equivalent i continuaven simptomàtics Criteris d'exclusió: • MPOC • Fumadors o exfumadors (> 10 paquets/any). • Exacerbacions greus o infeccions simptomàtiques en les 8 setmanes anteriors • Més de 3 cicles de tractament amb corticoides orals o hospitalització en els 6 mesos anteriors. • Tractament amb agonistes del receptor adrenèrgic beta 2 d'acció prolongada, anticolinèrgics o antihistamínics en les dues setmanes prèvies o corticoides intranasals o tòpics, antileucotriens , o canvis en la dosi de corticoides inhalats en les quatre setmanes prèvies. • Els pacients que en el període de preinclusió van sofrir alguna exacerbació i aquells que amb la dosi de ≤ 1.000 mcg de BUD milloraven el PEF > 15 %	n= 115 BDP-HFA/FF (200 mcg/12 mcg/ 200 mcg/12 mcg), dues vegades al dia n= 113 FP/S (250 mcg/ 50 mcg/250 mcg/ 50 mcg) dues vegades al dia Es van donar dos inhaladors per garantir el cegament doble Salbutamol com a medicació de rescat en ambdós grups Abandonaments: BDP-HFA/FF (n=1) FP/S (n=2)	Variable principal: predosi PEF matutí en les dues últimes setmanes de tractament. <i>El límit prespecificat de no inferioritat és de -20 L/min</i> Variabls secundàries: Canvis observats a les 12 setmanes en relació amb el basal en la població per IT - PEF(L/min) (matutí) - PEF (L/min) (vespertí) - FEV ₁ (L) - FVC (L)	BDP/F L/min	FP/S L/min	Diferència de mitjanes	IC: 95 % L/min		
					329,6	330,0	- 3,32 L/min	-17,9 : 11,3		
					El límit inferior d'unilateralitat de l'IC del 97,5 % predeterminat va ser de -17,92 L/min					
					BDP_HFA/FF Mitjana ± (DE)		FP/S Mitjana ± (DE)		P (entre grups)	
					48,91 (56,1)		52,76 (65,9)		0,654	
					47,13 (57,8)		47,17 (63,2)		0,928	
					0,43 (0,48)		0,36 (0,38)		0,295	
					0,46 (0,51)		0,34 (0,44)		0,040	
						BDP-HMA/FF Mitjana ± (DE)		FP/S Mitjana ± (DE)		P (entre grups)
					Síntomes	<i>basal</i>	<i>final</i>	<i>basal</i>	<i>final</i>	
<i>Diürns</i>	1,71 (0,56)	0,57 (0,70)	1,80 (0,65)	0,55 (0,70)	0,382					
<i>Nocturns</i>	1,21 (0,68)	0,44 (0,64)	1,20 (0,76)	0,48 (0,63)	0,834					
<i>Dies sense símptomes (%)</i>	0,25 (1,88)	55,52 (38,89)	0,84 (6,55)	54,25 (38,35)	0,706					
Tolerabilitat: No hi va haver DS en el nombre d'efectes adversos ni en alteracions en la TA. Cap dels grups no va notificar alteracions en l'ECG o en la prolongació de l'interval QT										

AC: assaig clínic, BDP-HFA/FF: Associació en dosis fixes de dipropionat de beclometasona/fumarat de formoterol, tècnica inhalatòria *Modulite*; FP/S: Associació en dosis fixes de propionat de fluticasona /salmeterol, cartutx pressuritzat *Seretide*; FEV₁: *flow expiratory volume 1*, volum expiratori forçat; BUD: budesonida; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; PEF: *Peak Expirating Flow*, flux expiratori màxim; FVC: *Forced Vital Capacity*, capacitat vital forçada. IC: interval de confiança; DE: desviació estàndard; DS: diferència significativa; TA: tensió arterial; ECG: electrocardiograma.

Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris d'inclusió/exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats						
Huchon et al. Respiratory Medicine 2009; 103: 41-49. G. Refer. 6	AC multicèntric, doblement cec, tres grups paral·lels. Es van aleatoritzar 645 pacients Avaluar la no inferioritat de l'associació fixa BDP-HFA/FF en relació amb BDP-CFC en ICP + FF, pols seca, (separadament) Avaluar la superioritat de BDP-HFA/FF en un sol inhalador en relació amb BDP-CFC en ICP	Criteris d'inclusió: 18 -70 anys Asma moderada greu - FEV ₁ entre 40 - 80 % - 80 del valor esperat. Pacients tractats amb 750 – 1.000 mcg de BDP-CFC o el seu equivalent sol o associat a un beta 2 d'acció prolongada durant dos mesos com a mínim Utilització diària de salbutamol Havien presentat símptomes en més de tres ocasions la setmana anterior d'entrar en l'estudi Criteris d'exclusió: • Fumadors o exfumadors (> 20 cigarretes/dia), durant 10 anys	n = 212 BDP-HFA /FF (associació fixa) (200 mcg/ 12 mcg/ 200 mcg/12 mcg) dues vegades al dia n = 220 BDP-CFC + FF (separadament) (500 mcg + 12 mcg) dues vegades al dia n = 213 BDP-CFC 500 mcg) dues vegades al dia Cada participant va rebre tres inhaladors per mantenir el cegament Abandonaments: BDP-HFA/FF (n= 13) BDP-CFC + FF (n= 16) BDP-CFC (n= 20)	Anàlisi de no inferioritat en la població per <i>intenció de tractament</i>	BDP-HFA /FF mitjana ± (DE)	BDP-CFC + FF mitjana ± (DE)	Mitjana ± EEM de la diferència	IC: 95 % de la diferència			
				Principal¹: PEF matutí	339,6 (5,099)	332,7 (5,005)	7,3 (6,891)	-6,29 : 20,82			
				Secundària : - FEV ₁ (L) ²	2,24 (0,036)	2,22 (0,035)	0,016 (0,047)	-0,08 : 0,109			
				Anàlisi de superioritat en la població per <i>intenció de tractament</i>	BDP-HFA /F mitjana ± (DE)	BDP-CFC mitjana ± (DE)	Mitjana ± EEM de la diferència	IC: 95 % de la diferència			
				Principal: PEF matutí	339,6 (5,099)	309,41 (5,386)	30,2 (7,120)	16,22: 44,23			
				Secundària: - FEV ₁ (L)	2,24 (0,036)	2,13 (0,036)	0,11 (0,048)	0,02 :0,21			
				La resta de variables secundàries mesurades pel pacient i en la visita clínica (PEF matutí i nocturn; FEV ₁ ; FVC) s'inclouen en un annex en la web de forma descriptiva i sense una anàlisi estadística.							
				Control de l'asma. En els dies lliures de símptomes, tant diürns com nocturns, no hi van haver diferències al final del tractament en relació amb el basal amb la BDP-CFC sola. En canvi, van augmentar en els altres dos grups, en una anàlisi post-hoc.							
				Exacerbacions. Es van reduir significativament en l'associació fixa en relació amb la beclometasona en monoteràpia, però no davant els dos components separadament, en una anàlisi post-hoc.							
				Problemes metodològics: L'anàlisi estadística no s'ha fet ajustada per les múltiples comparacions efectuades.							

¹ PEF matutí abans d'administrar la dosi, mesurat a la consulta. El límit de no inferioritat prefixat és de -20 mil·lilitre/L.

² FEV₁ (L) mesurat a la consulta. El límit de no inferioritat prefixat és de -0,200 mil·lilitre/L.

AC: assaig clínic; BDP-HFA/FF: associació en dosis fixes de dipropionat de beclometasona/fumarat de formoterol, tècnica inhalatòria *Modulite*; BDP/CFC: beclometasona tradicional, cartutx pressuritzat; FF: fumarat de formoterol *Aerolizer*; DE: desviació estàndard; EEM: ? IC: interval de confiança; FVC: *Forced Vital Capacity*, capacitat vital forçada.