

Dosis ajustable para un mejor control del asma



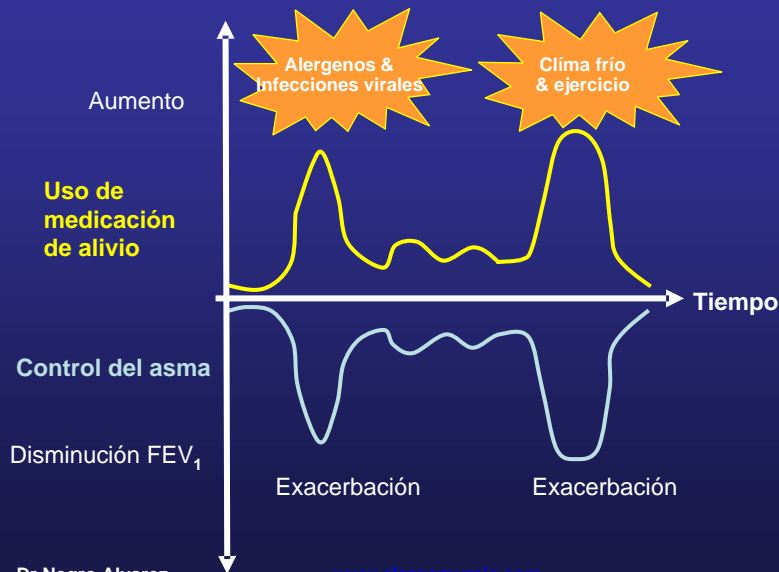
Dr José M^º Negro Alvarez
Sección de Alergología. H.U. "Virgen de la Arrixaca"
Profesor Asociado de Alergología. Universidad de Murcia
Murcia (España)

Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

1

El asma es una enfermedad variable

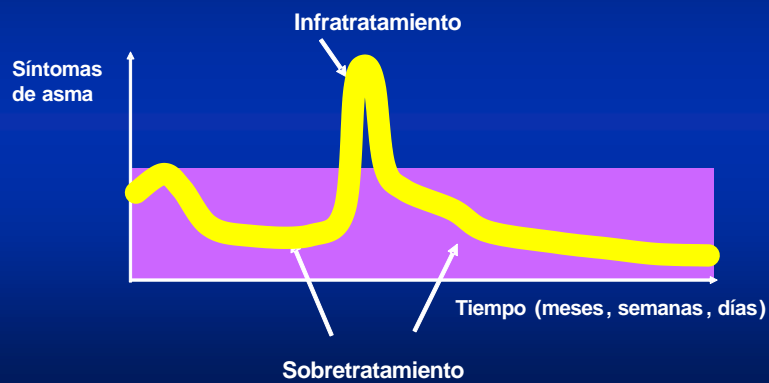


Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

2

Un régimen de dosis fija conduce a periodos de infratratamiento y sobretatamiento



Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

3

Muchos pacientes asmáticos NO cumplen el tratamiento



Symbicort
Ajustable
Maintanace
Studies

Tratamiento:

- Ajustable
- Fijo

Objetivo: demostrar que la terapia ajustable resulta más eficaz que la fija

Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

4

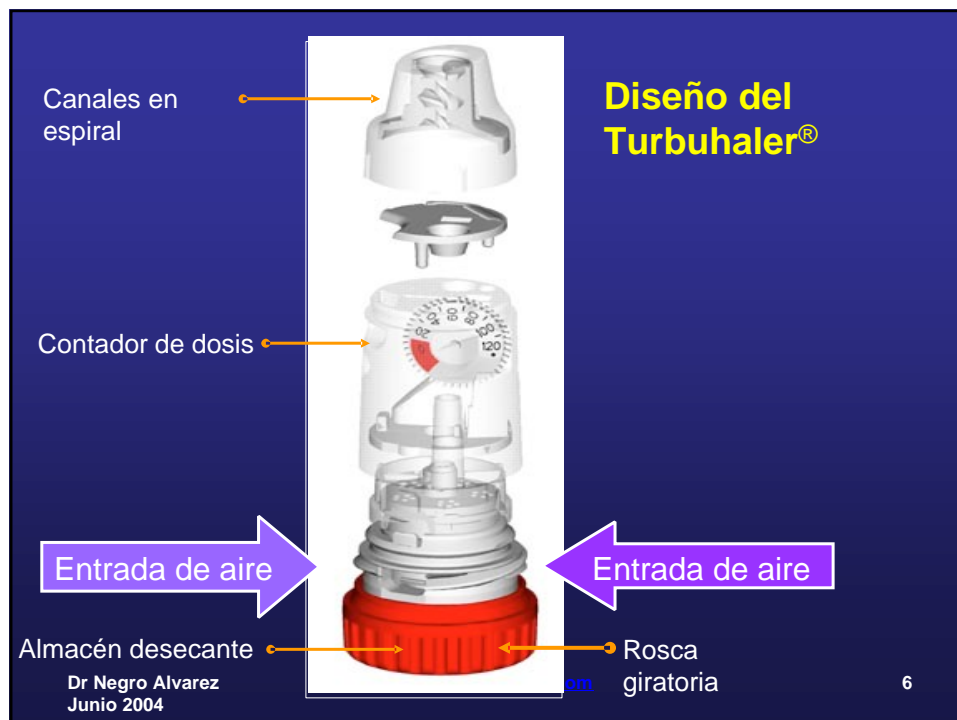
Symbicort Adjustable Maintenance Studies (SAMS)

- ASSURE
- SMART
- ATTACO
- SYMBA

Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

5



Estudio ASSURE



Eficacia y seguridad en el control del asma con Formoterol + Budesonida Turbuhaler administrado cada 12 horas a dosis fijas frente a dosis variables

Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

7



Factor Impacto: 2,931

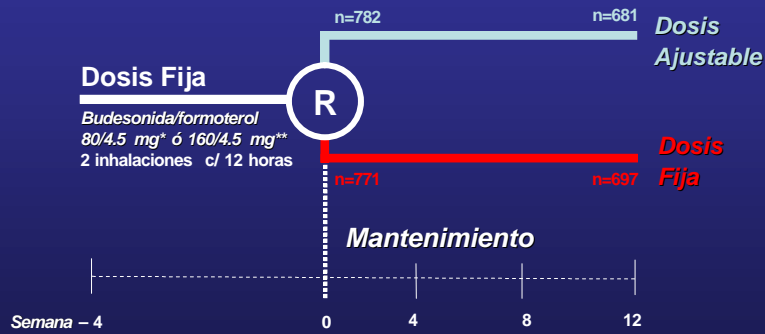
Ind P, Haughney J, Rosen J-P et al. Managed adjustable dosing of budesonide / formoterol combination is similarly well tolerated to fixed dosing. *Eur Respir J* 2002; 20 (Suppl 38): 396-397

Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

8

Diseño del estudio (ASSURE) **Multicentrico (410), Aleatorizado, Abierto**



[†]Pacientes previamente con GCS 400 – 500 µg / día
^{**}Pacientes previamente con GCS 500 – 1000 µg / día

Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

9

	Dosis Ajustable	Dosis Fija
Hombres / Mujeres *	299/483	315/456
Edad Media *	49	48
Dosis Budesonida / Formoterol *		
80/4.5 µg	337	331
160/4.5 µg	445	440
PEF (l/min) **	398	403
Duración del asma **		
< 1 año	27 (3%)	14 (2%)
1– 5 años	154 (20%)	179 (23%)
> 5 años	593 (77%)	571 (75%)
Severidad de los síntomas **		
Severo persistente	47 (6%)	43 (6%)
Moderado persistente	350 (45%)	355 (46%)
Leve persistente	241 (31%)	222 (29%)
Leve intermitente	137 (18%)	144 (19%)
Calidad de vida ** (mini AQLQ)	4.6 ± 1.2	4.6 ± 1.2

Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

10

Criterios para disminuir la dosis

4 inhalaciones c/12 horas



2 inhalaciones c/12 horas



1 inhalación c/12 horas

Ausencia de deterioro y:

- Requerir $\beta_2 \leq 2$ días en la semana previa y
- No despertarse por la noche debido al asma en la semana previa

Criterios para aumentar la dosis

4 inhalaciones
c/ 12 horas



Cuando en 2 días consecutivos:

- Requiere β_2 de acción rápida, 3 veces al día y:
- Se despierta por la noche debido al asma

Seguridad

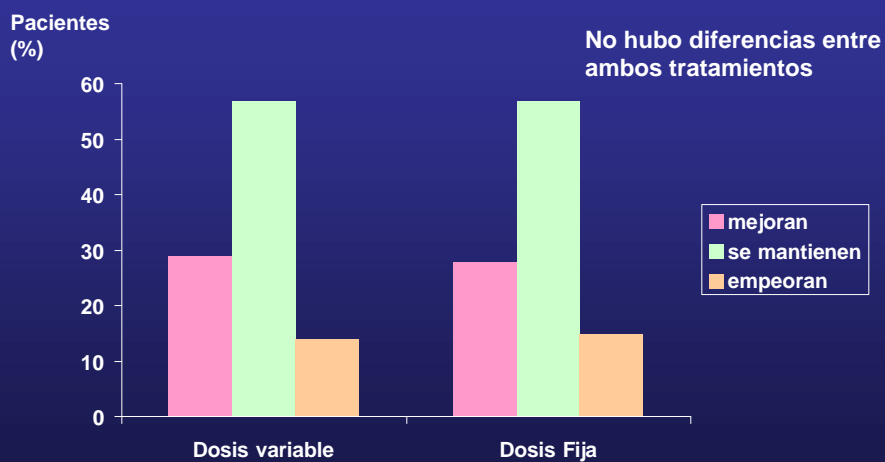
- Formoterol + Budesonida Turbuhaler fue bien tolerado
- SAEs y DAEs fueron bajos y similares en ambos grupos

Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

13

Comparación de síntomas Semana 0 vs Semana 12

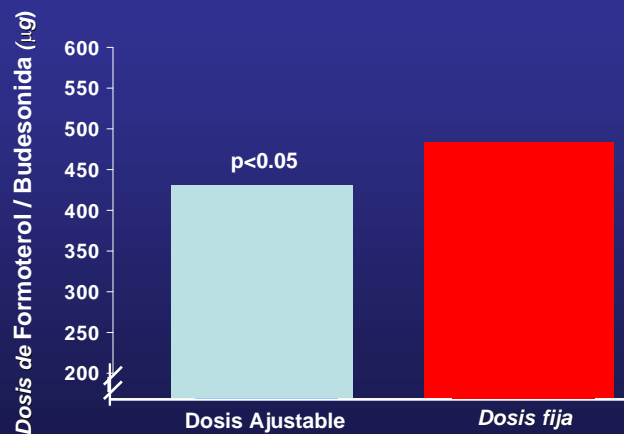


Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

14

Dosis media de Formoterol + Budesonida

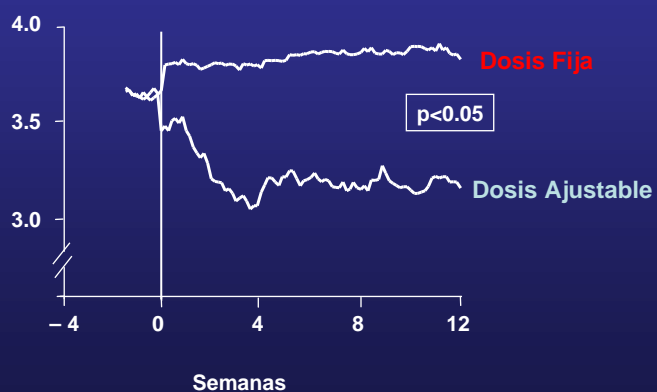


Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

15

Media del nº de
inhalaciones
diarias

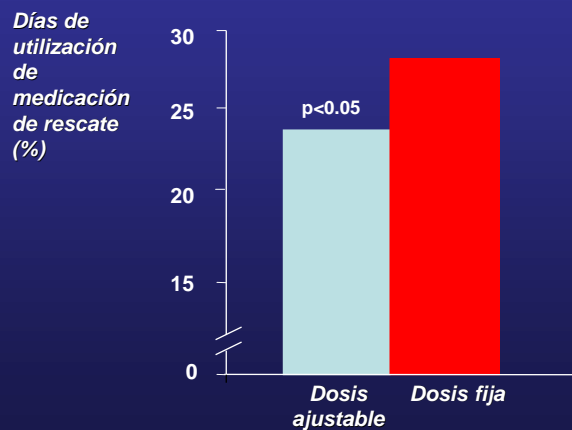


Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

16

Necesidades de medicación de rescate

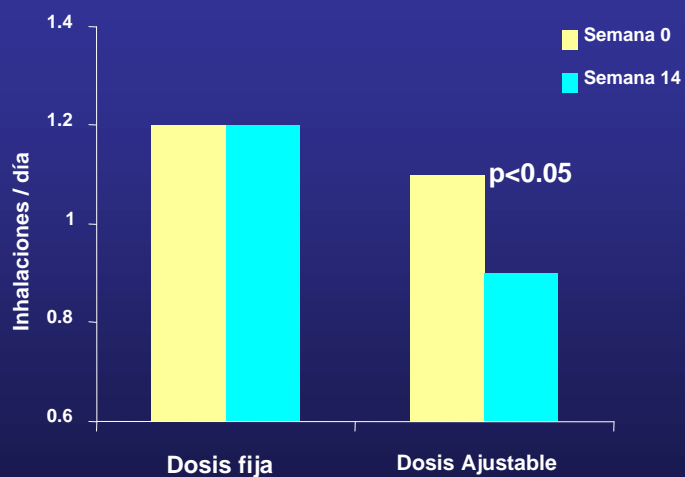


Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

17

Inhalaciones día de β_2 de rescate

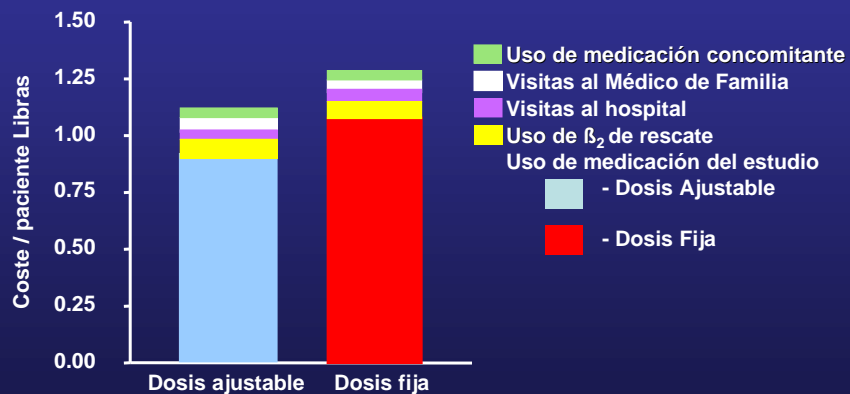


Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

18

El coste tratamiento / día / paciente de la dosis ajustable fué significativamente inferior a la fija



Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

19

Estudio ASSURE Conclusiones

La dosis Ajustable de Formoterol + Budesonida:

- No hay diferencias en el control de las exacerbaciones con respecto a la dosis fija
- El coste total es inferior al de la dosis fija:
 - Menor utilización de medicación del ensayo
 - Menores necesidades de medicación de rescate (paciente mejor controlado)
 - Menor utilización de recursos sanitarios

Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

20



Estudio SMART (Olsson)



Impact Factor: **0.921**

Budesonide / formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. Stallberg B, Olsson P, Jorgensen LA, Lindarck N, Ekstrom T. *Int J Clin Pract.* 2003 Oct;57(8):656-61.

Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

21

Diseño del estudio (SMART) Multicentrico (94), Aleatorizado, Abierto



*Pacientes previamente con GCS 400 – 500 µg / día

**Pacientes previamente con GCS 500 – 1000 µg / día

Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

22

Criterio para bajar la dosis (grupo de dosis ajustable)

<u>Adjuste de (inhalaciones 2 al día)</u>	<u>Adjuste de</u> <u>2 a 1</u>	<u>Criterio</u>
<i>Descenso inicial a juicio del investigador en las visitas 2, 3 ó 4)</i>		<i>Uso de β-2 de corta duración para alivio de síntomas un máximo de 2 veces en la última semana</i>
		Y
		<i>No hay despertares nocturnos debidos al asma en los últimos 7 días</i>

Criterio para subir la dosis (grupo de dosis ajustable)

<u>Ajuste de (inhalaciones 2 al día)</u>	<u>Ajuste de</u> <u>1 a 4</u>	<u>Criterios</u>
<i>Subida de Dosis controlada por el paciente</i>		<i>2 días / noches consecutivas con:</i>
		<i>– utilización de medicación de rescate 3 veces al día</i>
		O
		<i>– Despertares nocturnos debidos al Asma</i>
		O
		<i>– PEF matutino <85% del basal</i>

Criterio para bajar la dosis (grupo de dosis ajustable)

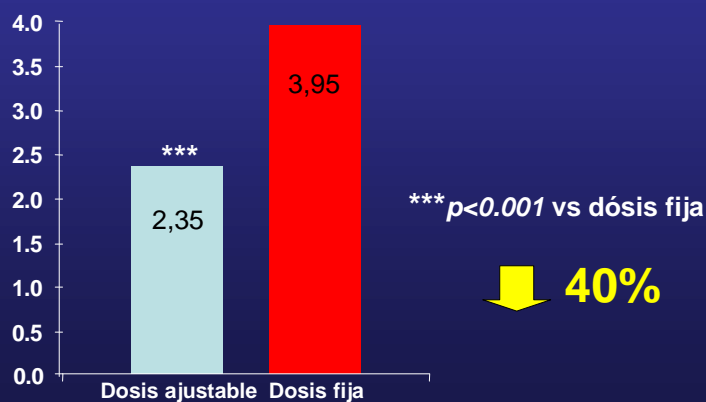
	Ajuste de (inhalaciones 2 al día)	Criterios
Bajada 7 ó 14 días desde instauración del tratamiento (Criterio del paciente)	4 a 1	2 días/noches consecutivas: – Sin aumento de los síntomas Y – Sin usar medicación de rescate Y – Sin despertares debidos al Asma Y – PEF matutino $\geq 85\%$ del basal

Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

25

Número de inhalaciones / día



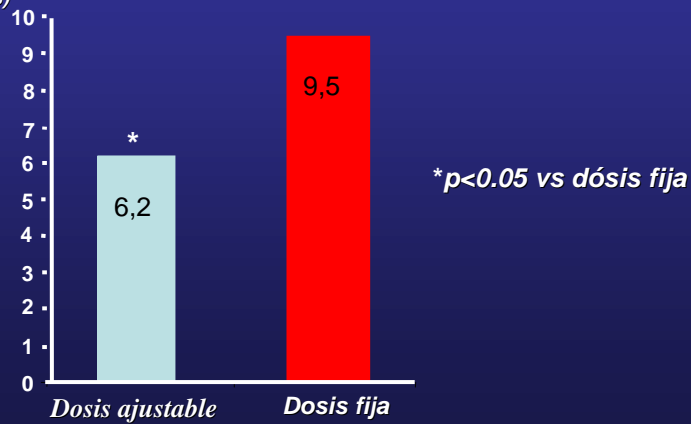
Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

26

Significativo descenso en el número de exacerbaciones en el grupo de dosis ajustable frente al de fija

Pacientes con ≥ 1 exacerbaciones (%)



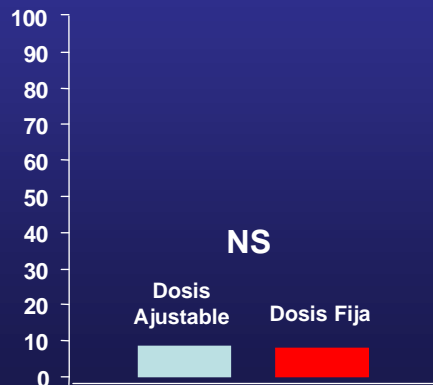
Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

27

Necesidades de β_2 de corta duración

Nº de días que usan β_2 de corta duración para prevenir el asma (%)



Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

28

Seguridad

- Formoterol + Budesonida Turbuhaler fue bien tolerado
- SAEs y DAEs fueron bajos y similares en ambos grupos

El coste de la dosis Ajustable es significativamente inferior al de dosis fija

Costes SEK (2001)



Valoraciones economicas

Costes (SEK 2001)	Dosis ajustable	Dosis fija	Diferencia	Valor p
Medicación (Total)	2059	3351	-1292	p<0.001
– Medic. del estudio	2008	3301	-1293	p<0.001
– SABA	39	38	2	n/s
– Med. concomitante	11	12	-1	n/s
Cuidados externos	276	268	8	n/s
Hospitalizaciones	78	41	37	n/s
Total cuidados	2413	3660	-1248	p<0.001

Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

31
SMART

SMART (Estudio Olsson) Conclusiones

La dosis Ajustable de Formoterol + Budesonida :

- Reduce más las exacerbaciones de una forma significativa
- El coste total es inferior en la dosis ajustable que en la fija:
 - Menor utilización de medicación del ensayo
 - Menor utilización de recursos sanitarios (consultas al médico , hospitalizaciones etc.)

Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

32

Symbicort
Up
aNd
Down



Estudio SUND: Dosis ajustable de budesonida/formoterol en comparación con budesonida/formoterol y salmeterol/fluticasona en dosis fija

Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

33

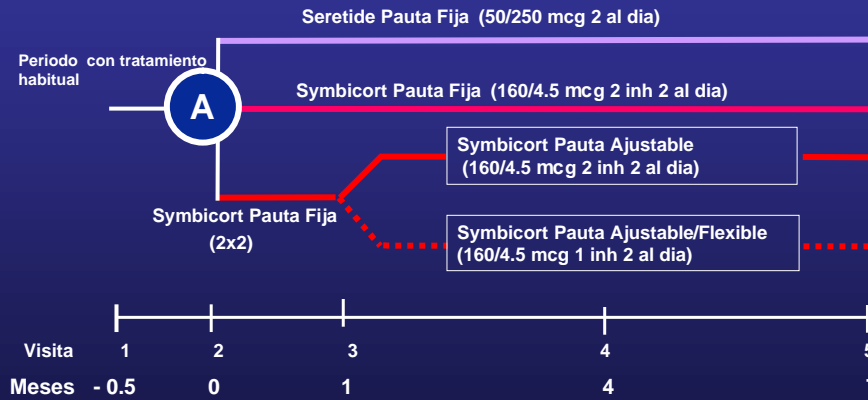
Aalbers R, Backer V, Kava TT, Omenaas ER, Sandstrom T, Jorup C, Welte T. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. **Curr Med Res Opin.** 2004; 20: 2: 225-40.

Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

34

Diseño del Estudio SUND

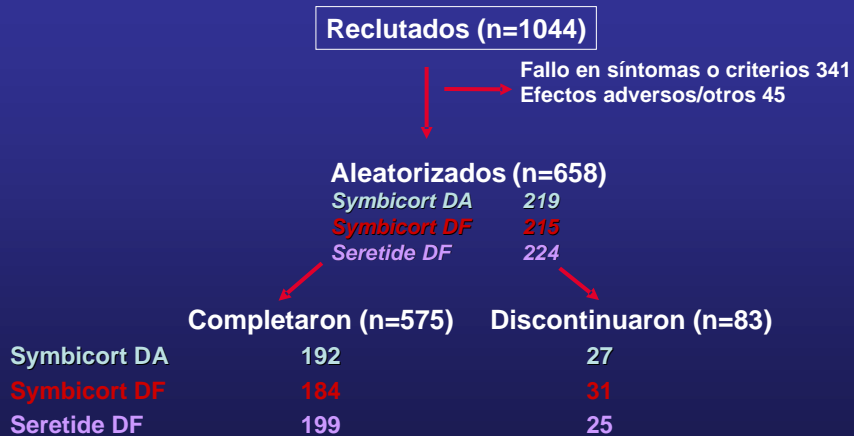


Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

35

Pacientes objeto del estudio



Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

36

Características de los pacientes

	Symbicort DA	Symbicort DF	Seretide DF
n	219	215	224
Varones, n (%)	94 (43)	96 (45)	109 (49)
Edad media, años (rango)	47 (12-76)	46 (13-85)	46 (14-78)
Tiempo medio desde diagnóstico, años (rango)	13 (0-73)	12 (1-60)	12 (1-62)
FEV ₁ % del pronosticado	84	84	85
GCI a la entrada µg/día	725	751	729
b ₂ -agonistas larga duración + ICS (%)	72	75	73
Uso medio medicación rescate/24 h	1.7	1.9	1.8
Media de síntomas de asma/día puntuación(0-5)	1.6	1.6	1.5

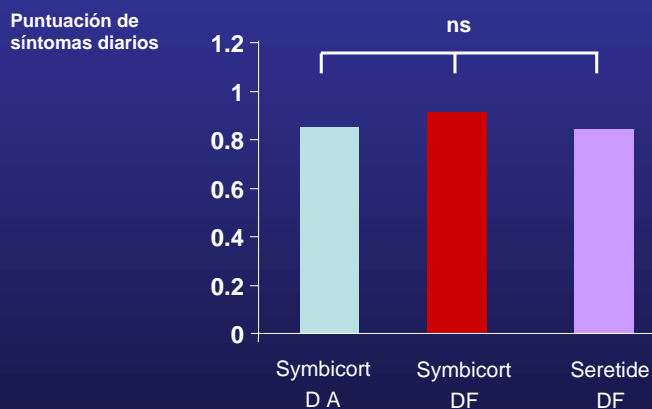
Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

37

Puntuación de los síntomas durante el día

No hubo diferencias entre los tres grupos



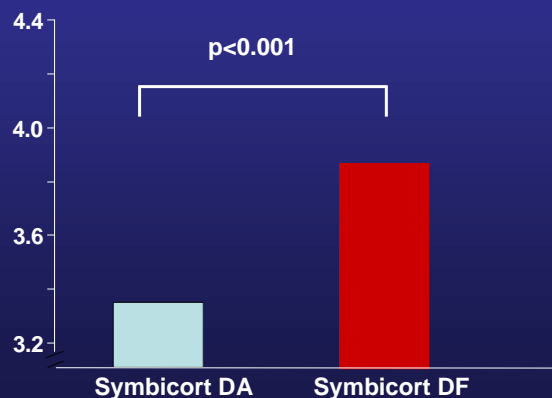
Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

38

Disminución de la dosis de fármaco con Symbicort pauta Ajustable comparado con Symbicort dosis fija

Media de inhalaciones de Symbicort



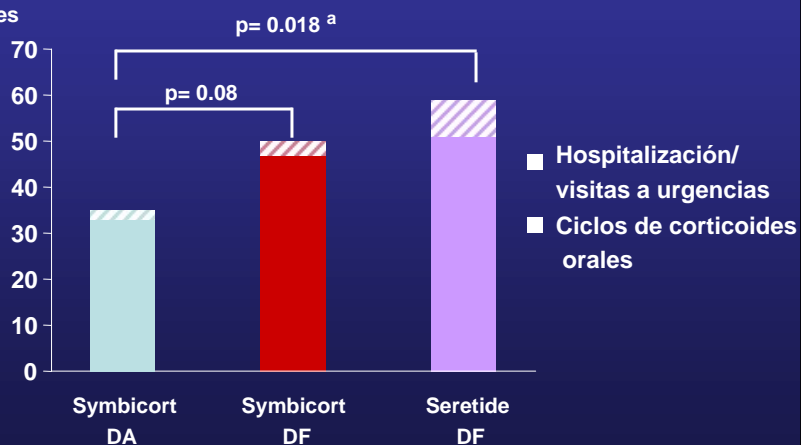
Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

39

Las exacerbaciones severas fueron un 40% menos frecuentes con Symbicort que con Seretide

Número de exacerbaciones



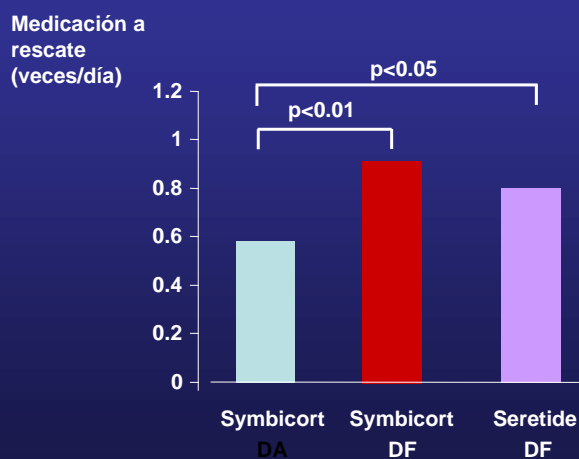
Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

40

Uso de medicación de rescate

Menor uso con Symbicort terapia Ajustable que con las pautas de dosis fija



Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

41

Acontecimientos adversos durante todo el estudio

Eventos	<i>Symbicort</i> <i>Pauta flexible</i> (n=219) n (%)	<i>Symbicort</i> <i>DF</i> (n=215) n (%)	<i>Seretide</i> <i>DF</i> (n=224) n (%)
Infección respiratoria	44 (20)	34 (16)	50 (22)
Infección viral	10 (5)	10 (5)	4 (2)
Rinitis	10 (5)	3 (1)	14 (6)
Sinusitis	10 (5)	6 (3)	7 (3)
Disfonía	3 (1)	3 (1)	16 (7)
Bronquitis	6 (3)	5 (2)	10 (4)
Dolor de cabeza	7 (3)	5 (2)	9 (4)
Candidiasis	2 (1)	4 (2)	7 (3)

Dr Negro Alvarez
Junio 2004

www.alergomurcia.com

42

Seguridad: efectos adversos

- *Seretide se asoció a un incremento en la incidencia de disfonía y candidiasis*
- *Incidencia baja en todos los grupos*
- *Los acontecimientos adversos serios fueron raros y ninguno fué considerado estar relacionado con la medicación en estudio*

Conclusiones estudio SUND

- **Symbicort en pauta ajustable proporciona un control superior del asma comparado con Seretide a dosis fijas y Symbicort a dosis fijas**
- **Se identificaron el 40% menos de exacerbaciones con Symbicort en pauta ajustable comparado con Seretide a dosis fijas**
- **El coste total es inferior con Symbicort a dosis ajustable que cualquiera de los fármacos a dosis fija:**
 - Menor utilización de medicación del ensayo
 - Menor utilización de recursos sanitarios (consultas al médico , hospitalizaciones etc.)