

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
9 maart 2011

Uw kenmerk
Farma-3055442

Datum
18 april 2011

Ons kenmerk
ZA/2011042500

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
CFH-rapport 11/28: mometasonfuoraat (Asmanex®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 9 maart 2011 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel mometasonfuoraat (Asmanex®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH heeft het CVZ zijn advies over opname van mometasonfuoraat (Asmanex®) in het verzekerde pakket vastgesteld.

Mometasonfuoraat is een inhalatiecorticosteroid en is geregistreerd voor aanhoudende astma. Het is beschikbaar als inhalatiepoeder 200 microg/dosis en 400 microg/dosis.

De commissie heeft geconcludeerd dat mometasonfuoraat bij de behandeling van aanhoudende astma een gelijke therapeutische waarde heeft als de overige inhalatiecorticosteroiden, te weten budesonide, beclometason en fluticason.

Mometasonfuoraat is als onderling vervangbaar beoordeeld met de bovengenoemde inhalatiecorticosteroiden, die zijn opgenomen op bijlage 1A in cluster 0R03BAD1D. Mometasonfuoraat kan in dit cluster worden geplaatst met een standaarddosis van 0,4 mg.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Rapport

**CFH-rapport 11/28
mometasonfuroaat (Asmanex®)**

Vastgesteld in de vergadering van 28 maart 2011

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

2011032832

Afdeling

Zorg Advies

Auteur

Martin van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. mometasonfuroaat (Asmanex®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5. Standaarddosering
3	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.7. Literatuur

Bijlage(n)

1. Farmacotherapeutisch rapport

1. Inleiding

In de brief van 9 maart 2011 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over mometasonfuroaat (Asmanex®).

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. mometasonfuroaat (Asmanex®)

Samenstelling

200 of 400 microgram inhalatiepoeder

Geregistreerde indicatie

Standaardbehandeling om aanhoudende astma onder controle te houden.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De reeds beschikbare inhalatiecorticosteroiden poederinhalatoren zijn opgenomen op bijlage 1A van de regeling zorgverzekering in cluster OR03BAD1D V. Voor Asmanex wordt derhalve plaatsing aangevraagd op bijlage 1A in dit zelfde cluster.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Mometasonfuroaat is een inhalatiecorticosteroid. Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt vergelijking met de inhalatiecorticosteroiden budesonide, beclometason en fluticason in aanmerking.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Budesonide, beclometason en fluticason zijn geregistreerd voor de behandeling van astma. Daarnaast is budesonide geregistreerd voor de behandeling van pseudokroep en is fluticason geregistreerd voor de behandeling van COPD.

De geregistreerde indicatie voor mometasonfuroaat is: 'standaardbehandeling om aanhoudende astma onder controle te houden'.

Astma kan als hoofdindicatie voor inhalatiecorticosteroiden worden beschouwd. Bij COPD wordt behandeling met inhalatiecorticosteroiden alleen toegepast bij patiënten met ernstig COPD en frequente exacerbaties (NHG-standaard COPD)¹.

Conclusie: Het indicatiegebied is gelijksoortig.

**Gelijke
toedieningsweg**

Mometasonfuroaat, budesonide, beclometason en fluticason worden per inhalatie toegediend.

Conclusie: Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

**Bestemd voor
dezelfde
leeftijdscategorie**

Mometasonfuroaat is niet geregistreerd voor kinderen jonger dan 12 jaar. Budesonide, beclometason en fluticason worden wel toegepast bij jonge kinderen. Er is gepubliceerd klinisch onderzoek met positieve resultaten beschikbaar van mometasonfuroaat bij kinderen jonger dan 12 jaar.^{2,3} Op basis hiervan kan aannemelijk gemaakt worden dat mometasonfuroaat in principe ook bij kinderen met astma zou kunnen worden toegepast. Bovendien is er geen sprake van een toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.

Conclusie: de middelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

**Klinische relevante
verschillen in
eigenschappen**

Voor een onderbouwing van de klinisch relevante verschillen in eigenschappen wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van mometasonfuroaat.

Gunstige effecten. Op basis van direct vergelijkende studies heeft mometasonfuroaat in de aanbevolen dosering een vergelijkbaar effect op de longfunctie parameters ten opzichte van budesonide, beclometason en fluticason in de aanbevolen doseringen bij patiënten met matig tot ernstig persisterend astma. Op basis van placebogecontroleerde studies zou het vergelijkbare effect geëxtrapoleerd kunnen worden naar patiënten met mild persisterend astma die alleen kortwerkende luchtwegverwijders gebruikten.

Ongunstige effecten. Het bijwerkingenprofiel van mometasonfuroaat komt overeen met dat van de inhalatiecorticosteroiden budesonide, beclometason en fluticason.

Ervaring. De ervaring met mometasonfuroaat is voldoende, de ervaring met budesonide, beclometason en fluticason is ruim.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van mometasonfuroaat, budesonide, beclometason en fluticason komt grotendeels overeen. In tegenstelling tot budesonide, beclometason en fluticason mag mometasonfuroaat niet toegepast worden bij kinderen tot 12 jaar.

Gebruiksgemak. Mometason en de vergelijkende behandelingen budesonide, beclometason en fluticason worden per inhalatie toegediend. Het gebruiksgemak van mometasonfuroaat kan als vergelijkbaar beschouwd worden met de andere inhalatiecorticosteroiden

Conclusie: Er bestaan geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen mometasonfuroaat, budesonide, beclometason en fluticason.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op basis van bovenstaande criteria kan worden geconcludeerd dat mometasonfuroaat als onderling vervangbaar met budesonide, beclometason en fluticason kan worden beschouwd. Mometasonfuroaat kan samen met budesonide, beclometason en fluticason worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in cluster OR03BAD1D V.

2.a.5. Standaarddosering

De DDD voor mometasonfuroaat is vastgesteld op 0,4 mg en valt binnen de doseringsrange.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Mometasonfuroaat kan samen met budesonide, beclometason en fluticason worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in cluster OR03BAD1D V met een standaarddosering van 0,4 mg.

2.a.7. Literatuur

1. NHG-Standaard COPD. Tweede herziening Huisarts Wetensch 2007;50(8);362-379
2. Berger WE, Milgrom H, Chervinsky P et al. Effects of treatment with mometasone furoate dry powder inhaler in children with persistent asthma Ann Allergy Asthma Immunol. 2006 Nov;97(5):672-80.
3. Noonan M, Leflein J, Corren J, et al. Long-term safety of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler in children: Results of an open-label study comparing mometasone furoate with beclomethasone dipropionate in children with persistent asthma. BMC Pediatr. 2009 Jul 13;9:43.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport mometasonfuroaat (Asmanex®) bij de indicatie 'aanhoudende astma'

Geneesmiddel. Mometasonfuroaat 200 of 400 microgram inhalatiepoeder.

Geregistreerde indicatie. "Standaardbehandeling om aanhoudende astma onder controle te houden."

Dosering. Afhankelijk van de ernst van de astma. Milde tot matige aanhoudende astma: initiële dosering 400 microgram eenmaal per dag (bij voorkeur 's avonds) per inhalatie of 200 microgram tweemaal per dag. Ernstige astma: initiële dosering 400 microgram tweemaal per dag (komt overeen met de maximale aanbevolen dosering). De onderhoudsdosering is de laagste dosering waarbij de astma doeltreffend onder controle gehouden wordt.

Werkingsmechanisme. Glucocorticosteroïd met lokale anti-inflammatoire eigenschappen. De werking berust waarschijnlijk op een remmende werking op de mediators van de inflammatoire reacties. In vitro vertoonde mometasonfuroaat een hoge affiniteit voor de humane glucocorticosteroïdreceptor.

Bijzonderheden. - Mometasonfuroaat inhalatiepoeder (Asmanex®) is al in 2002 geregistreerd voor aanhoudende astma. Eerder is geen vergoeding aangevraagd.

- Mometasonfuroaat zalf en lotion (Elocon®) is in 1992 geregistreerd voor huidaandoeningen welke gevoelig zijn voor corticosteroïden.

- Mometasonfuroaat neusspray (Nasonex®) is in 1997 geregistreerd voor allergische rhinitis.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Op basis van direct vergelijkende studies heeft mometasonfuroaat in de aanbevolen dosering een vergelijkbaar effect op de longfunctie parameters ten opzichte van budesonide, beclometason en fluticason in de aanbevolen doseringen bij patiënten met matig tot ernstig persisterend astma. Op basis van placebogecontroleerde studies zou het vergelijkbare effect geëxtrapoleerd kunnen worden naar patiënten met mild persisterend astma die alleen kortwerkende luchtwegverwijders gebruikten.

Ongunstige effecten. Het bijwerkingenprofiel van mometasonfuroaat komt overeen met dat van de inhalatiecorticosteroïden budesonide, beclometason en fluticason.

Ervaring. De ervaring met mometasonfuroaat is voldoende, de ervaring met budesonide, beclometason en fluticason is ruim.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van mometasonfuroaat, budesonide, beclometason en fluticason komt grotendeels overeen. In tegenstelling tot budesonide, beclometason en fluticason mag mometasonfuroaat niet toegepast worden bij kinderen tot 12 jaar.

Gebruiksgemak. Mometason en de vergelijkende behandelingen budesonide, beclometason en fluticason worden per inhalatie toegediend. Het gebruiksgemak van mometasonfuroaat kan als vergelijkbaar beschouwd worden met de andere inhalatiecorticosteroïden.

Eindconclusie. Bij de behandeling van aanhoudende astma heeft mometasonfuroaat een gelijke therapeutische waarde als budesonide, beclometason en fluticason.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Astma wordt gekenmerkt door aanvallen van dyspneu als gevolg van luchtwegobstructie. Astma onderscheidt zich van COPD door reversibiliteit van de bronchusobstructie en een veelal normale longfunctie tussen de aanvallen. Bij astma reageren de luchtwegen op diverse prikkels met versterkte bronchusobstructie (bronchiale hyperreactiviteit). Bij daarvoor gevoelige personen ontstaat er een diffuse, reversibele (spontaan dan wel door medicamenteuze behandeling) obstructie van de luchtwegen. Deze wordt veroorzaakt door een lokale ontstekingsreactie in de luchtwegen waarbij verschillende typen ontstekingscellen zoals mestcellen, eosinofiele granulocyten en T-lymfocyten betrokken zijn. De bronchusobstructie kan verder toenemen door spasme van de bronchiale musculatuur. Er is sprake van een verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor:

- Niet-specifieke prikkels; waaronder lichamelijke inspanning, rook, mist en kou;
- Allergische prikkels; zoals inhalatie-allergenen. De belangrijkste inhalatie-allergenen zijn: huisstofmijt, gras- en boompollen en huidschilfers van dieren.^{1,2}

Symptomen. De meest kenmerkende symptomen van astma zijn periodes van kortademigheid, een piepende ademhaling en/of vol zitten, hoesten, eventueel met sputumproductie als gevolg van luchtwegobstructie. Een belangrijk aspect bij deze aandoening zijn de astma-aanvallen of exacerbaties. Dergelijke aanvallen kunnen worden uitgelokt door de hierboven genoemde exogene factoren zoals allergenen, irritantia (o.a. rook, stof, koude), inspanning en virale infecties.^{1,2}

Prevalentie/incidentie. Op 1 januari 2007 waren er 444.200 mensen met astma in Nederland (puntprevalentie). Dit waren 25,1 per 1000 mannen en 29,2 per 1000 vrouwen. In 2007 kwamen er ongeveer 97.700 nieuwe patiënten met astma bij (incidentie). Dit brengt het totaal aantal mensen met gediagnosticeerde astma op 541.900 in 2007 (jaarprevalentie).³ In 2007 overleden 60 personen waarbij astma de primaire doodsoorzaak was.³ De NHG standaard noemt een prevalentie van 28 per 1000 patiënten en een incidentie bij volwassenen van ongeveer 6 per 1000 personen per jaar.²

Ernst. Op basis van de ernst van de klachten overdag en 's nachts en de longfunctie werd astma klassiek onderverdeeld in vier klassen: intermitterend, mild persisterend, matig persisterend en ernstig persisterend astma.¹ Door het Global Initiative for Astma (GINA) is recent een indeling gemaakt op basis van de mate van astma-controle, te weten: onder controle, gedeeltelijk onder controle en niet onder controle (zie tabel 1). Op deze manier wordt niet alleen rekening gehouden met de ernst van de astma maar vooral met de manier waarop de aandoening op de behandeling reageert.^{2,4}

Tabel 1: Niveaus van astmacontrole ^{2,4}

Kenmerk	Onder controle (alle onderstaande kenmerken zijn van toepassing)	Gedeeltelijk onder controle (1-2 van onderstaande kenmerken aanwezig in één week)	Niet onder controle
Symptomen overdag	Ten hoogste 2x/week	Vaker dan 2x/week	
Beperking in activiteiten	Geen	Aanwezig	
Symptomen 's nachts	Geen	Aanwezig	Drie of meer van de kenmerken onder
Gebruik van 'reliever' (zonodig) medicatie (kortwerkende luchtwegverwijder)	Max 2x/week	Vaker dan 2x/week	'gedeeltelijk onder controle' aanwezig in één week
Longfunctie (PEF of FEV ₁) [¥]	Normaal	< 80% van voorspeld	
Exacerbaties	Geen	1 of meer per jaar*	1 per week±

* Elke exacerbatie is aanleiding om te beoordelen of de onderhoudsbehandeling toereikend is

± Aanwezigheid van een exacerbatie betekent per definitie dat in die week de astma niet onder controle is

¥ Een longfunctietest is niet betrouwbaar bij kinderen van 5 jaar en jonger

Behandeling. Het medicamenteuze beleid wordt bepaald door de mate van astma controle (zie tabel 1) en de reeds gebruikte medicatie.

Medicamenteuze behandeling volgens de NHG-standaard astma:¹

Kortwerkende luchtwegverwijders

- een anticholinergicum (ipratropium)
- een β_2 -sympathicomimeticum (salbutamol, terbutaline)

Langwerkende luchtwegverwijder:

- een β_2 -sympathicomimeticum (salmeterol of formoterol)

Inhalatiecorticosteroiden

- beclometason, budesonide, fluticason

De op de internationale GINA-richtlijnen gebaseerde indeling in tabel 1 wordt ook overgenomen door de Nederlandse longartsen. Het stappenschema van de GINA-werkgroep bestaat uit vijf stadia, waarbij elk stadium overeenkomt met een oplopende intensiteit van therapie om astmacontrole te bereiken. Onderscheid wordt gemaakt tussen onderhouds('controller')-medicatie (inhalatie-corticosteroiden, leukotriënenreceptorantagonisten, langwerkende β_2 -sympathicomimetica, theofylline met gereguleerde afgifte) die dagelijks moet worden genomen, en zonodig('reliever')-medicatie (kortwerkend β_2 -sympathicomimetica of eventueel het anticholinergicum ipratropium), om acute symptomen aan te pakken. In elk stadium blijft een snelwerkende luchtwegverwijder (zonodig-medicatie) ter beschikking om een aanval van kortademigheid op te vangen.^{1,2,4}

- Stap 1: Zonodig-medicatie:
Kortwerkende luchtwegverwijder (salbutamol, terbutaline, ipratropium).
- Stap 2: Zonodig-medicatie gecombineerd met een onderhoudsmiddel:
Onderhoudsbehandeling met laaggedoseerde inhalatiecorticosteroid (beclometason, budesonide, fluticason).
- Stap 3: Zonodig-medicatie gecombineerd met 1-2 onderhoudsmiddelen:
Toevoegen van langwerkende luchtwegverwijder (salmeterol, formoterol) aan laag gedoseerde inhalatiecorticosteroid.
Bij bijwerkingen van langwerkende luchtwegverwijders dosering inhalatiecorticosteroid verhogen of een alternatief toevoegen: leukotriënenreceptor antagonist (montelukast) of laaggedoseerd theofylline met gereguleerde afgifte.
- Stap 4 (verwijzing longarts): Zonodig-medicatie gecombineerd met ≥ 2 onderhoudsmiddelen:
Afhankelijk van medicatie in eerder stappen: middelhoge tot hoge dosering inhalatiecorticosteroid gecombineerd met langwerkende luchtwegverwijder, eventueel ook gecombineerd met een leukotriënenreceptorantagonist of theofylline met gereguleerde afgifte.
- Stap 5: Zonodig-medicatie gecombineerd met additionele onderhoudsmiddelen:
Toevoegen van orale glucocorticosteroiden en eventueel een immunomodulans zoals omalizumab.

Mometasonfuroaat inhalatiepoeder is een corticosteroid dat in 2002 geregistreerd is om aanhoudend astma onder controle te houden. In 2002 werd echter nog de klassieke indeling voor astma gehanteerd, waardoor in de 1B-teksten en de studies gesproken wordt van mild, matig en ernstig persisterend astma. In de studies in dit rapport werd aan patiënten met mild tot matig persisterend astma laag tot middelhoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden gegeven en bij studies met matig tot ernstig persisterend astma hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden. Dit komt overeen met stappen 2-4 (zie ook paragraaf 3a evidentie).

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Vanaf stap 2 van de behandeling van astma wordt onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden geadviseerd.^{1,4} Ciclesonide is ook een inhalatiecorticosteroid geregistreerd voor de behandeling van astma en alleen beschikbaar als dosisaerosol. Aangezien poederinhalatoren de voorkeur verdienen en de ervaring van ciclesonide beperkter is dan beclometason, budesonide en fluticason wordt in het farmacotherapeutisch kompas vermeld dat er voornamelijk geen reden is ciclesonide in het voorschrijfpatroon op te nemen.²

De inhalatiecorticosteroiden die volgens de NHG standaard 'astma bij volwassenen' geadviseerd worden zijn: beclometason, budesonide en fluticason. Mometasonfuroaat inhalatiepoeder zal met deze drie inhalatiecorticosteroiden vergeleken worden.¹

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 15 maart 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: mometasone AND asthma, mometasone AND budesonide, mometasone AND beclomethasone, mometasone AND fluticasone.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 2-4 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 2. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie	onderzoeksoepzet (level of evidence) [ITT, PP]	patiënten		interventie en controle	Duur (wk)	primaire en secundaire uitkomstmaten	Kans op bias
		N	kenmerken				
Bousquet, 2000 ⁵	Enkelblind, gerandomiseerd, direct vergelijkend (B) [ITT]	730	Matig persistent astma, ≥ 12 jaar, diagnose astma > 6 mnd; > 30 dagen behandeld met ICS	4 armen: <u>mometason furoaat</u> 100, 200 en 400 µg 2x/dag en <u>budesonide</u> 400 µg 2x/dag	12 wk	<i>Primair:</i> Verandering in FEV1 <i>Secundair:</i> o.a. FVC, PEF, symptoomscores, salbutamol gebruik, veiligheid	Ja, patiënt was niet geblindeerd
Corren, 2003 ⁶	Dubbelblind, dubbeldummy, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd en direct vergelijkend met parallel groepen (A2) [ITT]	262	Matig persistent astma, ≥ 12 jaar, diagnose astma > 6 mnd; > 30 dagen behandeld met ICS 2x/dag	2 armen: <u>Mometason furoaat</u> 440 µg 1x/dag vs <u>budesonide</u> 400 µg 1x/dag of placebo (2:2:1)	8 wk	<i>Primair:</i> Verandering in FEV1 <i>Secundair:</i> o.a. FVC, PEF, symptoomscores, salbutamol gebruik, veiligheid	Ja, longfunctie bij uitgangswaarde was erger in mometasongroep
Nathan 2001 ⁷	Dubbelblind, dubbeldummy, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd en direct vergelijkend (A2) [ITT]	227	Matig persistent astma, ≥ 12 jaar, diagnose astma > 6 mnd; > 30 dagen behandeld met ICS	4 armen: <u>mometason furoaat</u> 100, 200 µg 2x/dag; <u>beclometa-son</u> 168 µg 2x/dag en placebo	12 wk	<i>Primair:</i> Verandering in FEV1 <i>Secundair:</i> o.a. FVC, PEF, symptoomscores, salbutamol gebruik, veiligheid	Nee
Harnest 2008 ⁸	Gerandomiseerde non-inferioriteit studie (B) [ITT]	203	<u>Matig tot ernstig</u> persistent astma, ≥ 18 jr, diagnose astma > 12 mnd, > 30 dagen behandeld met hoge dosering ICS, (19 en 14% gebruikte ook LWBM)	2 armen: <u>mometason furoaat</u> 400 µg 2x/dag en <u>fluticason</u> 500 µg 2x/dag	12 wk	<i>Primair:</i> Verandering in PEF <i>Secundair:</i> o.a. FEV1, symptoomscores, salbutamol gebruik, veiligheid	Ja, niet geblindeerde studie

FEV1 = geforceerde expiratoire 1-secondevolume. FVC = geforceerde vitale capaciteit, PEF = expiratoire piekflow
ICS = inhalatiecorticosteroiden, LWBM= Langwerkende luchtwegverwijders

Tabel 3. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Nayak 2000 ⁹	Geen direct vergelijkende studie maar placebo gecontroleerd
Bensch 2000 ¹⁰	Geen direct vergelijkende studie maar placebo gecontroleerd
Wardlaw 2004 ¹¹	Open label, kort durende (8 weken) vergelijkende studie bij matig persisterend astma.
D'Urzo 2005 ¹² / Karpel 2008 ¹³	Geen direct vergelijkende studie maar placebo gecontroleerd
Fish 2000 ¹⁴ / Schmier 2003 ¹⁵	Geen direct vergelijkende studie maar placebo gecontroleerd

Tabel 4. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR mometasonfuroaat, 2002 ¹⁶	EMA, Londen
Global strategy for asthma management and prevention. Update 2009 ¹⁷	Global initiative for asthma (GINA) www.ginasthma.org
NHG standaard astma, 2 ^e herziening 2007 ¹	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van mometasonfuroaat is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten

De door de EMA geadviseerde primaire uitkomstmaten zijn het meten van de longfunctie, bij voorkeur de FEV1 (geforceerde expiratoire 1-secondevolume). Secundaire parameters zijn piekflow (PEF), geforceerde vitale capaciteit (FVC), astmasymptomen (dagboekjes) en gebruik rescuemedicatie.¹⁷ De EMA geeft ook aan dat de duur van de behandeling tenminste 8 tot 12 weken dient te zijn.

Evidentie.

In de direct vergelijkende studies die in dit rapport besproken worden gebruikten alle patiënten voor de start van de studie inhalatiecorticosteroiden. In de studies met matig persisterend astma werden de laag tot middelhoge doseringen inhalatiecorticosteroiden vooraf gestaakt en waren langwerkende luchtwegverwijders tijdens de studie niet toegestaan (Bousquet 2000, Corren 2003 en Nathan 2001)⁵⁻⁷. In deze drie studies werd gebruik van theofylline wel toegestaan. Deze behandeling komt ongeveer overeen met stap 2 en 3 van de Global Initiative for Astma (GINA)-werkgroep.

In de vergelijkende studie bij matig tot ernstig persisterend astma werden de dosering van de inhalatiecorticosteroiden die voor de studie gebruikt werden niet gestaakt maar gereduceerd met 25-50% en waren langwerkende luchtwegverwijders wel toegestaan tijdens de studie (19% in de mometason arm en 14% in de fluticason arm). Deze behandeling komt ongeveer overeen met stap 3 en 4.

Directe vergelijking met budesonide

In tabel 5 is mometasonfuroaat vergeleken met budesonide bij patiënten met matig persisterend astma. Voor mometasonfuroaat wordt in deze tabel alleen de doseringsarm besproken die volgens de 1B-tekst de aanbevolen dosering is: 400 microgram eenmaal per dag (of verdeeld over twee doses 200 microgram tweemaal per dag). In beide studies was één arm budesonide meegenomen. De aanbevolen dosering van budesonide inhalatiepoeder ('Turbuhaler') is volgens de 1B-tekst 200-400 microgram 2-4x/dag.

Bousquet 2000 (tabel 5)⁵

In de studie van Bousquet werd mometasonfuroaat in drie verschillende doseringen gegeven 100, 200 en 400 microgram 2x/dag bij patiënten met matig persisterend astma. Budesonide werd gegeven in een dosering van 400 microgram 2x/dag. De resultaten met de doseringen van mometasonfuroaat 200 microgram 2x/dag en budesonide staan in tabel 5. De verandering in FEV1 ten opzichte van de uitgangswaarde verbeterde significant meer voor de twee hoogste doseringen mometasonfuroaat dan voor budesonide ($p < 0,05$). Het dagelijks salbutamol-gebruik nam in alle

behandelarmen af. De afname in salbutamol-gebruik in de arm met mometason 200 microgram 2x/dag was het grootst vergeleken met de andere armen en was significant groter dan in de arm met budesonide behandelde patiënten ($p < 0,05$). Het verschil in ochtend piekflow, de verandering in FVC en de door de patiënt genoteerde symptomen waren niet significant verschillend tussen de mometasonfuroaat 200 microgram 2x/dag en budesonide 400 microgram 2x/dag behandelde patiënten.⁵

Corren 2003 (tabel 5)⁶

In de studie van Corren 2003 werden mometasonfuroaat en budesonide vergeleken met placebo (2:2:1) allen in een eenmaal daagse dosering bij patiënten met matig persisterend astma. In beide actieve behandelarmen werd een significant grotere toename van FEV1 waargenomen ten opzichte van placebo (mometason $p < 0,001$ en budesonide $p < 0,01$). De FEV1 toename ten opzichte van de uitgangswaarde was daarnaast significant groter na mometason behandeling dan na budesonide behandeling eenmaal daags ($p < 0,01$). De ochtend- en avond PEF en het gebruik van kortwerkende luchtwegverwijders waren ook significant verschillend in het voordeel van mometasonfuroaat ($p < 0,05$).⁶

Tabel 5. Gunstige effecten van mometasonfuroaat en budesonide, bij patiënten met matig persisterend astma, na 12 weken [Bousquet 2000] en 8 weken behandeling [Corren 2003]

	Bousquet 2000 ⁵			Corren 2003 ⁶		
	Mometasonfuroaat 200 µg 2x/dag (n=176)	Budesonide 400 µg 2x/dag (n=181)	p	Mometasonfuroaat 440 µg* eenmaal daags (n=104)	Budesonide 400 µg* eenmaal daags (n=106)	p
<i>primaire uitkomstmaat</i>						
ΔFEV1; L±SE	0,16 ±0,03	0,06 ±0,03	p<0,05	0,19 ±0,04	0,03 ±0,04	p<0,01
<i>secundaire uitkomstmaten</i>						
ΔFVC; L ±SE	0,16 ±0,04	0,06 ±0,04	NS	0,19 ±0,05	0,09 ±0,05	NS
ΔPEF; L/min ±SE	37,84 ±5,4	24,75 ±5,3	NS	19,96 ±4,15	0,54 ±4,08	p<0,01

Δ = verschil t.o.v. uitgangswaarde

FEV1 = geforceerde expiratoire 1-secondevolume, FVC = geforceerde vitale capaciteit, PEF = ochtend piekflow

SE = standaardfout, NS = niet significant

* 440 µg en 400 µg zijn doseringen van de inhalator; resp. 400 µg en 320 µg zijn geïnhalerde doseringen

Directe vergelijking met beclometason dipropionaat

Nathan 2001 (tabel 6)⁷

In tabel 6 is de dosering mometasonfuroaat (200 microgram 2x/dag) vergeleken met beclometasondipropionaat 168 µg 2x/dag bij matig persisterend astma. De volgens de 1B-tekst aanbevolen dosering van beclometason is 100–200 microgram 2x/dag, bij onvoldoende effect 200–400 microgram 2x/dag.

In de studie van Nathan 2001 werden in alle drie de behandelarmen (mometason 100 en 200 en beclometason 168 microgram 2x/dag) een statistisch significant verschil met placebo waargenomen wat betreft verschil in FEV1, FVC, PEF en gebruik van kortwerkende luchtwegverwijders ten opzichte van de uitgangswaarde (allen $p < 0,01$ t.o.v. placebo). De verschillen tussen de actieve behandelarmen waren niet significant (tabel 6).⁷

Tabel 6. Gunstige effecten van mometasonfuroaat en beclometason dipropionaat, bij patiënten met matig persisterend astma, na 12 weken behandeling [Nathan 2001]

	Nathan 2001 ⁷		p
	Mometasonfuroaat 200 µg 2x/dag* (n=55)	Beclometason dipropionaat 168 µg 2x/dag** (n=57)	
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
ΔFEV1; in L ±SE	0,25 ±0,06	0,11 ±0,05	p=0,07, NS
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
ΔFVC; in L ±SE	0,27 ±0,06	0,17 ±0,06	NS
ΔPEF; in L/min ±SE	37,4 ±7,7	19,3 ±7,5	NS

Δ = verschil t.o.v. uitgangswaarde

FEV1 = geforceerde expiratoire 1-secondevolume, FVC = geforceerde vitale capaciteit, PEF = verschil in ochtend piekflow

SE = standaardfout, NS = niet significant

* mometason: 200 µg DPI ('Dry Powder inhaler') = inhalatiepoeder

** beclometason 168 µg MDI ('metered dose inhaler') = dosis-aerosol

Directe vergelijking met fluticason propionaat bij matig tot ernstig persisterend astma

In de non-inferioriteit studie van Harnest 2008⁸ zijn patiënten met matig tot ernstig persisterend astma geïncludeerd. De patiënten kregen de hoge dosering mometasonfuroaat: 400 microgram 2x/dag die bij ernstig astma patiënten geïndiceerd is. Vergeleken is met fluticason 500 microgram 2x/dag. Volgens de 1B-tekst van fluticason wordt een onderhoudsdosering van 100-500 microgram 2x/dag afhankelijk van de ernst van astma gegeven. Non-inferioriteit werd aangetoond als de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van het verschil tussen de behandelingen in procentuele veranderingen in ochtend piekflow (PEF) groter was dan -10%. Op al de meetmomenten in de studie van Harnest 2008 was deze waarde groter dan -10%. Ook voor andere eindpunten, waaronder astma-symptomen, salbutamol gebruik en ernstige astma-exacerbaties, werd geen significant verschil gezien.⁸

Tabel 7. Gunstige effecten van mometasonfuroaat en fluticason propionaat, bij patiënten met matig tot ernstig persisterend astma, na 12 weken behandeling: non-inferioriteit studie [Harnest 2008]

Harnest 2008 ⁸				
	Mometasonfuroaat 400 µg 2x/dag (n=107)	fluticason propionaat 500 µg 2x/dag (n=95)	p	95% BI
<i>primaire uitkomstmaat</i>				
ΔPEF; % (SD)	9,5 (22,3)	8,9 (16,4)	p=0,686	-4,6 tot 7,0
ΔPEF:L/min (SD)	23,6 (56,0)	18,8 (47,2)	NB	-9,5 tot 19,7
<i>secundaire uitkomstmaten</i>				
ΔFEV1; L (SD)	0,4 (0,34)	0,4 (0,39)	p=0,980	-0,10 tot 0,10

ΔFEV1= verschil geforceerde expiratoire 1-secondevolume t.o.v. uitgangswaarde
FVC = geforceerde vitale capaciteit
ΔPEF = verschil in ochtend piekflow
SD = standaarddeviatie
NB = niet bekend

Discussie.

Vergelijking met budesonide. In de studie van Bousquet 2000 werd een klein significant verschil gevonden in FEV1 in het voordeel van mometasonfuroaat 200 microgram 2x/dag vergeleken met budesonide 400 microgram 2x/dag. Echter deze verschillen werden niet gevonden in de overige parameters. Bovendien werd in deze studie maar één dosering van budesonide gebruikt. Bij patiënten met matig persisterend astma wordt een dosering van 200-400 microgram 2-4x/dag budesonide 'turbuhaler' aanbevolen. Het is mogelijk dat bij een hogere dosering budesonide de effectiviteit meer vergelijkbaar zou zijn. Dit wordt ook aangegeven in de discussie van het artikel van Bousquet.⁵

In de studie van Corren 2003 werden mometasonfuroaat en budesonide vergeleken in eenmaal daagse dosering. Volgens de 1B-teksten wordt mometason één- of tweemaal daags geadviseerd. Budesonide bij matig persisterend astma tweemaal daags (of vaker). Volgens Corren 2003 is in de Verenigde Staten wel de éénmaal daagse dosering van budesonide geregistreerd bij patiënten die goed onder controle zijn bij het gebruik van inhalatiecorticosteroiden tweemaal per dag. Het verschil in effect in deze studie is gevonden bij de éénmaal daagse doseringen. Het is niet bekend wat de effecten zijn bij meerdere keren per dag inhaleren en bij patiënten met andere mate van astma (bijv. milde of ernstige astma). Een beperking die ook in de discussie gemeld wordt is dat de uitgangswaarde van de longfunctie in de mometason groep slechter was dan in de budesonide groep, waardoor een grotere toename in FEV1 verwacht kan worden.⁶ Bovendien was de duur van de studie kort (8 weken).⁶

Vergelijking met beclometason dipropionaat

In de studie van Nathan 2001 waarin mometasonfuroaat werd vergeleken met beclometason waren de verschillen tussen deze middelen niet significant. Bovendien werd een lage dosering beclometason gebruikt: 168 microgram, terwijl de volgens de 1B-tekst aanbevolen dosering van beclometason 100-200 microgram 2x/dag is, bij onvoldoende effect 200-400 microgram 2x/dag. Een hogere dosering beclometason zou een meer vergelijkbaar effect met mometason kunnen hebben.⁷ In de EPAR van mometasonfuroaat wordt ook de dosering van beclometason in deze studie laag genoemd.¹⁶

Vergelijking met fluticason propionaat

In de non-inferioriteit studie van Harnest 2008 werd geconcludeerd dat mometasonfuroaat 400 microgram 2x/dag niet inferieur is aan fluticason propionaat 500 microgram 2x/dag in patiënten met matig tot ernstig persisterend astma. Een beperking in deze studie was het open-label design door gebruik van verschillende inhalatoren.⁸

Een vergelijkbaar effect tussen deze twee behandelingen is ook gevonden in een 8 weken durende open label studie bij patiënten met matig persisterend astma waarin lagere doseringen mometason en fluticason vergeleken werden (resp. 400 microgram 1x/dag en 250 microgram 2x/dag).¹¹

Extrapolatie. In de vergelijkende studies met budesonide, beclometason en fluticason is mometason onderzocht bij patiënten met matig persisterend astma en matig tot ernstig persisterend astma. Dezelfde dosering mometason is in een placebogecontroleerde studie onderzocht bij patiënten met mild of matig persisterend astma. Deze patiënten gebruikten voor de studie alleen kortwerkende luchtwegverwijders. Daarbij werd een significante verbetering van FEV1 ten opzicht van placebo waargenomen ($p \leq 0,05$).⁹ Ook in de placebogecontroleerde studie van Bensch 2006 waarbij de patiënten voor de studie alleen kortwerkende luchtwegverwijders gebruikten werd een significante verbetering in FEV1 gevonden ten opzicht van placebo voor een lage dosering mometasonfuroaat (200 microgram eenmaal daags). In deze studie werd geconcludeerd dat mometasonfuroaat effectief was als initiële behandeling met een inhalatiecorticosteroid.¹⁰ Dit werd ook geconcludeerd in de EPAR van mometasonfuroaat voor deze mild persisterend astmatische patiënten op basis van twee studies waarbij het percentage verbetering in FEV1 varieerde van 14,1% tot 16,1% vergeleken met 2,5% tot 5,5% toename in de placebo behandelde patiënten. De EPAR geeft aan dat mometasonfuroaat effectief is als eerstelijns corticosteroid in patiënten die alleen kortwerkende luchtwegverwijders gebruikten.¹⁶ Voor fluticason, budesonide en beclometason is de effectiviteit bij behandeling van mild of matig persisterend astma ook in placebogecontroleerde studies aangetoond. Een studie in de Lancet laat zien dat bij patiënten met mild persisterend astma budesonide ook in een eenmaal daagse dosering van 400 microgram effectief kan zijn.¹⁸ Op basis van deze gegevens zou het vergelijkbare effect tussen mometason en de corticosteroiden budesonide, beclometason en fluticason bij matig tot ernstig persisterend astma geëxtrapoleerd kunnen worden naar mild persisterend astma.

Conclusie. Op basis van direct vergelijkende studies heeft mometasonfuroaat in de aanbevolen dosering een vergelijkbaar effect op de longfunctie parameters ten opzichte van budesonide, beclometason en fluticason in de aanbevolen doseringen bij patiënten met matig tot ernstig persisterend astma. Op basis van placebogecontroleerde studies zou het vergelijkbare effect geëxtrapoleerd kunnen worden naar patiënten met mild persisterend astma die alleen kortwerkende luchtwegverwijders gebruikten.

3b Ongunstige effecten

Tabel 8. Bijwerkingen van mometason, budesonide, beclometason en fluticason en bij astma (1B-teksten)

	mometasonfuroaat	budesonide	beclometason	fluticason
meest	orofaryngeale	orofaryngeale	Orofaryngeale	orofaryngeale
frequent	candidiasis	candidiasis	candidiasis	candidiasis
	heesheid	heesheid	heesheid	heesheid
	faryngitis	geïrriteerde keel	geïrriteerde keel	kneuzingen
	hoofdpijn	hoest		bronchitis
		droge mond		
		slechte smaak		

Evidentie. Mometason, budesonide, beclometason en fluticason worden lokaal per inhalatie toegediend. Op deze wijze kan het beoogde effect op het bronchusslijmvlies worden verkregen, maar treden ongewenste bijwerkingen elders in het lichaam vrijwel niet op.² Echter, met name bij langdurig gebruik van hoge doseringen corticosteroiden kunnen systemische effecten optreden als remming van de bijnierschorsfunctie, vermindering van de botdichtheid, cataract en glaucoom. Dit wordt in alle vier de 1B-teksten gemeld. In deze 1B-teksten wordt ook gemeld dat ernstige bijwerkingen, zoals paradoxale bronchospasmen en overgevoelighedsreacties, zoals angio-oedeem, voor kunnen komen bij gebruik van inhalatiecorticosteroiden. In de vier direct vergelijkende studies werd gemeld dat de bijwerkingen gevonden in de studies mild tot matig waren. Er werd geen verschil in incidentie en de aard van de bijwerkingen gevonden

tussen de verschillende behandelarmen en het aantal patiënten wat de behandeling staakte vanwege de behandeling was laag.⁵⁻⁸

Conclusie. Het bijwerkingenprofiel van mometasonfuroaat komt overeen met dat van de inhalatiecorticosteroiden budesonide, beclometason en fluticason.

3c1 Ervaring

Tabel 9. Ervaring met mometasonfuroaat en vergeleken behandelingen*

	mometasonfuroaat	budesonide	beclometason	fluticason
<i>bepikt:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)				
<i>voldoende:</i> ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	X			
<i>ruim:</i> > 10 jaar op de markt		X	X	X

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Mometason is in 2002 geregistreerd, maar nog niet op de markt in Nederland. Volgens de fabrikant is mometason in diverse andere landen, waaronder de Verenigde Staten, op de markt. Volgens de fabrikant rapporteert de meest recente PSUR over meer dan 675.000 patiëntjaren tussen mei 2006 en mei 2009. Hieruit kwamen geen andere bijwerkingen naar voren dan beschreven in de 1B-tekst.

Conclusie. De ervaring met mometasonfuroaat is voldoende, de ervaring met budesonide, beclometason en fluticason is ruim.

3c2 Toepasbaarheid

Alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen mometasonfuroaat, budesonide, beclometason en fluticason worden hieronder vermeld.

Contra-indicaties: Voor budesonide en beclometason geldt dat terughoudendheid is geboden bij longafwijkingen zoals bronchiëctasieën en pneumoconiose. Bij beclometason worden ook infecties van de luchtwegen, status asthmaticus en tuberculose gemeld. Bij de andere middelen wordt dit bij waarschuwingen besproken (voorzichtigheid geboden).

Specifieke groepen: Mometasonfuroaat is niet geregistreerd voor kinderen jonger dan 12 jaar. Budesonide, beclometason en fluticason worden wel toegepast bij jonge kinderen.

Interacties: Voor mometason, budesonide en fluticason geldt dat bij gelijktijdig gebruik van CYP3A-remmers als ketoconazol en itraconazol de plasmaspiegels van de corticosteroiden worden verhoogd. Dit wordt niet gemeld bij beclometason.

Overig: Voor de vier verschillende middelen geldt dat bij langdurige behandeling met orale corticosteroiden bij overschakeling op een inhalatiepreparaat rekening dient te worden gehouden met langzaam herstel van de verstoorde bijnierschorsfunctie. Er zijn onderzoeken gedaan naar de mate van bijniersuppressie door mometason per inhalatie. In een studie van Fardon 2004 werd het effect van mometason op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) functie vergeleken met fluticason. Geconcludeerd werd dat de bijniersuppressie vergelijkbaar was tussen mometason en fluticason bij middelhoge tot hoge doseringen.¹⁹

Conclusie. De toepasbaarheid van mometasonfuroaat, budesonide, beclometason en fluticason komt grotendeels overeen. In tegenstelling tot budesonide, beclometason en fluticason mag mometasonfuroaat niet toegepast worden bij kinderen tot 12 jaar.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 10. Gebruiksgemak van mometasonfuroaat en vergeleken behandelingen bij aanhoudende astma

	Mometason furoaat	budesonide	beclometason	fluticason
toedieningswijze	per inhalatie	per inhalatie	per inhalatie	per inhalatie
toedieningsfrequentie	1-2x/dag	1-4x/dag	2x/dag	2x/dag

In de tabel zijn de toedieningsvormen inhalatiepoeder ‘turbuhaler’ en de toedieningsfrequenties van de producten bij aanhoudende astma met elkaar vergeleken. Bij mild persisterend astma wordt budesonide ook eenmaal daags aanbevolen. Bij ernstig persisterend astma wordt mometason tweemaal daags geadviseerd. Mometasonfuroaat is alleen als poederinhalator beschikbaar. Van de vergelijkende behandelingen zijn ook andere toedieningsvormen zoals dosisaerosol en inhalatievloeistof beschikbaar. Echter, bij volwassenen en kinderen vanaf 7 jaar verdienen poederinhalatoren de voorkeur. Zij zijn even effectief als dosisaerosolen en geven minder aanleiding tot een niet juiste uitvoering van de inhalatie.²

Conclusie. Mometason en de vergelijkende behandelingen budesonide, beclometason en fluticason worden per inhalatie toegediend. Het gebruiksgemak van mometasonfuroaat kan als vergelijkbaar beschouwd worden met de andere inhalatiecorticosteroiden.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van aanhoudende astma heeft mometasonfuroaat een gelijke therapeutische waarde als budesonide, beclometason en fluticason.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Mometasonfuroaat (MF) toegediend als poederinhalator (Asmanex®) heeft een vergelijkbare werkzaamheid als de inhalatiecorticosteroiden die momenteel de standaardbehandeling vormen in Nederland. MF heeft daarnaast een mild bijwerkingenprofiel, welke vergelijkbaar is met de andere inhalatiecorticosteroiden (ICS), en een lage potentie voor systemische bijwerkingen. Er is inmiddels ruime ervaring met dit geneesmiddel opgedaan en de toepasbaarheid kan als even breed als voor de andere ICS worden beschouwd. Ten slotte kan de aanbevolen eenmaal daagse toediening van MF als patiëntvriendelijk worden geclassificeerd en zijn er aanwijzingen dat een lagere dagelijkse toedieningsfrequentie de therapietrouw bevordert. Op basis van deze criteria wordt geconcludeerd dat mometasonfuroaat inhalatiepoeder een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van de andere in Nederland beschikbare ICS bevattende poederinhalatoren.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De Commissie is het eens dat bij de behandeling van aanhoudende astma mometasonfuroaat een gelijke therapeutische waarde heeft als budesonide, beclometason en fluticason, die de standaardbehandeling vormen in Nederland. Het bijwerkingenprofiel is vergelijkbaar. Met budesonide, beclometason en fluticason is ruimere ervaring opgedaan dan met mometasonfuroaat en het gebruiksgemak van mometasonfuroaat kan als vergelijkbaar beschouwd worden met de andere inhalatiecorticosteroiden.

5. Literatuur

1. NHG-Standaard Astma bij volwassenen (2e herziening). Huisarts Wet 2007;50(11):537-51.
2. Farmacotherapeutisch Kompas 2011 <http://www.fk.cvz.nl/>
3. Gommer AM, Poos MJJC. Cijfers astma (prevalentie, incidentie en sterfte) uit de VTV 2010 In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), 17 mei 2010.
4. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2009. www.ginasthma.org
5. Bousquet J, D’Urzo A, Hebert 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.

6. Corren J, Berkowitz R, Murray JJ 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.
7.] Nathan RA, Nayak AS, Graft DF et al. Mometasone furoate: efficacy and safety in moderate asthma compared with beclomethasone dipropionate. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:203-210.
8. Harnest U, Price D, Howes T 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: Findings from a Noninferiority Trial. *Journal of Asthma* 2008, 45:215-220.
9. Nayak AS, Banov C, Corren J et al. Once-daily mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:417-424.
10. Bensch GW, Prenner B, Berkowitz R et al. Once-daily evening administration of mometasone furoate in asthma treatment initiation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:533-540.
11. Wardlaw A, Larivee P, Eller J 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.
12. D'Urzo A, Karpel JP, Busse WW et al. Efficacy and safety of mometasone furoate administered once-daily in the evening in patients with persistent asthma dependent on inhaled corticosteroids. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(8): 1281-89
13. Karpel JP, D'Urzo A and Lockey RF. Inhaled Mometasone furoate improves health-related quality of life in patients with persistent. *Asthma Journal of Asthma* 2008, 45:747-753.
14. Fish JE, Karpel JP, Craig TJ et al. Inhaled mometasone furoate reduces oral prednisone requirements while improving respiratory function and health-related quality of life in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:852-60.
15. Schmier J, Kline Leidy N and Gower R. Reduction in oral corticosteroid use with mometasone furoate dry powder inhaler improves health-related quality of life in patients with severe persistent asthma. *Journal of Asthma* 2003; 40(4): 383-93.
16. EPAR mometasonfuroaat, 2002; EMA Londen
17. Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (oip) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma. EMA 2009
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003504.pdf
18. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2003 Mar 29;361(9363):1071-6.
19. Fardon TC, Lee DKC, Haggart K et al. Adrenal suppression with dry powder formulations of fluticasone propionate and mometasone furoate. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 960-966

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 maart 2011.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk VII van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

Apotheekinkooprijzen (excl. BTW) Z-index, taxe maart 2011)

	Mometason furoaat	budesonide	beclometason	fluticason
	400 microg 1x/dag	400 microg 2x/dag	200 microg 2x/dag	250 microg 2x/dag
Prijs*	€ 21,38* per 30 doseringen	€ 24,67	€ 35,04	€ 17,82 per 60 doseringen
	(400 microg 2x/dag: € 42,76)	400 microg per 100 doseringen	100 microg per 200 doseringen	(500 microg 2x/dag: € 33,93)
kosten per 30 dagen	€ 21,38 (€ 42,76)	€ 14,80	€ 21,02	€ 17,82 (€ 33,93)

* opgegeven door de fabrikant

CFH-advies

Bij aanhoudende astma is onderhoudsbehandeling met een inhalatiecorticosteroid geïndiceerd. De voorkeur gaat hierbij uit naar beclometason, budesonide of fluticason, waarmee veel ervaring is opgedaan. Bovendien kunnen deze middelen ook bij kinderen onder de 12 jaar toegepast worden. Mometasonfuroaat kan een alternatief zijn voor gebruik bij aanhoudende astma bij patiënten van 12 jaar en ouder.

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: Mometasonfuroaat (Asmanex®)

Aanvraag: 1A

Besproken op: 28 maart 2011

28 maart 2011

Agendapunt 10

Mometasonfuroaat (Asmanex®; 1A; aanhoudend astma) CFH 168/8

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Mometasonfuroaat inhalatiepoeder is in 2002 geregistreerd om aanhoudende astma onder controle te houden. Eerder is geen vergoeding aangevraagd. Mometasonfuroaat is een inhalatiecorticosteroid en wordt vergeleken met beclometason, budesonide en fluticason. De fabrikant claimt gelijke therapeutische waarde en vraagt plaatsing aan op bijlage 1A, dit is ook het concept-CFH-oordeel.

Discussie

In de tabel met bijwerkingen zullen de bijwerkingen van de verschillende middelen meer geharmoniseerd worden, aangezien de middelen van dezelfde klasse zijn. Het eerder besproken inhalatiecorticosteroid ciclesonide zal worden toegevoegd aan het rapport. Bij dosering zal gespecificeerd worden welke patiënten meer baat hebben bij 200 microgram tweemaal per dag. Het vooronderstelde voordeel wat betreft gebruiksgemak door dosering eenmaal per dag zal niet worden opgenomen in het advies met zo weinig onderbouwing. Tenslotte zal het CFH-advies tekstueel zodanig worden aangepast dat steeds gesproken wordt over persisterend dan wel aanhoudend astma. In de preparaattekst zal bij bijwerkingen het percentage bij zelden aangepast worden naar 0,01-0,1%.

Besluit

De Commissie is het eens met de conclusie dat mometasonfuroaat samen met budesonide, beclometason en fluticason op bijlage 1A kan worden geplaatst en met de vastgestelde DDD van 0,4 mg.