

Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM)

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2020	Lancet Respir Med	22,992	Tratamiento	Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, van Zyl-Smit RN, Hosoe M, Tanase AM, et al.	10: 1000-12

Texto en inglés

Background: Patients with asthma who are inadequately controlled on inhaled corticosteroid-long-acting b2-adrenoceptor agonist (ICS-LABA) combinations might benefit from the addition of a long-acting muscarinic receptor antagonist. The aim of the IRIDIUM study was to assess the efficacy and safety of a once-daily, single-inhaler combination of mometasone furoate, indacaterol acetate, and glycopyrronium bromide (MF-IND-GLY) versus ICS-LABA in patients with inadequately controlled asthma.

Methods: In this 52-week, double-blind, double-dummy, parallel-group, active-controlled phase 3 study, patients were recruited from 415 sites across 41 countries. Patients aged 18 to 75 years with symptomatic asthma despite treatment with medium-dose or high-dose ICS-LABA, at least one exacerbation in the previous year, and a percentage of predicted FEV1 of less than 80 % were included. Enrolled patients were randomly assigned (1:1:1:1) via interactive response technology to receive medium-dose or high-dose MF-IND-GLY (80 µg, 150 µg, 50 µg; 160 µg, 150 µg, 50 µg) or MF-IND (160 µg, 150 µg; 320 µg, 150 µg) once daily via Breezhaler, or high-dose fluticasone-salmeterol (FLU-SAL; 500 µg, 50 µg) twice daily via Diskus. The primary outcome was change from baseline in trough FEV1 with MF-IND-GLY versus MF-IND at week 26 in patients in the full analysis set, analysed by means of a mixed model for repeated measures. Safety was assessed in all patients who received at least one dose of study drug. This study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT02571777, and is completed.

Findings: Between Dec 8, 2015, and Jun 14, 2019, 3092 of 4851 patients screened were randomly assigned (medium-dose MF-IND-GLY, n = 620; high-dose MF-IND-GLY, n = 619; medium-dose MF-IND, n = 617; high-dose MF-IND, n = 618; high-dose FLU-SAL, n = 618). 2747 (88.8 %) patients completed the 52-week treatment and 321 (10.4 %) started but discontinued study treatment prematurely. Medium-dose MF-IND-GLY (treatment difference [D] 76 mL [95 % CI 41-111]; p<0.001) and high-dose MF-IND-GLY (D 65 mL [31-99]; p<0.001) showed superior improvement in trough FEV1 versus corresponding doses of MF-IND at week 26. Improvements in trough FEV1 were greater for both medium-dose MF-IND-GLY (99 mL [64-133]; p<0.001) and high-dose MF-IND-GLY

(119 mL [85-154]; $p < 0.001$) than for high-dose FLU-SAL at week 26. Overall, the incidence of adverse events was balanced across the treatment groups. Seven deaths were reported (one with medium-dose MF-IND-GLY, two with high-dose MF-IND-GLY, and four with high-dose MF-IND) during the study; none of these deaths was considered by the investigators to be caused by study drugs or other study-related factors.

Interpretation: Once-daily, single-inhaler MF-IND-GLY improved lung function versus ICS-LABA combinations (MF-IND and FLU-SAL) in patients with inadequately controlled asthma. The safety profile was similar across treatment groups. MF-IND-GLY therefore constitutes a good treatment option in these patients.

Mometasona-indacaterol-glicopirronio para inhalación única, una vez al día versus mometasona-indacaterol o fluticasona-salmeterol dos veces al día, en pacientes con asma mal controlada (IRIDIUM)

Antecedentes. Los pacientes con asma que no se controlan adecuadamente con combinaciones de agonistas de los receptores β_2 adrenérgicos de acción prolongada de glucocorticoides inhalados (GCI-LABA) podrían beneficiarse de la adición de un antagonista de los receptores muscarínicos de acción prolongada. El objetivo del estudio IRIDIUM fue evaluar la eficacia y seguridad de una combinación de furoato de mometasona, acetato de indacaterol y bromuro de glicopirronio (MF-IND-GLY), una vez al día, para un solo inhalador, en pacientes con asma mal controlada.

Métodos. En este estudio de fase 3, de 52 semanas, doble ciego, doble simulación, de grupos paralelos y controlados de forma activa, se reclutaron pacientes de 415 sitios de 41 países. Se incluyeron pacientes de 18 a 75 años con asma sintomática a pesar del tratamiento con dosis media o alta de GCI-LABA, al menos una exacerbación en el año anterior y un porcentaje de FEV1 predicho inferior al 80 %. Los pacientes inscritos fueron asignados al azar (1: 1: 1: 1) mediante tecnología de respuesta interactiva para recibir dosis media o alta de MF-IND-GLY (80 μ g, 150 μ g, 50 μ g; 160 μ g, 150 μ g, 50 μ g) o MF-IND (160 μ g, 150 μ g; 320 μ g, 150 μ g) una vez al día a través de Breezhaler, o fluticasona-salmeterol en dosis altas (FLU-SAL; 500 μ g, 50 μ g) dos veces al día a través de Diskus. El resultado primario fue el cambio desde el valor inicial en el FEV1 valle con MF-IND-GLY vs. MF-IND en la semana 26 en pacientes en el conjunto de análisis completo, analizado por medio de un modelo mixto para medidas repetidas. Se evaluó la seguridad en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT02571777 y está completado.

Hallazgos. Entre el 8 de diciembre de 2015 y el 14 de junio de 2019, 3.092 de 4.851 pacientes evaluados fueron asignados al azar (dosis media de MF-IND-GLY, $n = 620$; dosis alta de MF-IND-GLY, $n = 619$; dosis media de MF-IND, $n = 617$; dosis alta MF-IND, $n = 618$; dosis alta FLU-SAL, $n = 618$). 2.747 (88,8 %) pacientes completaron el tratamiento de 52 semanas y 321 (10,4 %) iniciaron, pero interrumpieron, el tratamiento del estudio prematuramente. MF-IND-GLY de dosis media (diferencia de tratamiento [D] 76 ml [IC 95 % 41-111]; $p < 0,001$) y dosis alta de MF-IND-GLY (D 65 ml [31-99]; $p < 0,001$) mostró una mejoría superior en el FEV1 valle frente a las dosis correspondientes de MF-IND en la semana 26. Las mejoras en el FEV1 valle fueron mayores para las dosis medias de MF-IND-GLY (99 ml [64-133]; $p < 0,001$) y las dosis altas de MF-IND-GLY (119 ml [85-154]; $p < 0,001$) que para FLU-SAL en dosis alta en la semana 26. En general, la incidencia de eventos adversos se equilibró entre los grupos de tratamiento. Se informaron siete muertes

durante el estudio (una con MF-IND-GLY con dosis media, dos con MF-IND-GLY a dosis altas y cuatro con MF-IND a dosis altas). Los investigadores consideraron que ninguna de estas muertes fue causada por fármacos del estudio u otros factores relacionados con el estudio.

Interpretación. El inhalador único MF-IND-GLY, una vez al día, mejoró la función pulmonar frente a las combinaciones GCI-LABA (MF-IND y FLU-SAL) en pacientes con asma mal controlada. El perfil de seguridad fue similar en todos los grupos de tratamiento. Por tanto, MF-IND-GLY constituye una buena opción de tratamiento en estos pacientes.