28ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ Πνευμονολογικό ΣΥΝΕΔΡΙΟ
12-15 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2019 | ATHENS HILTON

Σταθερή ή κατ' επίκληση αγωγή με ICS-LABA στο ήπιο άσθμα;

Πορπόδης Κωνσταντίνος
Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας ΑΠΘ

Disclaimer

•Presentations are intended for educational purposes only and do not replace independent professional judgment. Statements of fact and opinions expressed are those of the speakers individually and, unless expressly stated to the contrary, are not the opinion or position of AstraZeneca. AstraZeneca does not endorse or approve, and assumes no responsibility for, the content, accuracy or completeness of the information presented.”

Δήλωση συμφερόντων

Έχω λάβει τιμητικές αμοιβές για ομιλίες και παροχή συμβουλευτικών υπηρεσιών από:

- Astra Zeneca
- CHIESI
- GSK
- Novartis
- Boehringer Ingelheim
- Menarini
- ELPEN
- UCB
- Pharmathen

Ορισμός άσθματος

•Το άσθμα είναι μία ετερογενής νόσος που συνήθως χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών

•Ορίζεται από:

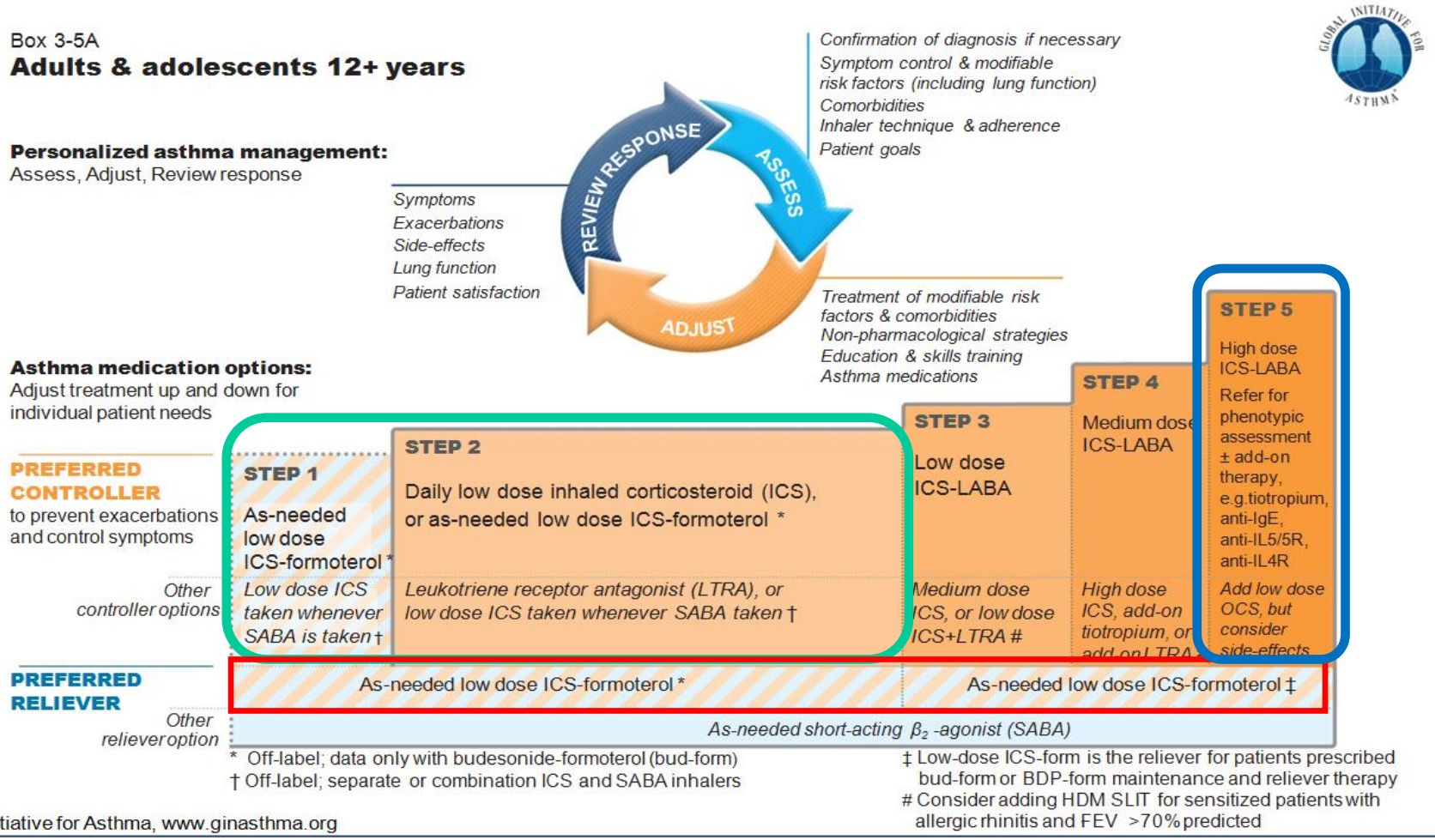
-Το ιστορικό των συμπτωμάτων του αναπνευστικού συστήματος, όπως συριγμός, δύσπνοια, θωρακική δυσφορία και βήχας που ποικίλουν ως προς το χρόνο και τη βαρύτητα σε συνδυασμό με μεταβαλλόμενο περιορισμό της εκπνευστικής ροής του αέρα

GINA 2019

Αξιολόγηση βαρύτητας άσθματος

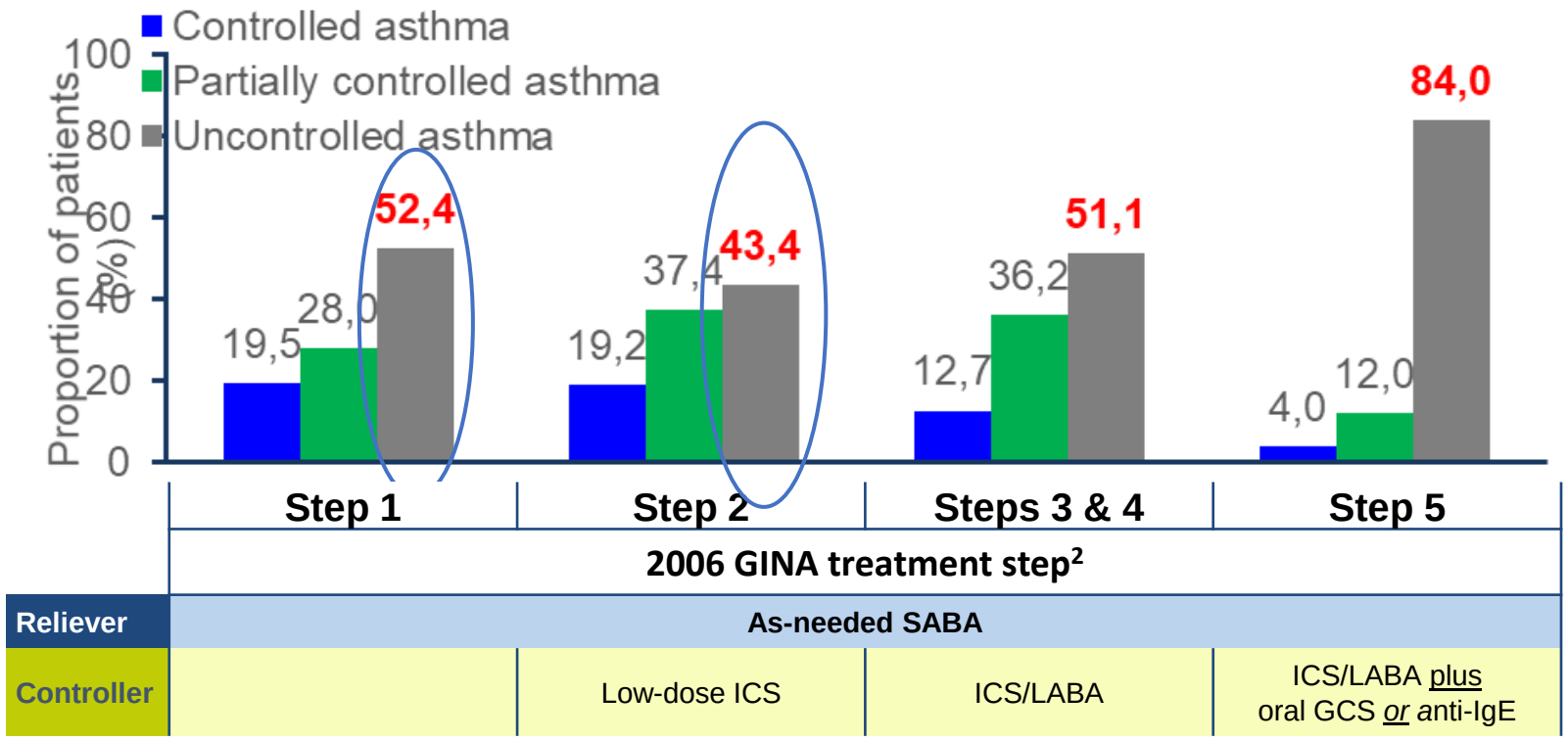
- How?
  - Asthma severity is assessed retrospectively from the level of treatment required to control symptoms and exacerbations
- When?
  - Assess asthma severity after patient has been on controller treatment for several months
  - Severity is not static – it may change over months or years, or as different treatments become available
- Categories of asthma severity
  - **Ήπιο άσθμα: Ελεγχόμενο με θεραπεία βήματος 1 ή 2**
  - *Moderate asthma:* well-controlled with Step 3 (low-dose ICS/LABA)
  - *Severe asthma:* requires Step 4/5 (moderate or high dose ICS/LABA ± add-on), or remains uncontrolled despite this treatment

Σταδιακή προσέγγιση για την προσαρμογή της θεραπείας με στόχο τον έλεγχο του άσθματος



Ο έλεγχος του άσθματος είναι ελλιπής σε όλα τα στάδια

- Στη μελέτη MAGIC (ν=1,286) φαίνεται ο φτωχός έλεγχος του άσθματος από το στάδιο 1 κατά GINA



An epidemiological descriptive study with prospective data collection, and population (n=1,286) split into development (2/3) and validation (1/3).

*Based on 2006 GINA guidelines[2]. GCS, glucocorticoids; GINA, Global Initiative for Asthma; ICS, inhaled corticosteroid; IgE, immunoglobulin E; LABA, long-acting β_2-agonist; SABA, short-acting β_2-agonist.

1. Olaguibel JM, et al. Respir Res 2012,13:50; 2. Bateman ED, et al. Eur Respir J 2008;31:143–78.

Έλεγχος του άσθματος και επίγνωση στη μελέτη INSPIRE

- Η πλειονότητα των ασθενών αντιλαμβάνονται τον έλεγχο του άσθματος ως ¨πολύ καλό¨ Όμως το ACQ δείχνει το άσθμα τους να είναι μερικώς ελεγχόμενο ή μη ελεγχόμενο

INSPIRE study (n=3,415)

28%
of patients had **well-controlled asthma,** based on ACQ scores (n=965)

96%
of these patients **perceived** their asthma control as **'relatively good'**

21%
of patients had **partly controlled asthma,** based on ACQ scores (n=714)

87%
of these patients **perceived** their asthma control as **'relatively good'**

51%
of patients had **uncontrolled asthma,** based on ACQ scores (n=1,732)

55%
of these patients **perceived** their asthma control as **'relatively good'**

INSPIRE: Quantitative research conducted in 2004/2005 in 11 countries utilising telephone interviews with physician-diagnosed asthma patients on ICS ± LABA, performed using structured questionnaire.
ACQ, Asthma Control Questionnaire.
Partridge MR, et al. BMC Pulm Med 2006;6:13.

Επίπτωση των συμπτωμάτων στην καθημερινότητα των ασθενών στη μελέτη REALISE

N=8,000

BACKGROUND: Asthma is one of the most common chronic diseases in the world, and previous studies have reported low levels of control. Recent developments in the availability and use of online sources of information about asthma might add to patients' knowledge and help improve control.

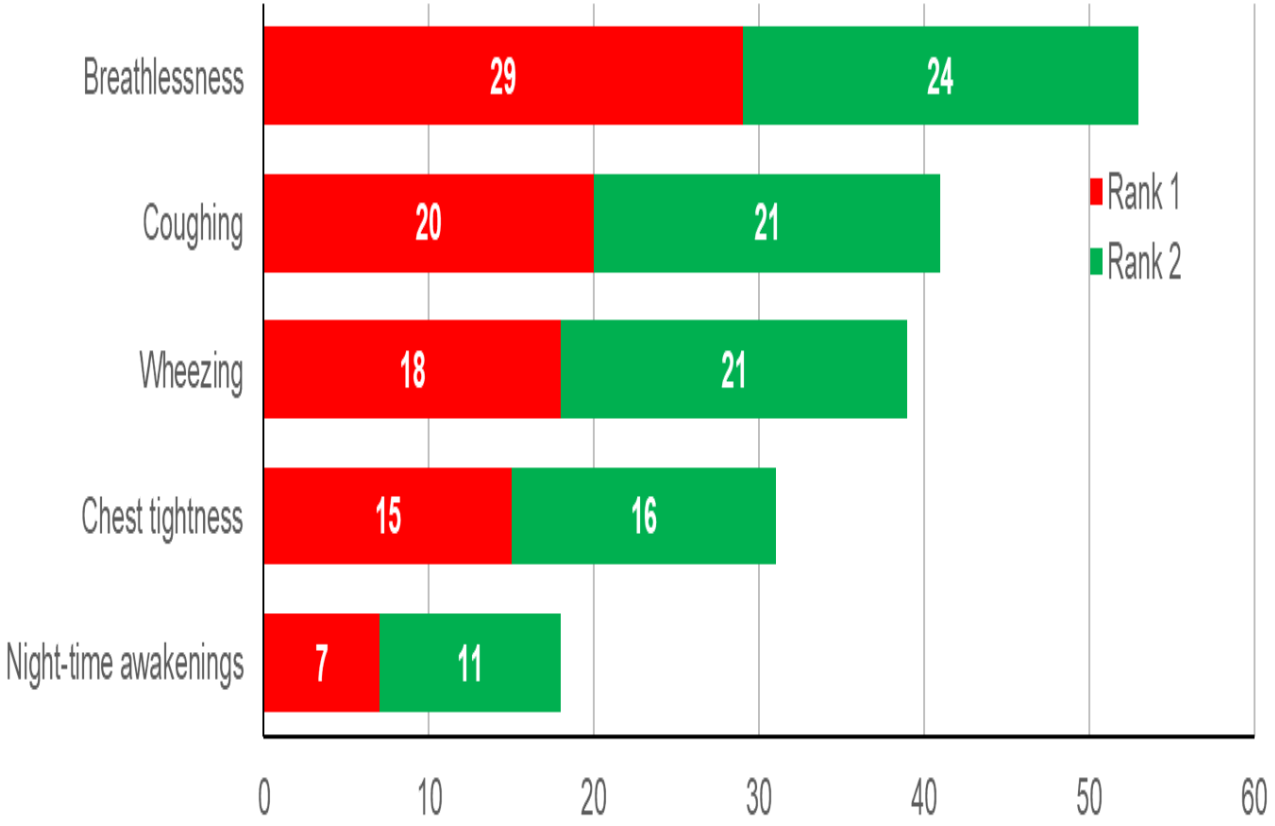
AIMS: To investigate whether asthma control has improved by assessing levels of symptoms, exacerbations and Global Initiative for Asthma-defined control in a real-life population of patients who use the Internet and social media, as well as evaluate patient perception of control and attitudes to asthma.

METHODS: Online surveys were conducted among 8,000 patients with asthma (aged 18–50 years, ⩾2 prescriptions in the previous 2 years, use of social media) from 11 European countries.

RESULTS: Levels of asthma control were low: 45% of respondents had uncontrolled asthma. Acute exacerbations were common: 44% of respondents reported having used oral steroids for asthma in the previous 12 months, 24% had visited an emergency department and 12% had been hospitalised. More than 80% of respondents (overall, and among those with a history of exacerbations) considered their asthma to be controlled. Of those who had an exacerbation requiring oral steroids, 75% regarded their asthma as not serious.

CONCLUSIONS: Asthma control in Europe remains poor; symptoms and exacerbations are common. Many patients regard their asthma as controlled and not serious despite experiencing symptoms and exacerbations. There is a need to assess patients' control, risk and inhaler technique, and to ensure that patients are prescribed, and take, appropriate treatments.

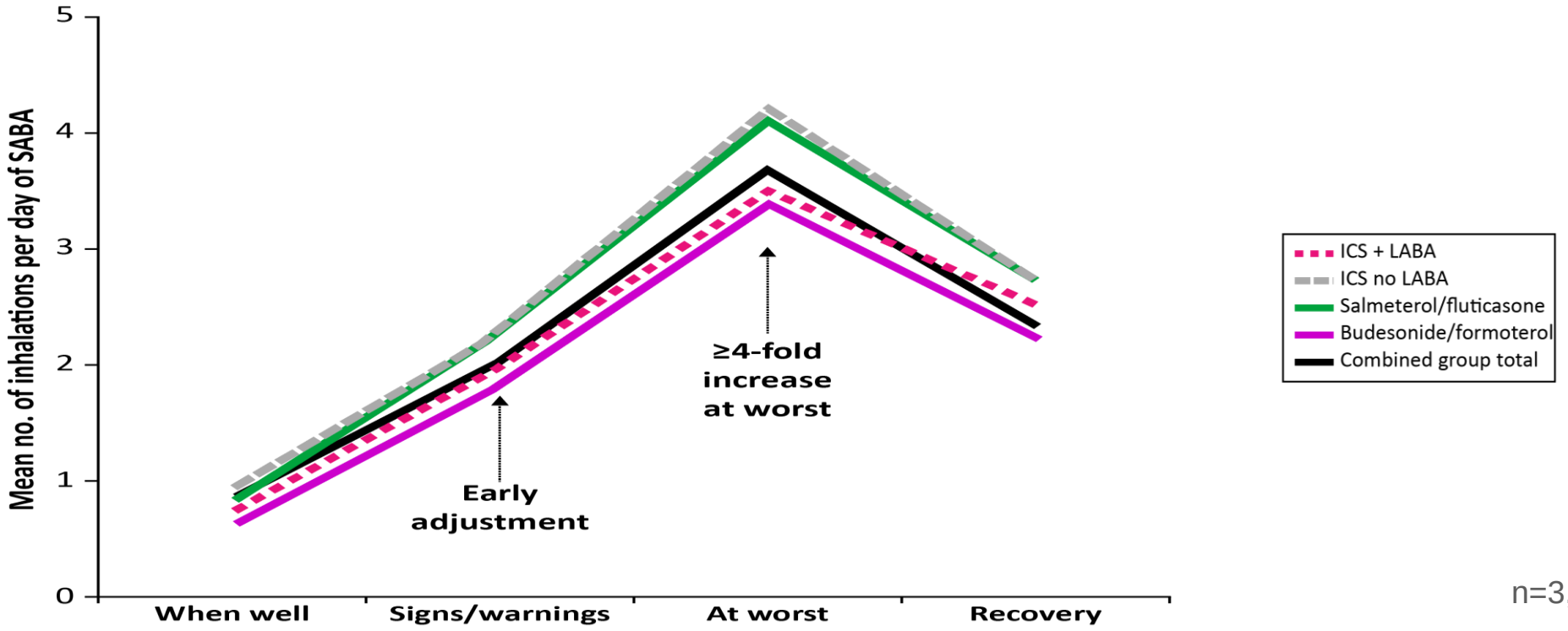
Ποιο σύμπτωμα σε επηρεάζει περισσότερο ?



Price D, et al. NPJ Prim Care Respir Med 2014;24:14009.

Φαρμακευτική αγωγή που χρησιμοποιούσαν οι ασθενείς κατά τη διάρκεια επιδείνωσης των συμπτωμάτων τους στη μελέτη INSPIRE

- Οι ασθενείς τείνουν να αυξάνουν τη χρήση SABA στην έναρξη της επιδείνωσης των συμπτωμάτων



n=3,411

Stages of symptom worsening

Figures adapted from Partridge MR et al, 2006.

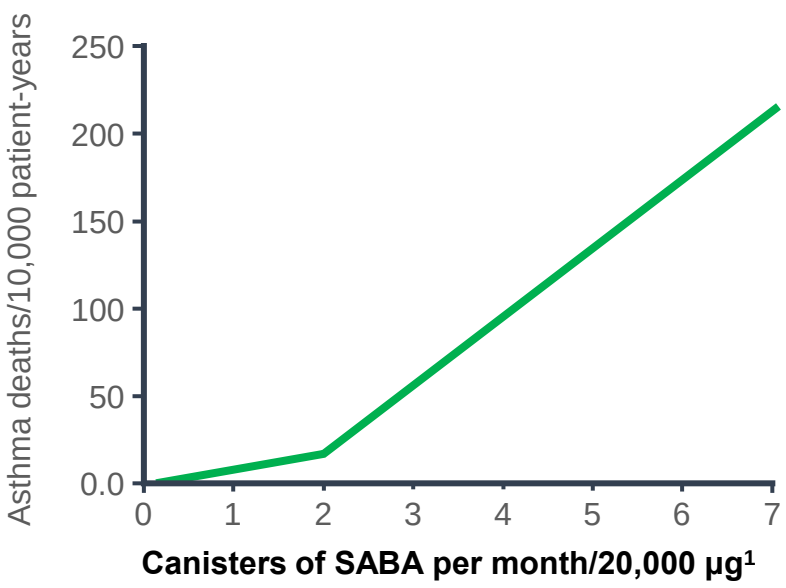
INSPIRE: Quantitative research conducted in 2004/2005 in 11 countries utilising telephone interviews with physician-diagnosed asthma patients on ICS ± LABA, performed using structured questionnaire.

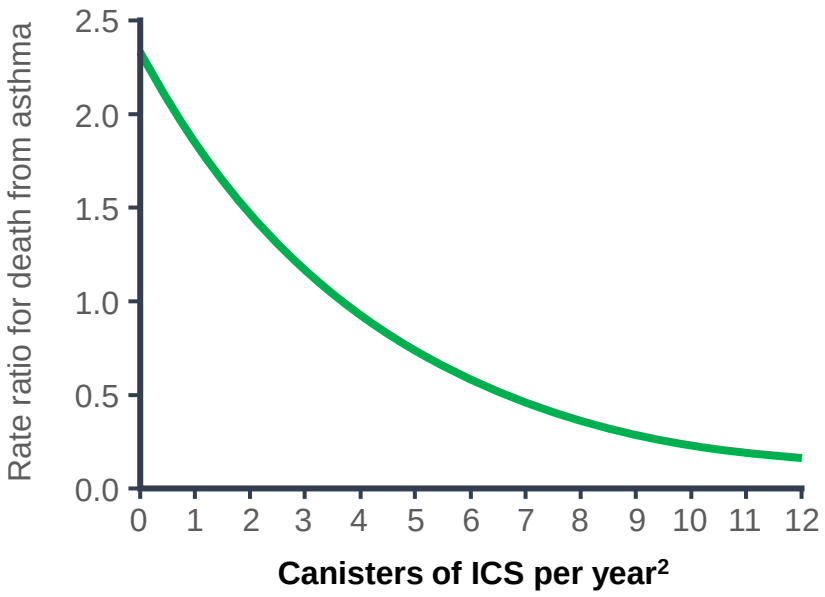
ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting β_2-agonist; SABA, short-acting β_2-agonist.

Partridge MR, et al. BMC Pulm Med 2006;6:13.

Σχέση μεταξύ ποσοστών θνησιμότητας και χρήση SABA ή ICS

- Αυξημένη χρήση SABA σε βάρος της χρήσης της ICS θεραπείας συντήρησης σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανάτου σχετιζόμενο με άσθμα





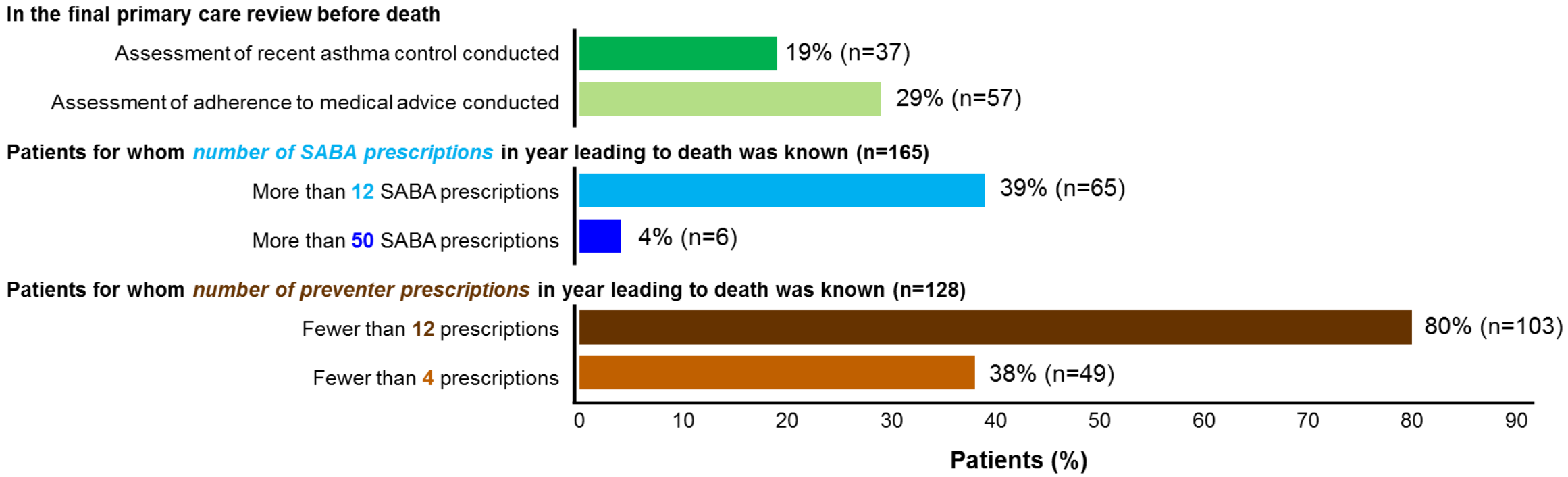
- Αυξημένη χρήση ανακουφιστικής θεραπείας (>6 εισπνοές/ημέρα σε τουλάχιστον 1 ημέρα) ήταν προγνωστικό για αυξημένο κίνδυνο παροξύνσεων[3]

ICS, inhaled corticosteroid; SABA, short-acting β_2-agonist.

1. Suissa S, et al. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:604–10; 2. Suissa S, et al. N Engl J Med 2000;343:332–6; 3. Buhl R, et al. Respir Res 2012;13:59.

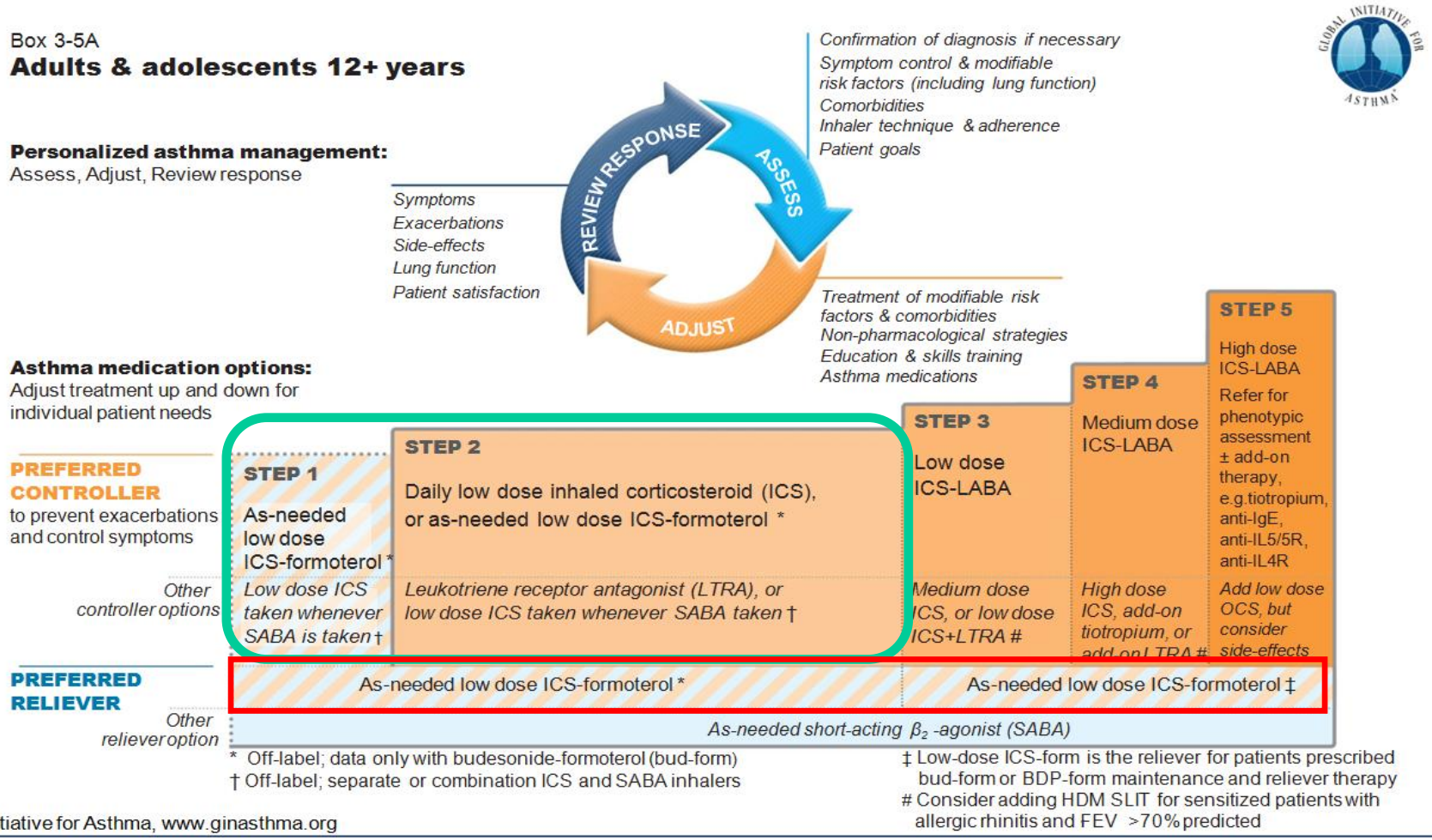
Ευρήματα από το ¨UK National Review of Asthma Deaths¨

- Μελετήθηκαν 195 θάνατοι από άσθμα στο Ηνωμένο Βασίλειο από Φεβρουάριο 2012 μέχρι Ιανουάριο 2013
- Ο ανεπαρκής έλεγχος και η υποθεραπεία ήταν οι κύριοι λόγοι που συνέβαλαν στη θνητότητα λόγω άσθματος



Of those patients for which the number of prescriptions was known. Among 189 patients who were on short-acting relievers at the time of death, the number of prescriptions was known for 165 patients. Among 168 patients on preventer inhalers at the time of death, either as stand-alone or in combination, the number of prescriptions was known for 128 patients. SABA, short-acting β_2-agonist; UK, United Kingdom.
Royal College of Physicians. Why Asthma Still Kills? The National Review of Asthma Deaths (NRAD) [online] 2014. Available from: https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills [Last accessed: December 2016].

Σταδιακή προσέγγιση για την προσαρμογή της θεραπείας με στόχο τον έλεγχο του άσθματος



Low Dose Inhaled Budesonide and Formoterol in Mild Persistent Asthma

The OPTIMA Randomized Trial

700 άτομα για 1 χρόνο, Bud = 200mcg
Bud/placebo & Bud+F/placebo = στατιστική διαφορά

TABLE 2. RESULTS GROUP A: END VALUES (ADJUSTED MEANS)

				p Values Comparing:		
Variable	Placebo	BUD200	BUD200+F	BUD200 vs Placebo	BUD200+F vs BUD200	BUD200+F vs Placebo
Change in FEV_1, % pred	1.79	4.04	5.87	0.0045	0.023	0.0001
Change in PEF Morning, L/min	8.66	15.12	31.81	0.12	0.0001	0.0001
Days with symptoms, %	29.4	23.1	21.5	0.0074	0.48	0.0007
Number of rescue inhalations per day	0.75	0.51	0.51	0.0008	0.97	0.0008
Nights with awakenings, %	7.0	2.5	3.1	0.0001	0.52	0.0001
Rate per year of severe exacerbations	0.77	0.29	0.34	0.0001	0.50	0.0001

P.M. O' Byrne. Am J Respir Crit Care Med 2001

Low Dose Inhaled Budesonide and Formoterol in Mild Persistent Asthma

The OPTIMA Randomized Trial

700 άτομα για 1 χρόνο, Bud = 200mcg
Bud + F / Bud = όχι στατιστική διαφορά

TABLE 2. RESULTS GROUP A: END VALUES (ADJUSTED MEANS)

				p Values Comparing:		
Variable	Placebo	BUD200	BUD200+F	BUD200 vs Placebo	BUD200+F vs BUD200	BUD200+F vs Placebo
Change in FEV_1, % pred	1.79	4.04	5.87	0.0045	0.023	0.0001
Change in PEF Morning, L/min	8.66	15.12	31.81	0.12	0.0001	0.0001
Days with symptoms, %	29.4	23.1	21.5	0.0074	0.48	0.0007
Number of rescue inhalations per day	0.75	0.51	0.51	0.0008	0.97	0.0008
Nights with awakenings, %	7.0	2.5	3.1	0.0001	0.52	0.0001
Rate per year of severe exacerbations	0.77	0.29	0.34	0.0001	0.50	0.0001

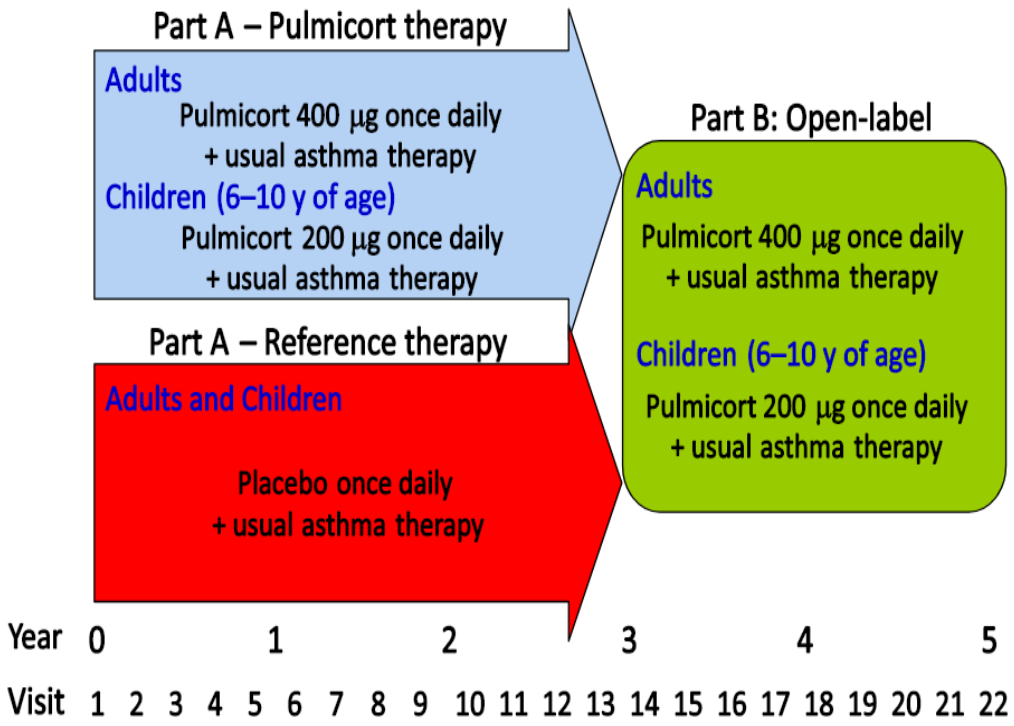
P.M. O' Byrne. Am J Respir Crit Care Med 2001

START trial :Πρώιμη παρέμβαση με ICS

Primary Study Objective and Primary Variables

- Examines effect of early intervention with ICS on evolution of newly diagnosed asthma
- Primary outcome:
  - Time to first severe asthma-related event (SARE) during first 3 years of study
  - A severe event requiring hospitalization or emergency treatment due to worsening of asthma or death due to asthma
- Secondary outcome:
  - Change in postbronchodilator FEV_1
- Intent to treat analysis

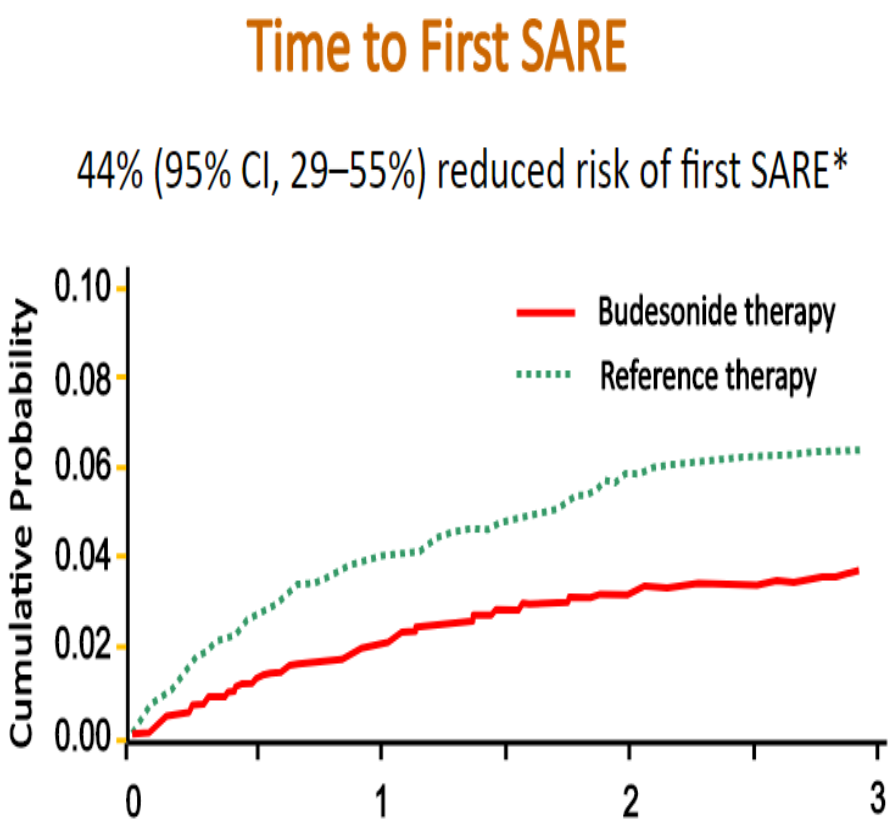
Double-blind (Part A) and Open-label (Part B) Design

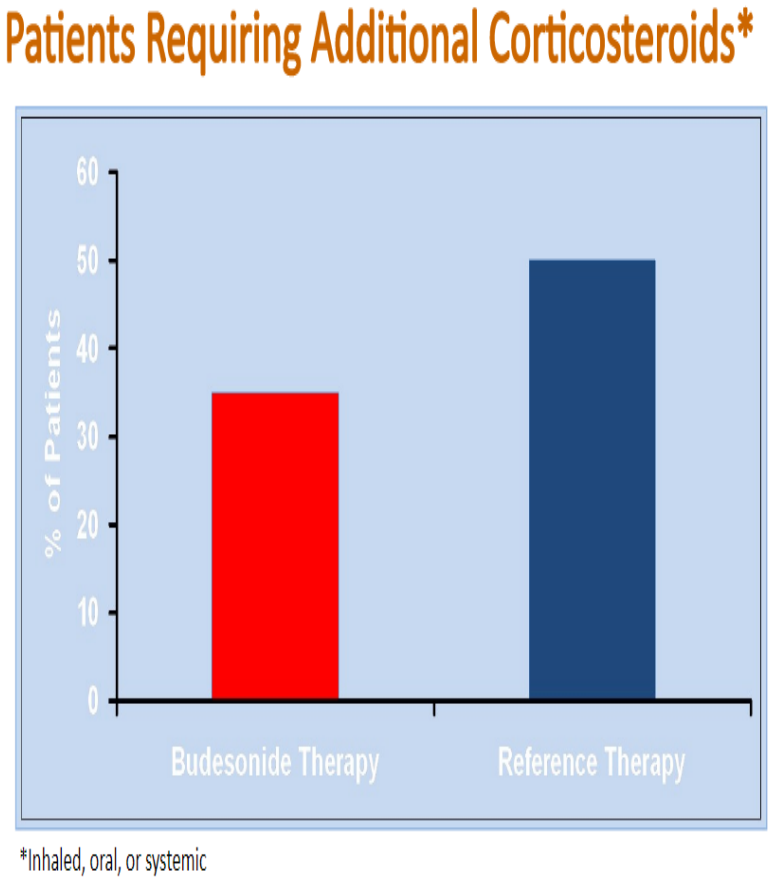


Pauwels RA, Busse WW, O'Byrne PM, et al. The inhaled Steroid Treatment as Regular Therapy in early asthma (START) study: rationale and design. *Control Clin Trials.* 2001;22(4):405–419

Pawels Lancet 2003

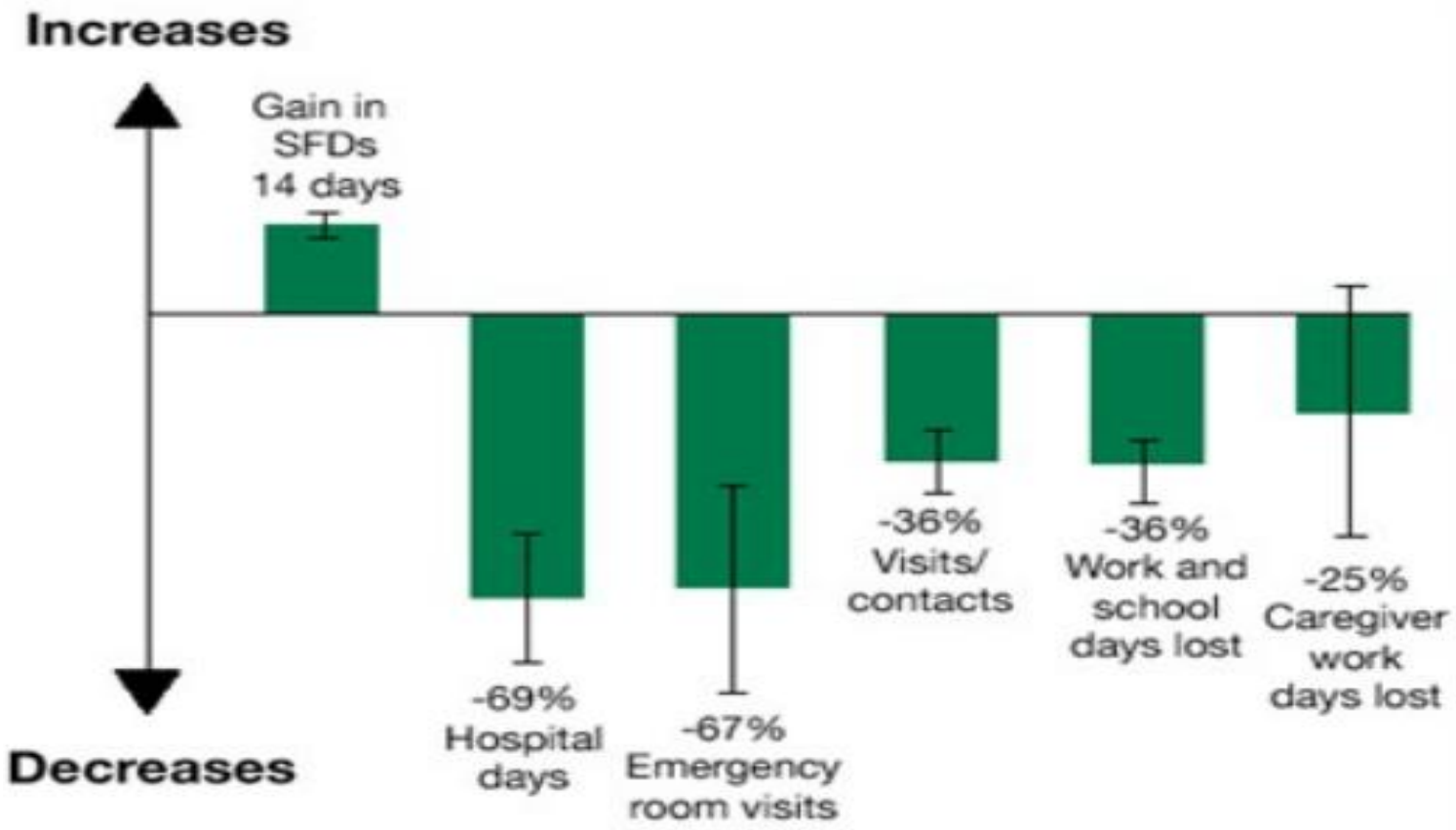
START trial :Πρώιμη παρέμβαση με ICS





Pawels Lancet 2003

START trial :Πρώιμη παρέμβαση με ICS



Pawels Lancet 2003

Κλινικές μελέτες διερεύνησης του συνδυασμού Βουδεσονίδης/Φορμοτερόλης ως θεραπεία ανακούφισης στο ήπιο άσθμα

SYGMA

SYGMA 1 and 2 were 52-week, Phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies that evaluated as-needed budesonide/formoterol dry powder inhaler as an anti-inflammatory reliever in patients with mild asthma[2]

Novel START:
Pragmatic, real-world study
As-needed budesonide/formoterol[3]

Investigate if an open-label, clinical trial of as-needed budesonide/formoterol in adults previously treated with as-needed SABA only could extend the results from SYGMA to a real world setting

PRACTICAL:[a]
Independent, pragmatic, real-world study
As-needed budesonide/formoterol[4]

Open-label trial that investigated if as-needed budesonide/formoterol in adults with mild to moderate asthma previously treated with as-needed SABA only or ICS with SABA as-needed could extend to a real world setting

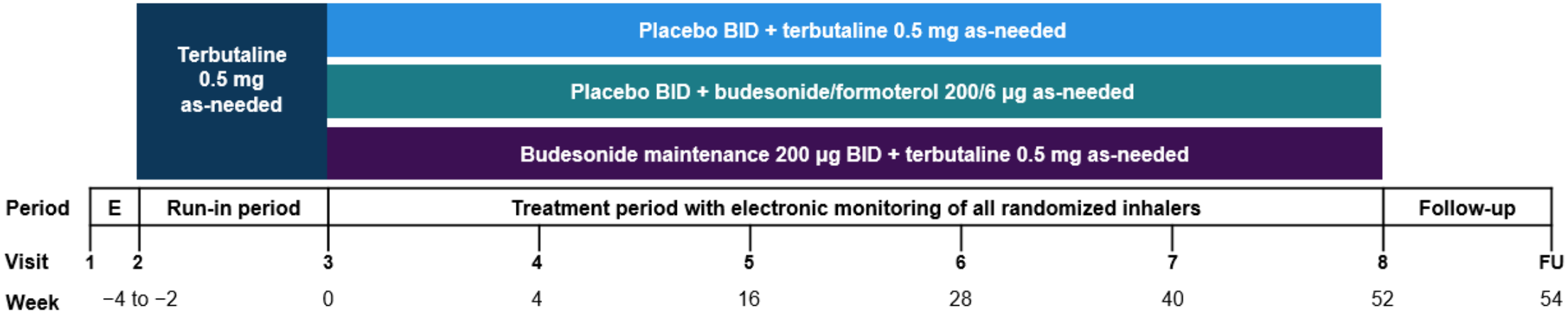
[a]PRACTICAL was an independent study funded by the Health Research Council of New Zealand.

ICS = inhaled corticosteroid; SABA = short-acting β_2-agonist; START = Steroid Treatment As Regular Therapy;

1. Reddel HK et al. *Lancet*. 2017;389:157-166; 2. O'Byrne PM, et al. *Trials.* 2017;18:12. https://doi.org/10.1186/s13063-016-1731-4. Accessed August 26, 2019.; 3. Beasley R et al. *Eur Respir J*. 2016;47:981-984.; 4. Hardy J, et al. *Lancet*. 2019. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31948-8. Accessed August 26, 2019.

SYGMA 1: Σχεδιασμός μελέτης

Μακροπρόθεσμη εκτίμηση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του συνδυασμού βουδεσονίδη/φορμοτερόλη ως αντιφλεγμονώδης ανακουφιστική θεραπεία συγκριτικά με την κατ' επίκληση χρήση SABA ή ICS θεραπεία συντήρησης + SABA κατ' επίκληση σε ασθενείς με ήπιο άσθμα[1,2]



12-μήνη, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, με παράλληλες ομάδες (N=3849)

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: **WCAW (υπεροχή vs. τερβουταλίνη κατ' επίκληση)**

Δευτερεύον καταληκτικό σημείο: WCAW (μη-κατωτερότητα vs. Βουδεσονίδη θεραπεία συντήρησης + τερβουταλίνη κατ' επίκληση), ρυθμός σοβαρών παροξύνσεων άσθματος, FEV_1, ACQ-5, AQLQ, ICS χρήση, χρήση εισπνοών κατ' επίκληση

Ασφάλεια: Ανεπιθύμητες ενέργειες

ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire-5; AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire; E = enrolment; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FU = follow-up phone contact; ICS = inhaled corticosteroid; SABA = short-acting β_2-agonist; WCAW = well-controlled asthma week- καλά ελεγχόμενες εβδομάδες άσθματος.

1. O'Byrne PM et al. *Trials.* 2017;18:12. https://doi.org/10.1186/s13063-016-1731-4. Accessed March 4, 2019; 2. O'Byrne PM et al. *N Engl J Med*. 2018;378:1865-1876;

SYGMA 1: Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο επιτεύχθηκε

SYGMA 1[1]	Terbutaline 0.5mg As-needed (n=1272)	Budesonide/ Formoterol 200/6 μg As-needed (n=1269)
Mean % of WCAW per patient	31.1	34.4
Budesonide/formoterol as-needed vs. terbutaline as-needed		
Odds ratio (2-sided 95% CI)	**1.14 (1.00, 1.30)**	
P-value	**0.046**	

Η βουδεσονίδη/φορμοτερόλη κατ' επίκληση:

1. **ήταν <u>ανώτερη</u> της τερβουταλίνης κατ' επίκληση στις Καλά Ελεγχόμενες Εβδομάδες Άσθματος (WCAW)**
2. **<u>αύξησε</u> τις πιθανότητες της εβδομάδας να είναι καλά ελεγχόμενη (WCAW) κατά <u>14%</u>[1]**

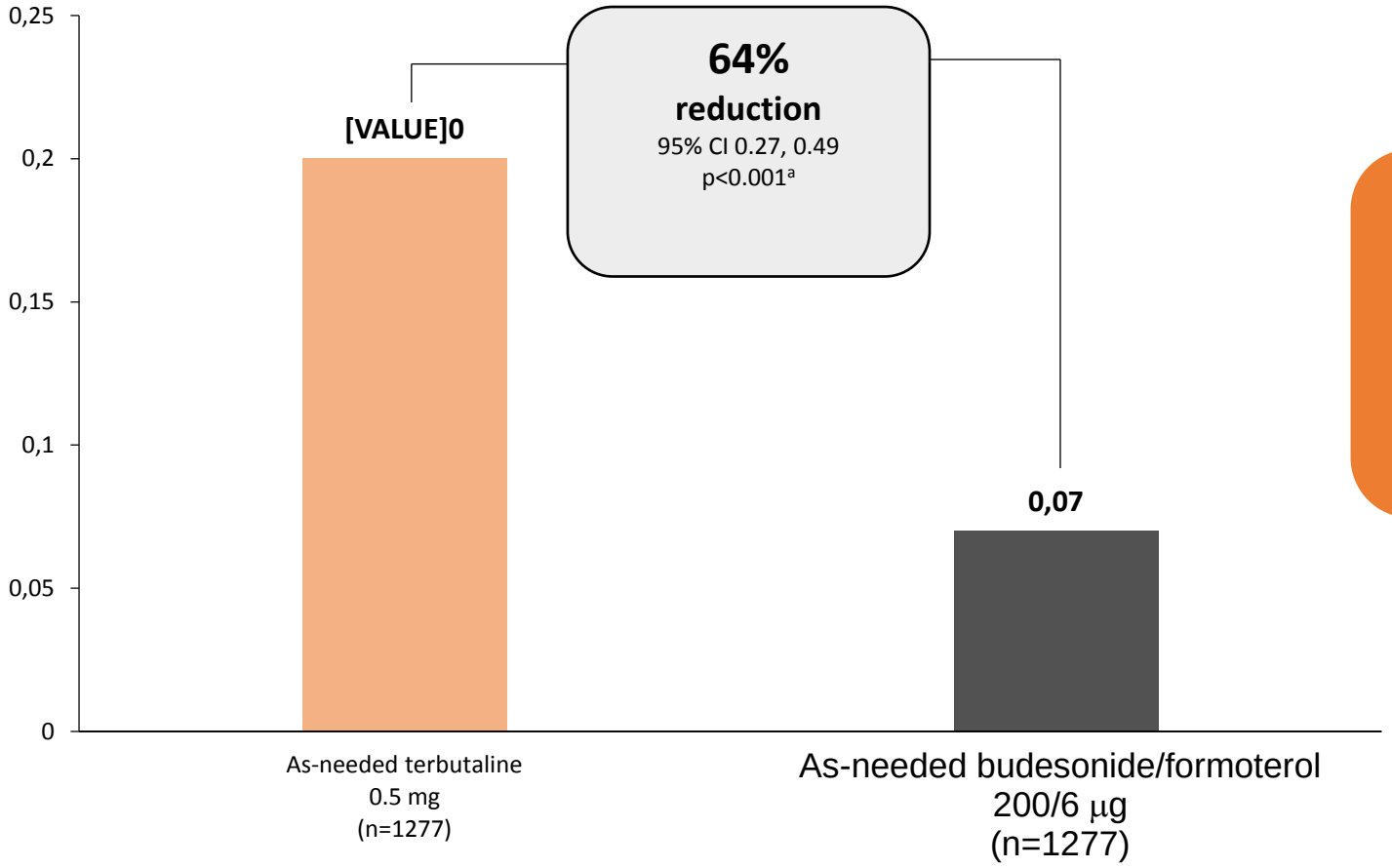
[a]Σοβαρές παροξύνσεις ορίστηκαν ως επιδείνωση του άσθματος που σχετίζεται με ιατρική παρέμβαση και χρήζει είτε συστηματικά κορτικοστεροειδή για ≥3 ημέρες (ή iv χορήγηση depot cs) ή νοσηλεία ή επίσκεψη στα ΤΕΠ (ή άλλη επείγουσα, μη προγραμματισμένη επίσκεψη στον ιατρό) λόγω του άσθματος που χρήζει συστηματικά κορτικοστεροειδή

[b]Upper CI of the 1-sided 95% CI is ≤1.2, indicating that budesonide/formoterol as-needed is non-inferior to maintenance budesonide BID

BID = twice daily; CI = confidence interval; LS = least-squares; NA = not applicable; WCAW = well-controlled asthma weeks.

1. O'Byrne PM et al. *N Engl J Med*. 2018;378:1865-1876; 3. O'Byrne PM et al. *Trials.* 2017;18:12. https://doi.org/10.1186/s13063-016-1731-4. Accessed February 22, 2018.

SYGMA 1: Σημαντική μείωση σοβαρών παροξύνσεων

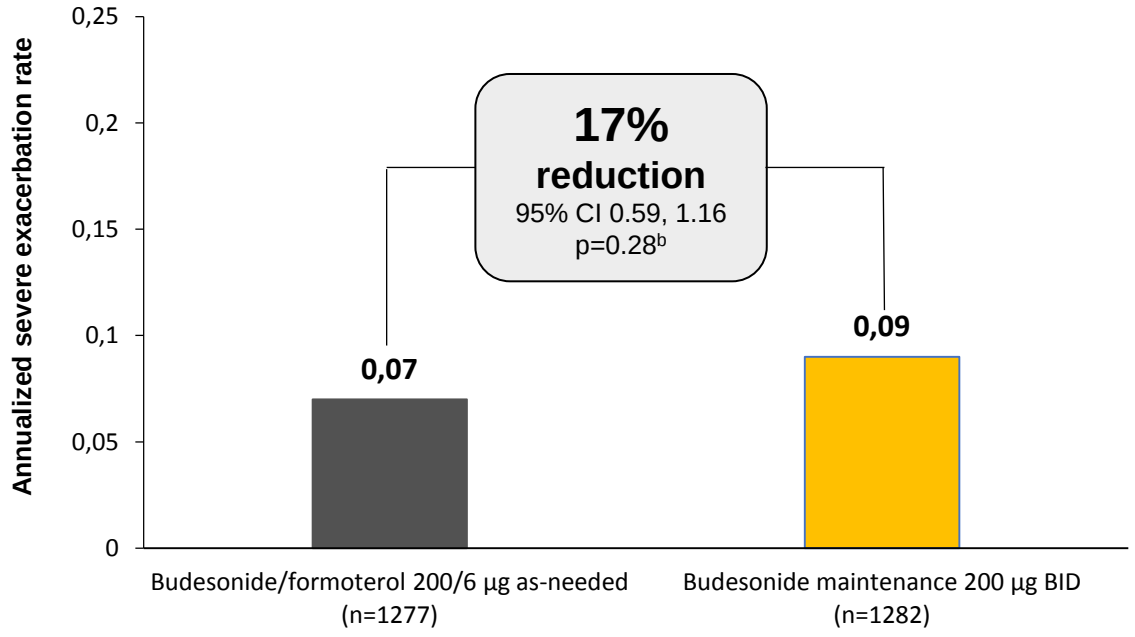


Η **βουδεσονίδη/φορμοτερόλη κατ' επίκληση μείωσε σημαντικά τον ρυθμό των σοβαρών παροξύνσεων** συγκριτικά με την τερβουταλίνη κατ' επίκληση

[a]p-values not controlled for multiplicity.
CI = confidence interval; OR = odds ratio; WCAW = well-controlled asthma week.

O'Byrne PM et al. Article and supplementary appendix. *N Engl J Med*. 2018;378:1865-1876.

SYGMA 1: Συγκρίσιμος κίνδυνος για σοβαρή παρόξυνση



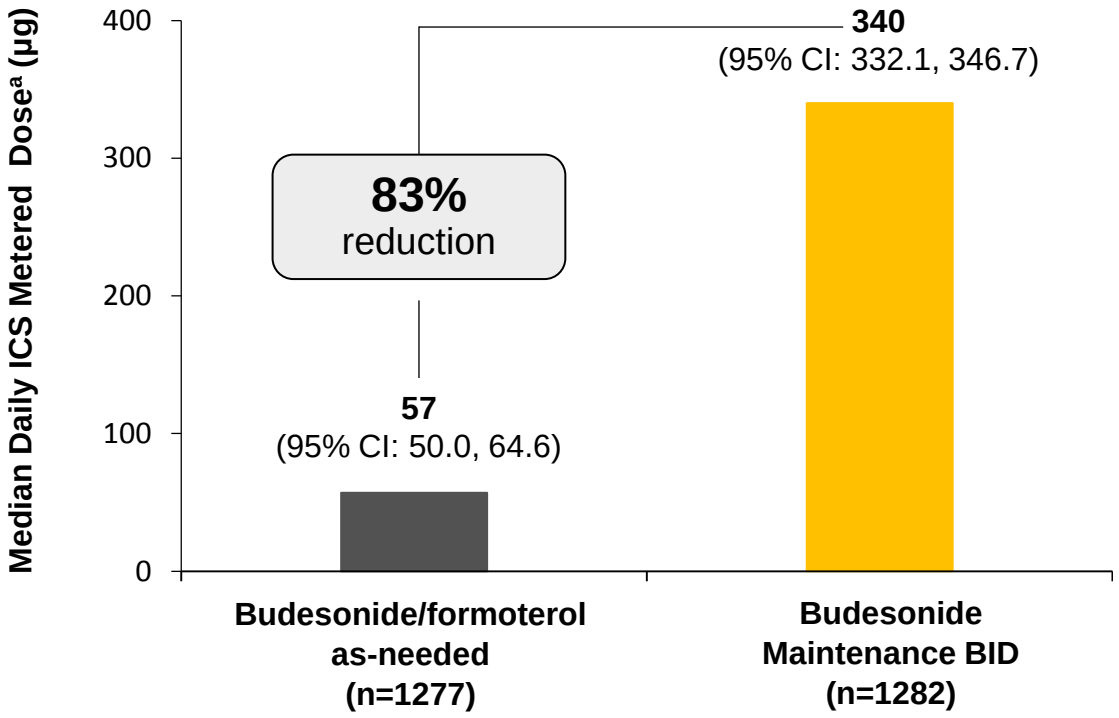
Η βουδεσονίδη/φορμοτερόλη κατ' επίκληση ήταν <u>ισοδύναμη</u> με τη βουδεσονίδη ως θεραπεία συντήρησης BID στην **πρόληψη σοβαρών παροξύνσεων[1]**

[a]Σοβαρές παροξύνσεις ορίστηκαν ως επιδείνωση του άσθματος που σχετίζεται με ιατρική παρέμβαση και χρήζει είτε συστηματικά κορτικοστερειδή για ≥3 ημέρες (ή iv χορήγηση depot cs) ή νοσηλεία ή επίσκεψη στα ΤΕΠ (ή άλλη επείγουσα, μη προγραμματισμένη επίσκεψη στον ιατρό) λόγω του άσθματος που χρήζει συστηματικά κορτικοστεροειδή

[b]P-values not controlled for multiplicity[1]; [c]1-sided 95% CI for non-inferiority test; if the upper CI of the 1-sided 95% CI ≤1.2, then budesonide/formoterol as-needed is non-inferior to budesonide BID.[2]

BID = twice daily; CI = confidence interval; NA = not applicable; RR = rate ratio; 1. O'Byrne PM et al. *N Engl J Med*. 2018;378:1865-1876;

SYGMA 1: Κίνδυνος παροξύνσεων και χρήση κορτικοστεροεϊδών



Συγκρίσιμος κίνδυνος σοβαρών παροξύνσεων με 83% χαμηλότερη χρήση κορτικοστεροειδών

[a]Including open-label glucocorticoid prescribed for moderate or severe exacerbations or for long-term poor asthma control; [b]Including non-blinded ICS use prescribed during severe exacerbations.

BID = twice daily; CI = confidence interval; ICS = inhaled corticosteroid; 1. O'Byrne PM et al. Article and supplementary appendix. *N Engl J Med*. 2018;378:1865-1876; 2. Bateman ED et al. Article and supplementary appendix. *N Engl J Med*. 2018;378:1877-1887.

SYGMA 1: Η βουδεσονίδη/φορμοτερόλη ήταν κατώτερη στις Καλά Ελεγχόμενες Εβδομάδες Άσθματος (WCAW) συγκριτικά με τη θεραπεία συντήρησης

SYGMA 1 Secondary Endpoint (Non-inferiority)	Budesonide/Formoterol 200/6 µg As-needed (n=1277)	Budesonide Maintenance 200 µg BID + Terbutaline 0.5 mg As-needed (n=1282)
Mean percentage of WCAW per patient	34.4	44.4
Budesonide/formoterol as-needed vs. comparator		
Odds ratio (2-sided 95% CI)[a]	0.64 (0.57, 0.73)	
p-value	N/A	

[a]Predefined non-inferiority limit of 0.8 (ie, if the lower 95% CI of the OR for as-needed budesonide/formoterol vs. maintenance budesonide BID was ≥0.8.)
BID = twice daily; CI = confidence interval; N/A = not applicable; WCAW = well-controlled asthma weeks.
O'Byrne PM et al. *N Engl J Med*. 2018;378:1865-1876.

SYGMA 1: Συμμόρφωση ασθενών

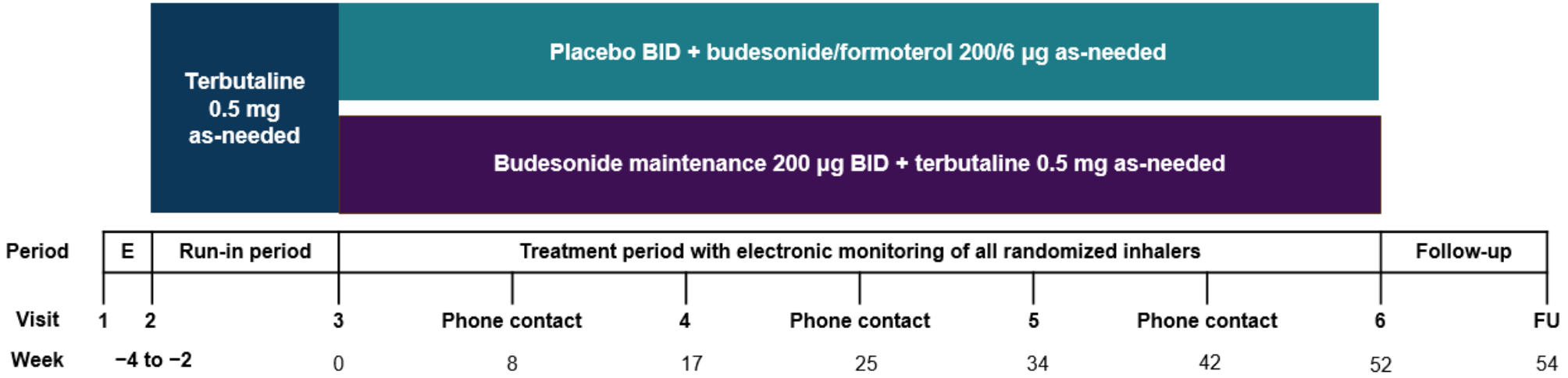
	SYGMA 1[1]		
	Terbutaline 0.5mg As-needed (n=1277)	Budesonide/Formoterol 200/6 μg As-needed (n=1277)	Budesonide Maintenance 200 μg BID + Terbutaline 0.5 mg As-needed (n=1282)
Adherence, %			
Mean (SD)	**79.0 (23.3)**	**79.1 (23.0)**	**78.9 (22.4)**
Median	85.6	85.7	85.1
Min, Max	0, 186	0, 196	0, 176

Η συμμόρφωση στη θεραπεία συντήρησης ήταν 63–79%,[1] ενώ στον πραγματικό κόσμο έχει φανεί να είναι 29–46%[2]

BID = twice daily; SD = standard deviation; 1. O'Byrne PM et al. *N Engl J Med*. 2018;378:1865-1876; 2. Foster JM et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1260–1268.

SYGMA 2: Σχεδιασμός μελέτης

Μακροπρόθεσμη εκτίμηση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του συνδυασμού βουδεσονίδη/φορμοτερόλη ως αντιφλεγμονώδης ανακουφιστική θεραπεία συγκριτικά με την ICS θεραπεία συντήρησης + SABA κατ' επίκληση σε ασθενείς με ήπιο άσθμα[1,2]



12-μήνη, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, με παράλληλες ομάδες (N= 4215)

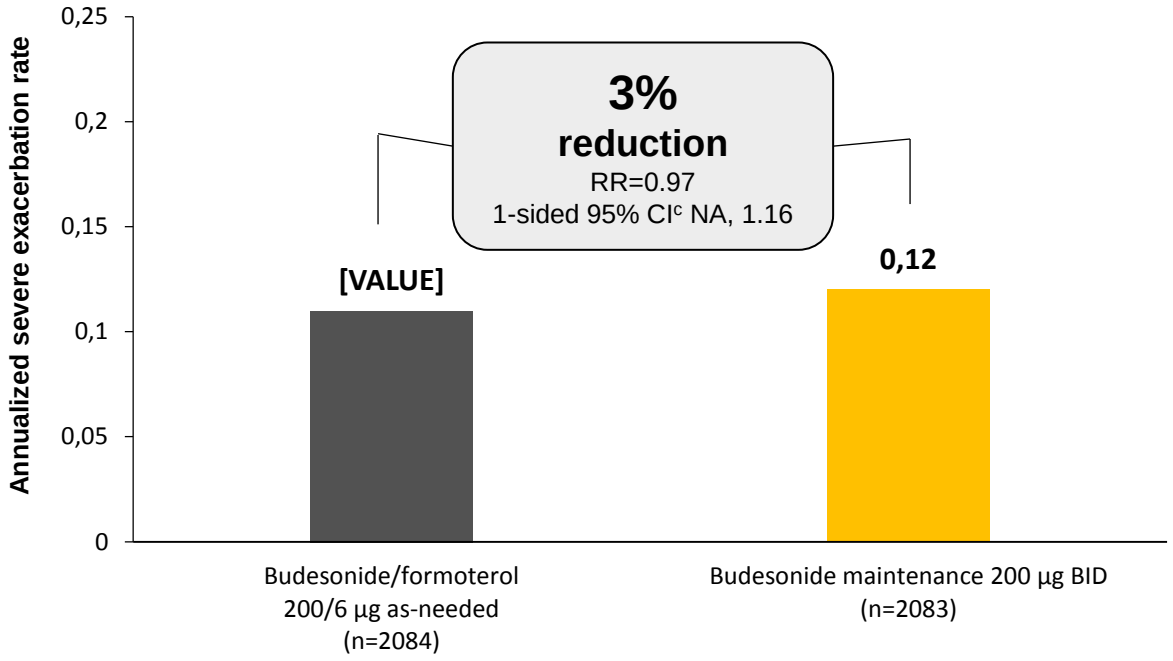
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: Ετήσιος ρυθμός παροξύνσεων άσθματος (**μη-κατωτερότητα**) που ορίζεται ως χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών για ≥3 ημέρες ή νοσηλεία ή επίσκεψη στα ΤΕΠ λόγω άσθματος που χρειάζεται συστηματικά κορτικοστεροειδή

Δευτερεύον καταληκτικό σημείο: FEV_1, ACQ-5, AQLQ, ICS χρήση, χρήση εισπνοών κατ' επίκληση

Ασφάλεια: Ανεπιθύμητες ενέργειες

ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire-5; AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire; E = enrolment; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second;
FU = follow-up phone contact; ICS = inhaled corticosteroid; SABA = short-acting β_2-agonist; Bateman ED et al. Article and supplementary appendix. *N Engl J Med*. 2018;378:1877-1887;

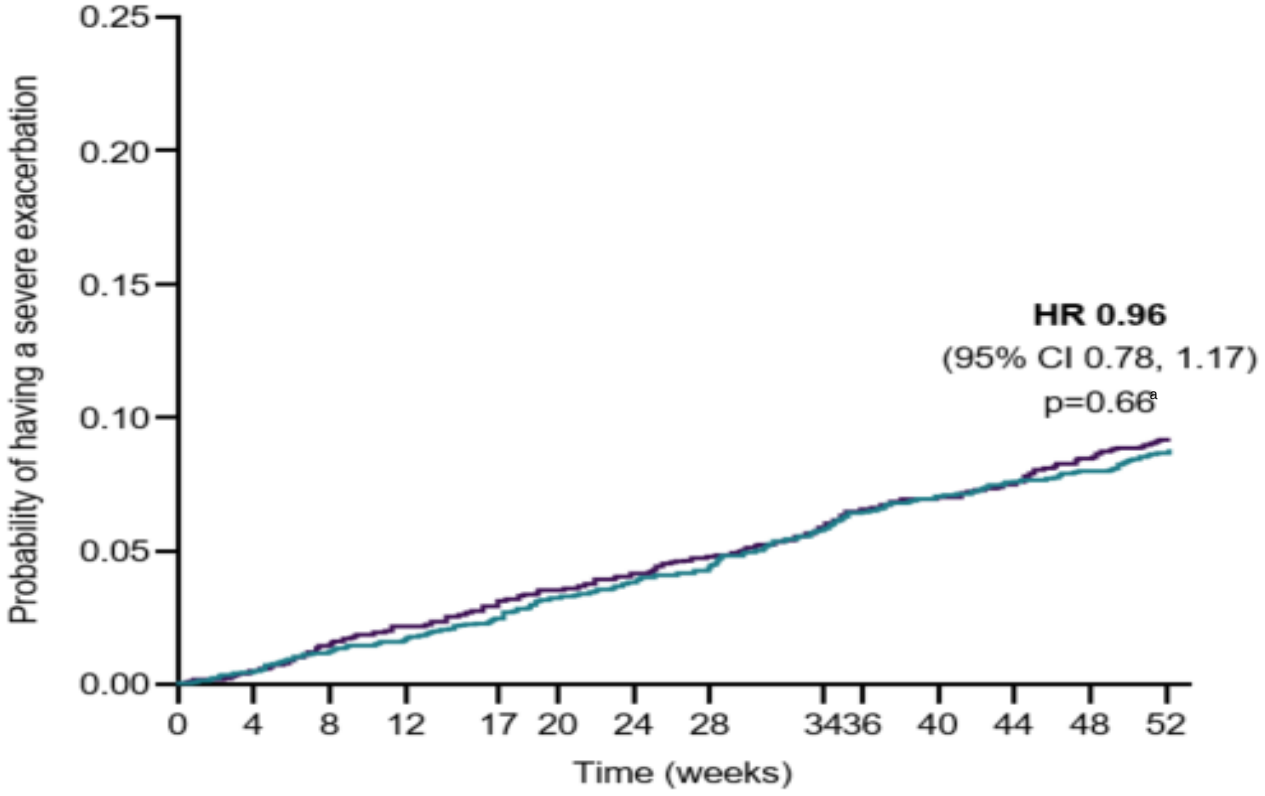
SYGMA 2: Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο επιτεύχθηκε



Η βουδεσονίδη/φορμοτερόλη κατ' επίκληση ήταν ισοδύναμη με τη βουδεσονίδη ως θεραπεία συντήρησης BID στην **πρόληψη σοβαρών παροξύνσεων άσθματος**

[a]Σοβαρές παροξύνσεις ορίστηκαν ως επιδείνωση του άσθματος που σχετίζεται με ιατρική παρέμβαση και χρήζει είτε συστηματικά κορτικοστεροειδή για ≥3 ημέρες (ή iv χορήγηση depot cs) ή νοσηλεία ή επίσκεψη στα ΤΕΠ (ή άλλη επείγουσα, μη προγραμματισμένη επίσκεψη στον ιατρό) λόγω του άσθματος που χρήζει συστηματικά κορτικοστεροειδή
[b]P-values not controlled for multiplicity[1]; [c]1-sided 95% CI for non-inferiority test; if the upper CI of the 1-sided 95% CI ≤1.2, then budesonide/formoterol as-needed is non-inferior to budesonide BID.[2]
BID = twice daily; CI = confidence interval; NA = not applicable; RR = rate ratio;.
Bateman ED et al. *N Engl J Med*. 2018;378:1877-1887.

SYGMA 2: Χρόνος έως την 1η παρόξυνση



As-needed budesonide/formoterol (n=2089)

Maintenance budesonide BID (n=2087)

Η βουδεσονίδη/φορμοτερόλη κατ' επίκληση δεν είχε διαφορά από τη βουδεσονίδη ως θεραπεία συντήρησης στην παράταση του χρόνου έως την 1η παρόξυνση

Terbutaline as-needed

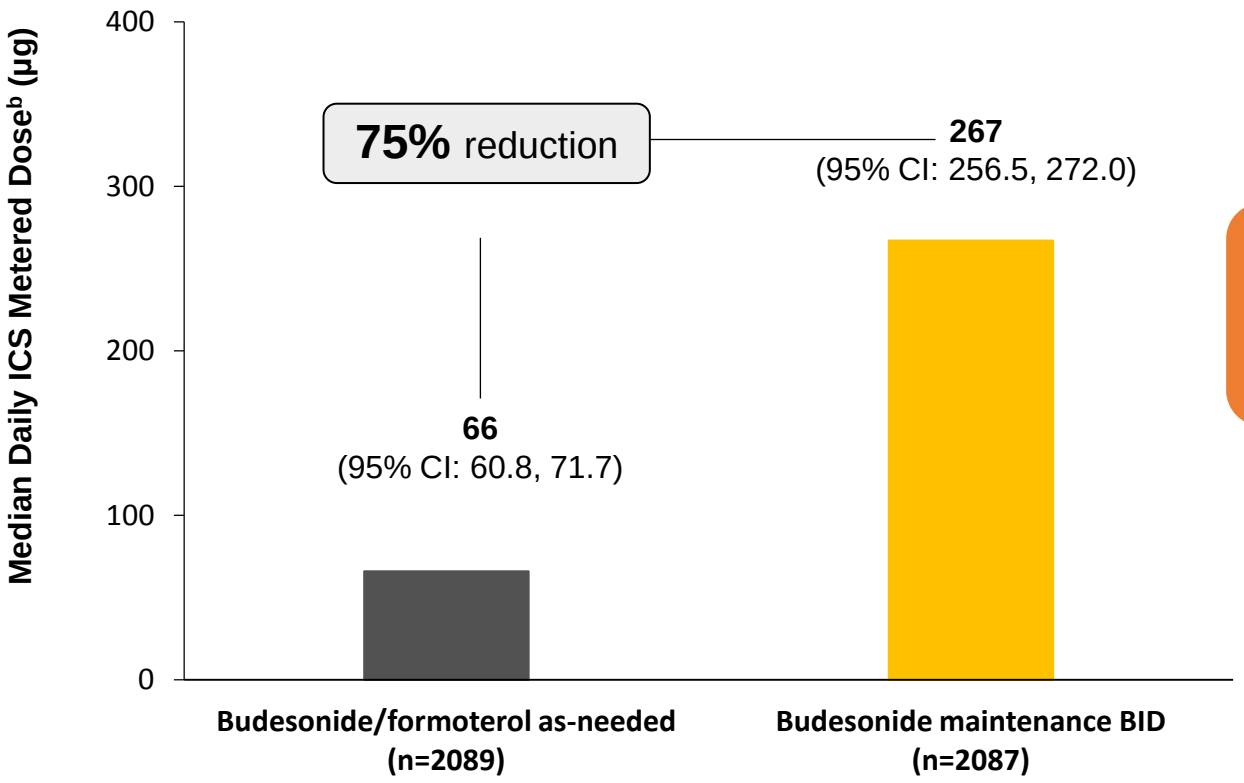
Budesonide/formoterol as-needed

Budesonide maintenance + terbutaline as-needed

[a]p-values not controlled for multiplicity. CI = confidence interval; HR = hazard ratio;.

Bateman ED et al. *N Engl J Med*. 2018;378:1877-1887.

SYGMA 2: Κίνδυνος παροξύνσεων και χρήση κορτικοστεροειδών



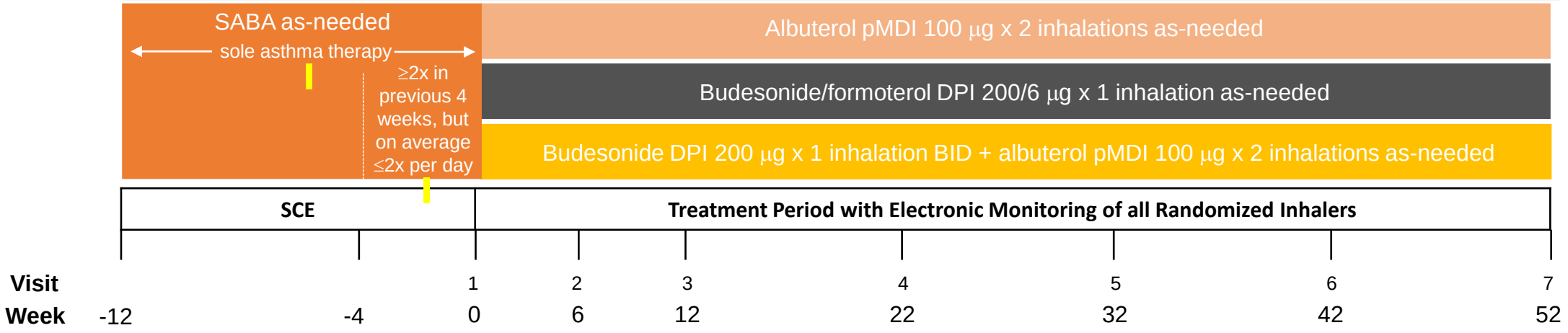
Συγκρίσιμος κίνδυνος σοβαρών παροξύνσεων με 75% χαμηλότερη χρήση κορτικοστεροειδών

BID = twice daily; CI = confidence interval; ICS = inhaled corticosteroid;

1. O'Byrne PM et al. Article and supplementary appendix. *N Engl J Med*. 2018;378:1865-1876; 2. Bateman ED et al. Article and supplementary appendix. *N Engl J Med*. 2018;378:1877-1887.

Novel START: Σχεδιασμός μελέτης

Μακροπρόθεσμη εκτίμηση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του συνδυασμού βουδεσονίδη/φορμοτερόλη ως αντιφλεγμονώδης ανακουφιστική θεραπεία συγκριτικά με την κατ' επίκληση χρήση SABA ή ICS θεραπεία συντήρησης + SABA κατ' επίκληση σε ασθενείς με ήπιο άσθμα που προηγουμένως αντιμετωπίζονταν με SABA ως μονοθεραπεία[1,2]



Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: **Ετήσιος ρυθμός παροξύνσεων άσθματος ανά ασθενή**

Δευτερεύον καταληκτικό σημείο: Αριθμός παροξύνσεων (βάσει κριτηρίων θεραπείας παρόξυνσης), χρόνος έως την 1η παρόξυνση, αριθμός σοβαρών παροξύνσεων, ποσοστό ασθενών που αποσύρθηκαν λόγω αποτυχίας, FEV_1, ACQ-5, FE_{NO} , ICS χρήση, καταγραφή χρήσης ICS και β2-αγωνιστών, χρήση OCS

Ασφάλεια: Ανεπιθύμητες ενέργειες

12-μήνη, πραγματική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή, πολυκεντρική, με παράλληλες ομάδες (N= 675)

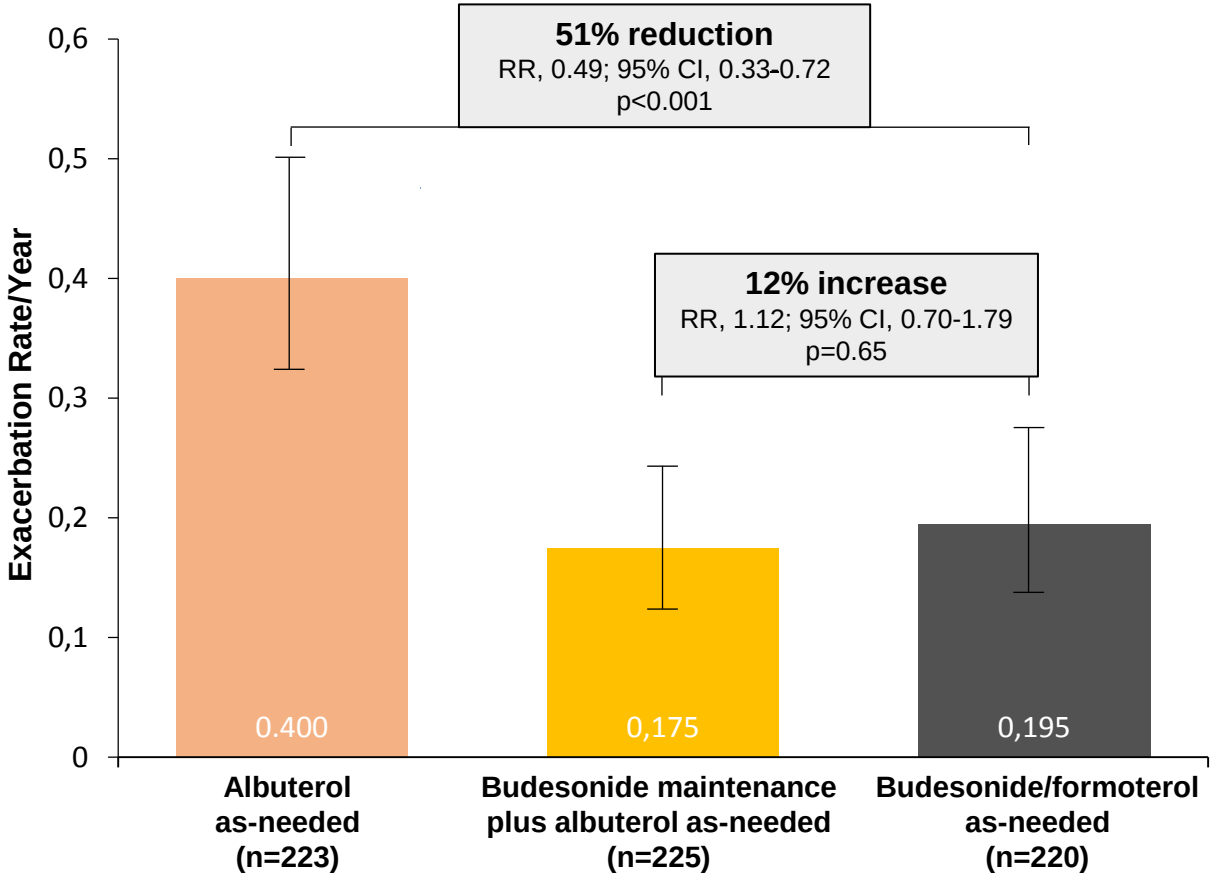
[a]Analyses were intention-to-treat; [b]Resulting in medical care consultation and/or systemic glucocorticoids and/or high beta$_2$-agonist use; [c]Prescription of systemic glucocorticoids for ≥3 days for asthma and/or hospitalization or ED visit due to asthma leading to systemic glucocorticoids; [d]A total of three exacerbations, one severe exacerbation, or unstable asthma resulting in change in randomized treatment.

ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire-5; DPI = dry powder inhaler; ED = emergency department; FE_{NO} = fraction of exhaled nitric oxide; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; ICS = inhaled corticosteroid; OCS = oral corticosteroid; pMDI = pressurized metered-dose inhaler; SABA = short-acting β_2-agonist; SCE = screening, consent, enrollment.

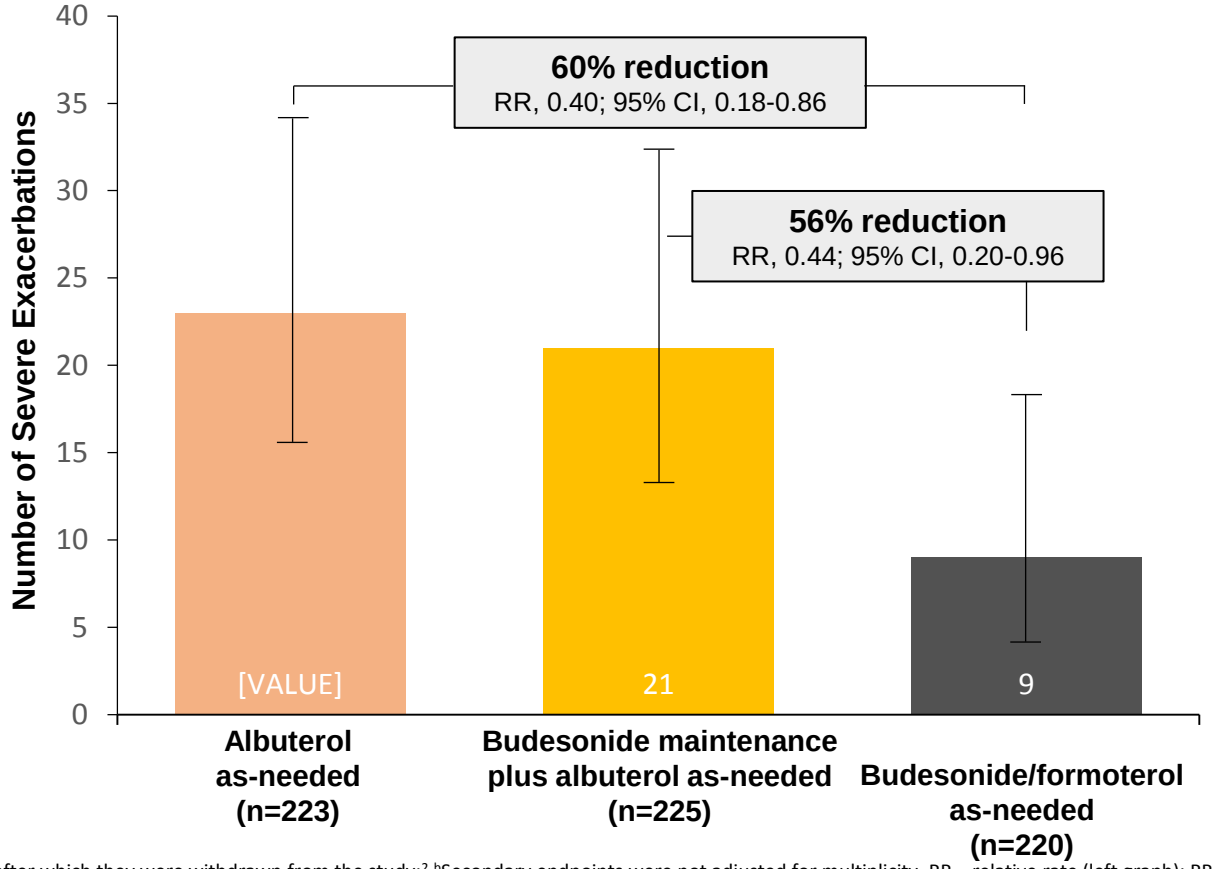
1. Beasley R et al. *Eur Respir J.* 2016;47;981-984; 2. Beasley R et al. *N Engl J Med*. 2019. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1901963. Accessed 19 May, 2019.

Αποτελέσματα στις παροξύνσεις

Ετήσιος Ρυθμός Παροξύνσεων
(Πρωτεύον καταληκτικό σημείο)[1]



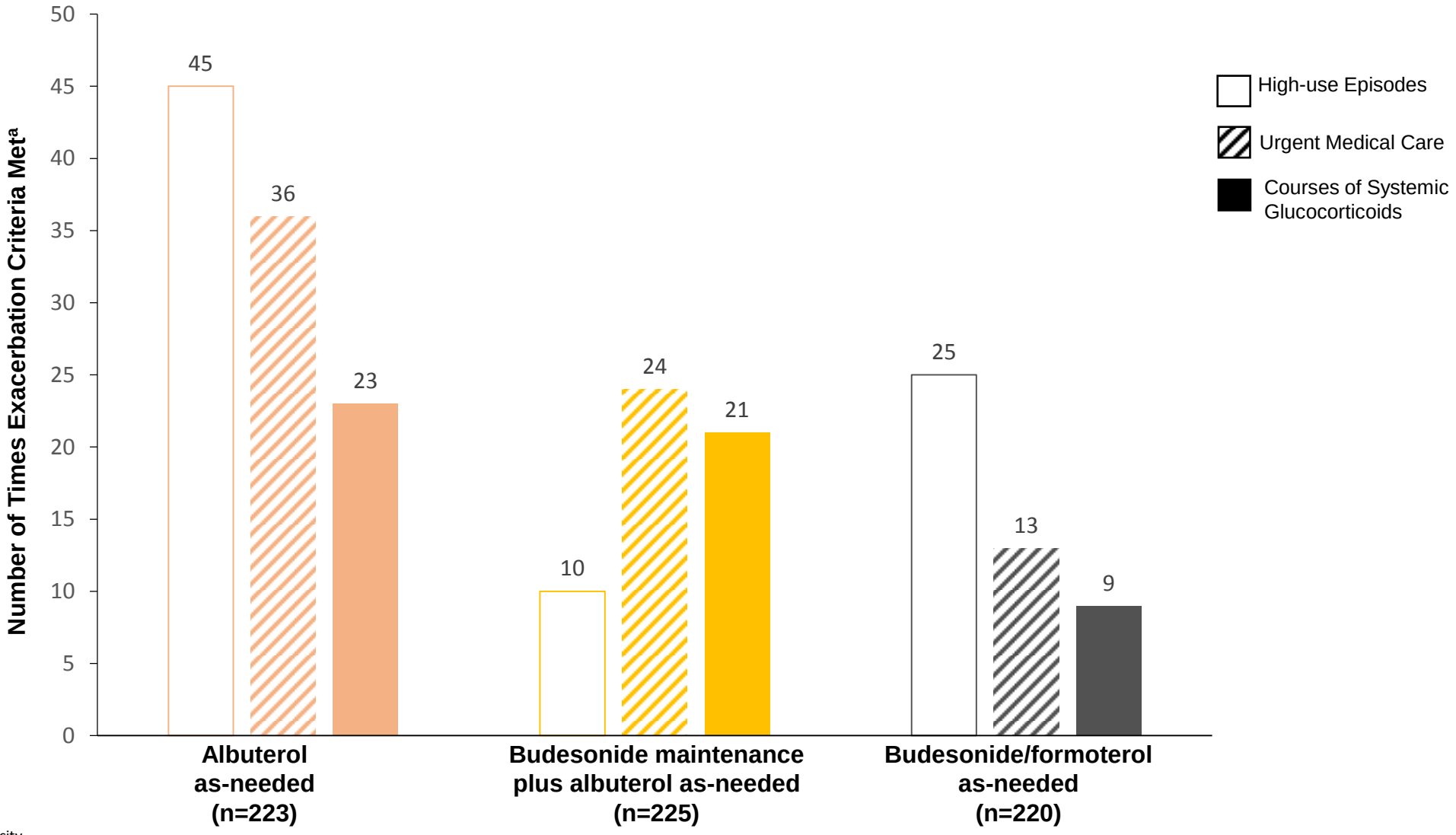
Αριθμός Σοβαρών Παροξύνσεων
(Δευτερεύον καταληκτικό σημείο)



[a]For severe exacerbations, the *relative risk* was estimated as opposed to the *relative rate*, as participants could only have 1 severe exacerbation after which they were withdrawn from the study;[2] [b]Secondary endpoints were not adjusted for multiplicity. RR = relative rate (left graph); RR = relative risk (right graph).

1. Beasley R et al. *N Engl J Med*. 2019. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1901963. Accessed 19 May, 2019 ; 2. Beasley R et al. Supplementary appendix. *N Engl J Med*. 2019. https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1901963/suppl_file/nejmoa1901963_appendix.pdf. Accessed 19 May, 2019.

Αριθμός παροξύνσεων βάσει κριτηρίων θεραπείας παρόξυνσης

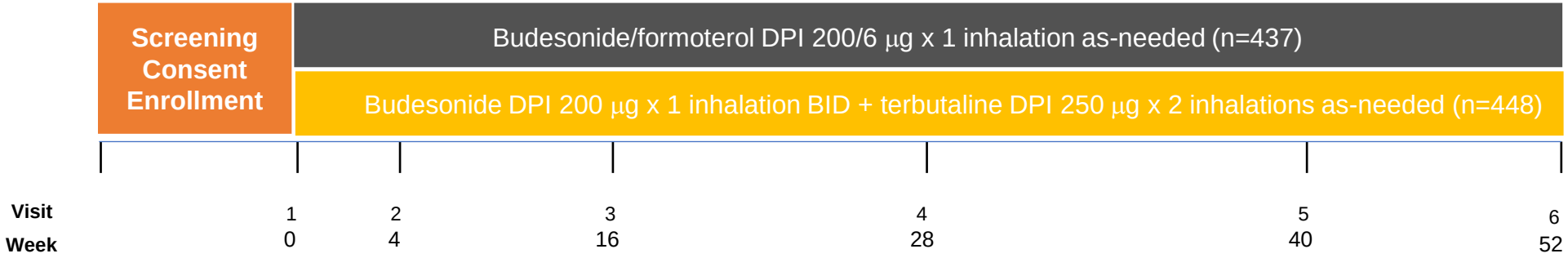


[a]Secondary endpoints were not adjusted for multiplicity.

Beasley R et al. *N Engl J Med*. 2019. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1901963. Accessed 19 May, 2019.

PRACTICAL study: Σχεδιασμός μελέτης Real-World

52-εβδομάδων , **πραγματική**, τυχαιοποιημένη, ανοικτή, πολυκεντρική, με παράλληλες ομάδες (N=890)
Μακροπρόθεσμη εκτίμηση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του συνδυασμού βουδεσονίδη/φορμοτερόλη ως αντιφλεγμονώδης ανακουφιστική θεραπεία συγκριτικά με την βουδεσονίδη ως θεραπεία συντήρησης + SABA κατ' επίκληση σε ασθενείς με ήπιο-μέτριο άσθμα που **προηγουμένως αντιμετωπίζονταν με SABA ως μονοθεραπεία ή SABA+ ICS**



Ορισμός σοβαρής παρόξυνσης βάσει κριτηρίων ATS/ERS:
Επιδείνωση συμπτωμάτων άσθματος με ≥1 από τα παρακάτω:
- Χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών για τουλάχιστον 3 ημέρες λόγω άσθματος ή
- Νοσηλεία ή επίσκεψη στο ΤΕΠ λόγω άσθματος που χρήζει κορτικοστεροειδή

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: Ετήσιος ρυθμός σοβαρών παροξύνσεων άσθματος

Δευτερεύον καταληκτικό σημείο: Αριθμός σοβαρών παροξύνσεων, χρόνος έως την 1η σοβαρή παρόξυνση, αριθμός μέτριων- σοβαρών παροξύνσεων ανά ασθενή, χρόνος έως την 1η μέτρια ή σοβαρή παρόξυνση, FeNO, ACQ-5

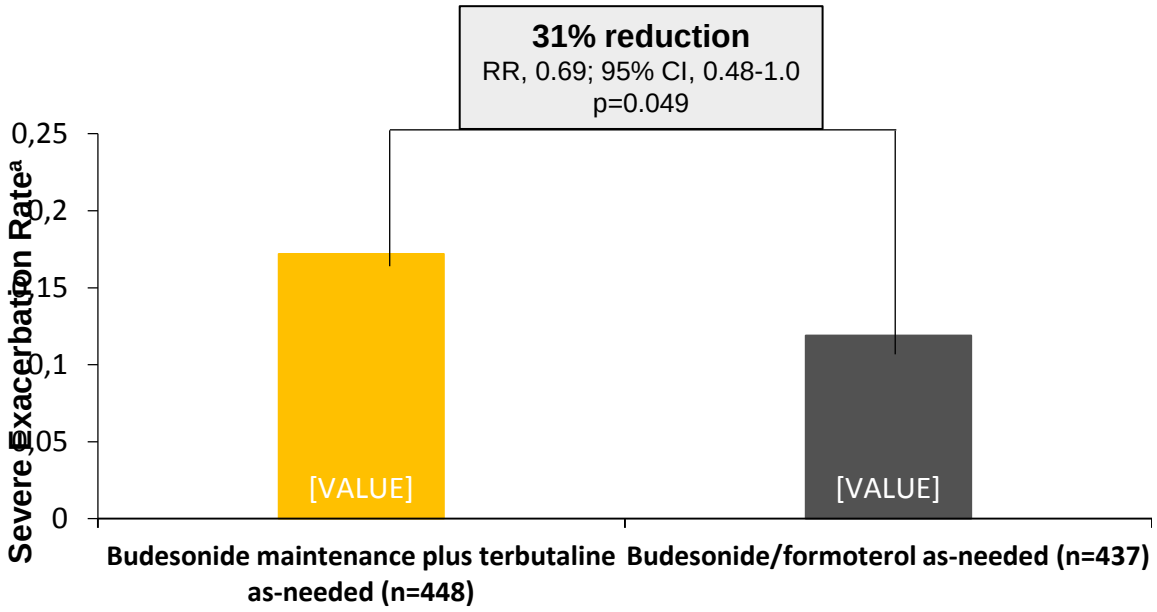
Ασφάλεια: Ανεπιθύμητες ενέργειες

12-μήνη, πραγματική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή, πολυκεντρική, με παράλληλες ομάδες (N= 675)

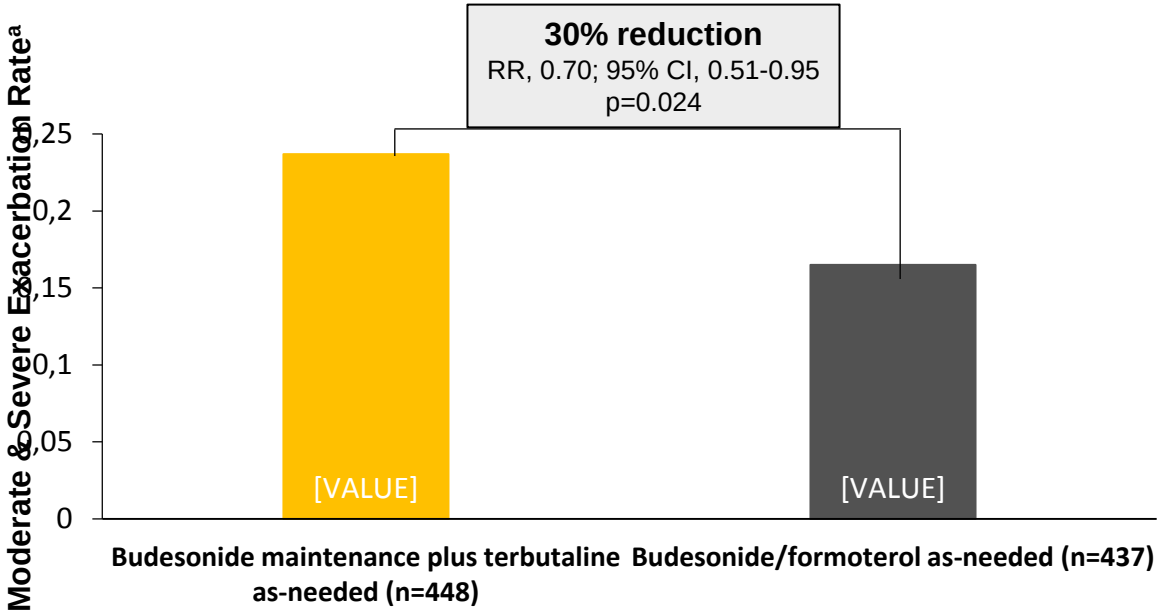
[a]Analyses were intention-to-treat.
ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire-5; ATS = American Thoracic Society; DPI = dry powder inhaler; ED = emergency department; ERS = European Respiratory Society; FeNO = fraction of exhaled nitric oxide; ICS = inhaled corticosteroid; SABA = short-acting β_2-agonist.
1. Fingleton J, et al. *BMJ Open Resp Res*. 2017;4:e000217. https://bmjopenrespres.bmj.com/content/4/1/e000217. Accessed August 26, 2019. 2. Hardy J, et al. *Lancet*. 2019. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31948-8. Accessed August 26, 2019.

Η Βουδεσονίδη/Φορμοτερόλη κατ' επίκληση μείωσε τον ρυθμό παροξύνσεων

Ετήσιος Ρυθμός Σοβαρών Παροξύνσεων
(Πρωτεύον καταληκτικό σημείο)



Ρυθμός Μέτριων και Σοβαρών Παροξύνσεων
(Δευτερεύον καταληκτικό σημείο)



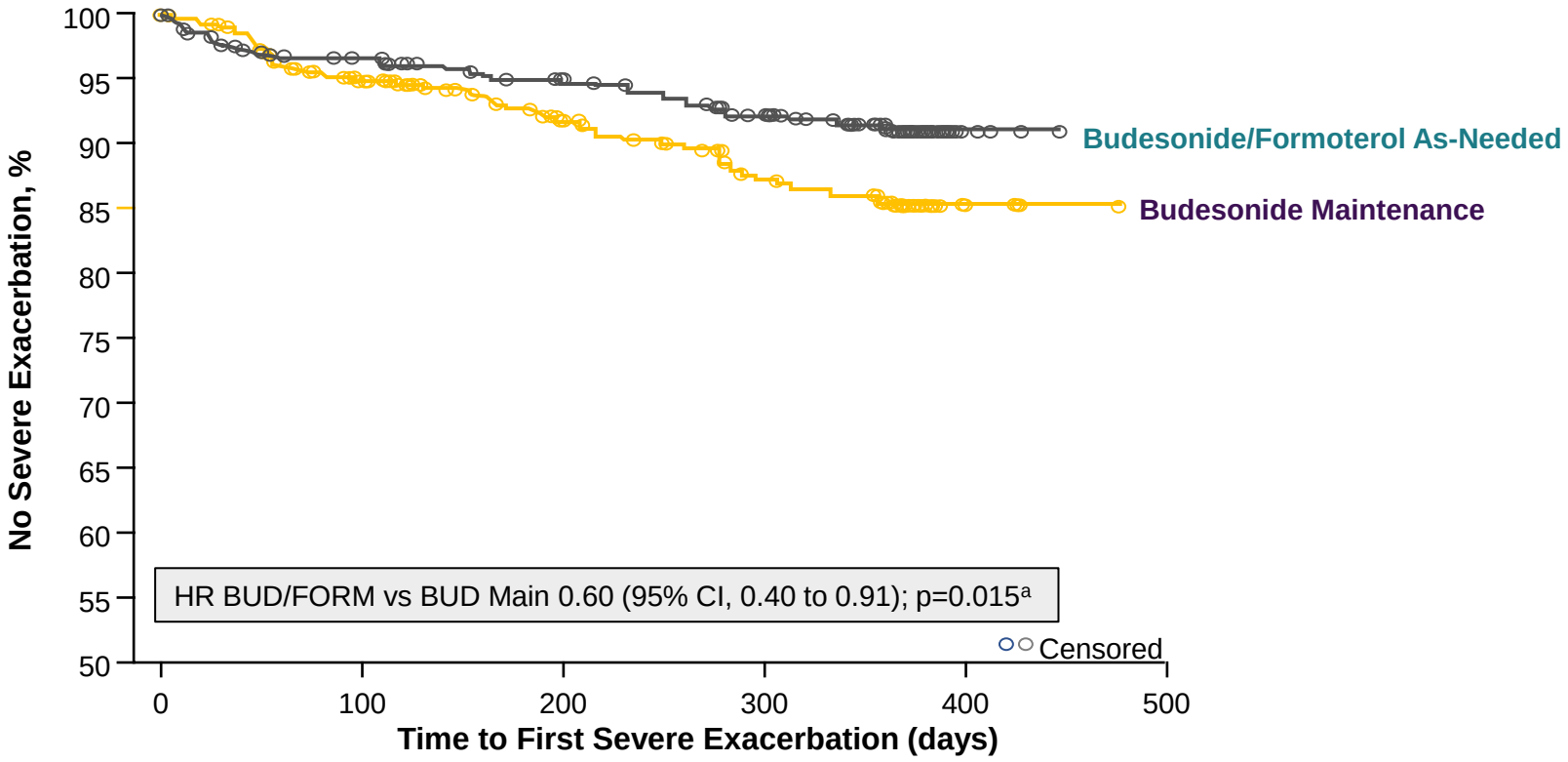
Σε προκαθορισμένη υποανάλυση δεν καταγράφηκε διαφοροποίηση στο αποτέλεσμα σχετικά με οποιαδήποτε μεταβλητή

[a]per patient per year; [b]Secondary endpoints were not adjusted for multiplicity.

RR = relative rate.

Hardy J, et al. *Lancet*. 2019. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31948-8. Accessed August 26, 2019.

Αύξηση του χρόνου έως την 1η σοβαρή παρόξυνση με Βουδεσονίδη/Φορμοτερόλη κατ' επίκληση



BUD/FORM	437	406	385	362	6	0
BUD Main	448	399	358	326	4	0

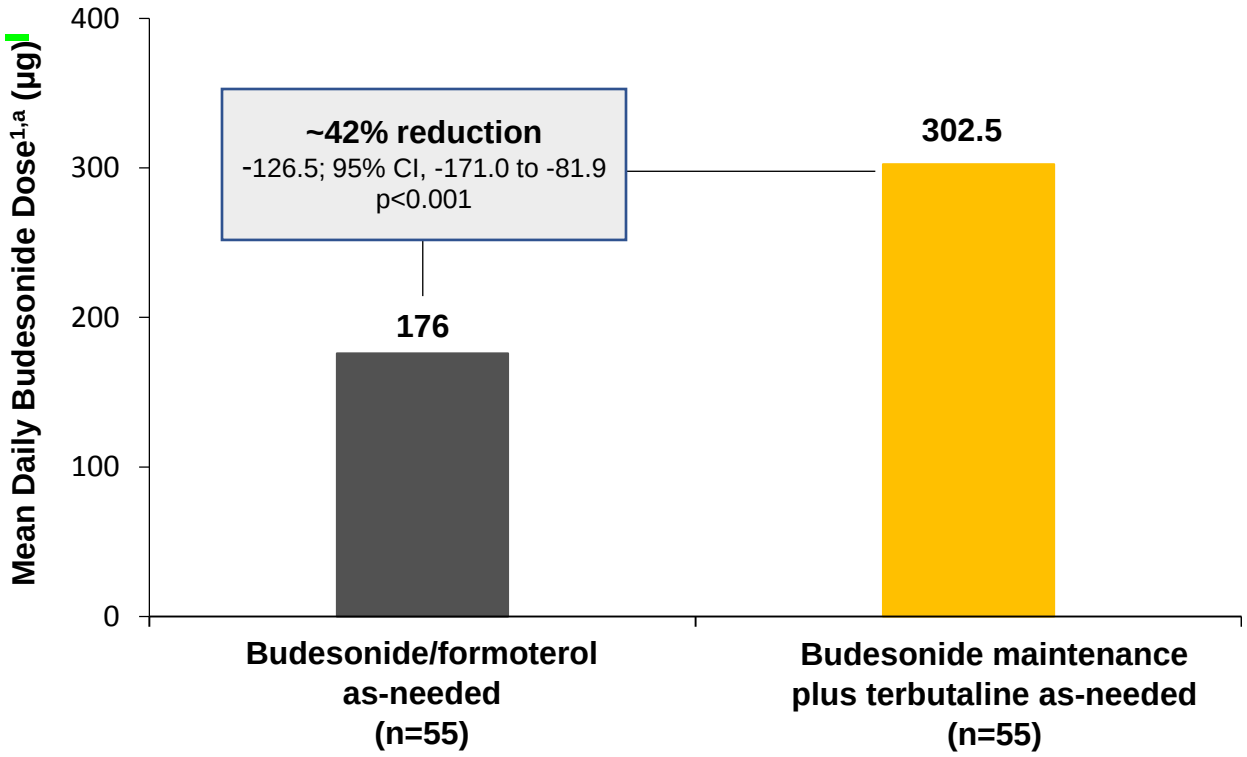
Η Βουδεσονίδη/Φορμοτερόλη κατ' επίκληση αύξησε τον χρόνο έως την 1η σοβαρή παρόξυνση, καθώς και τον χρόνο στην 1η μέτρια ή σοβαρή παρόξυνση

[a]Secondary endpoints were not adjusted for multiplicity.

BUD/FORM = budesonide-formoterol group; BUD Main = budesonide maintenance group; HR = hazard ratio.

Hardy J, et al. *Lancet*. 2019. http://dx.doi.org/ 10.1016/S0140-6736(19)31948-8. Accessed August 26, 2019.

Η Βουδεσονίδη/Φορμοτερόλη κατ' επίκληση μείωσε τις σοβαρές παροξύνσεις με ~42% λιγότερη χρήση κορτικοστεροειδών



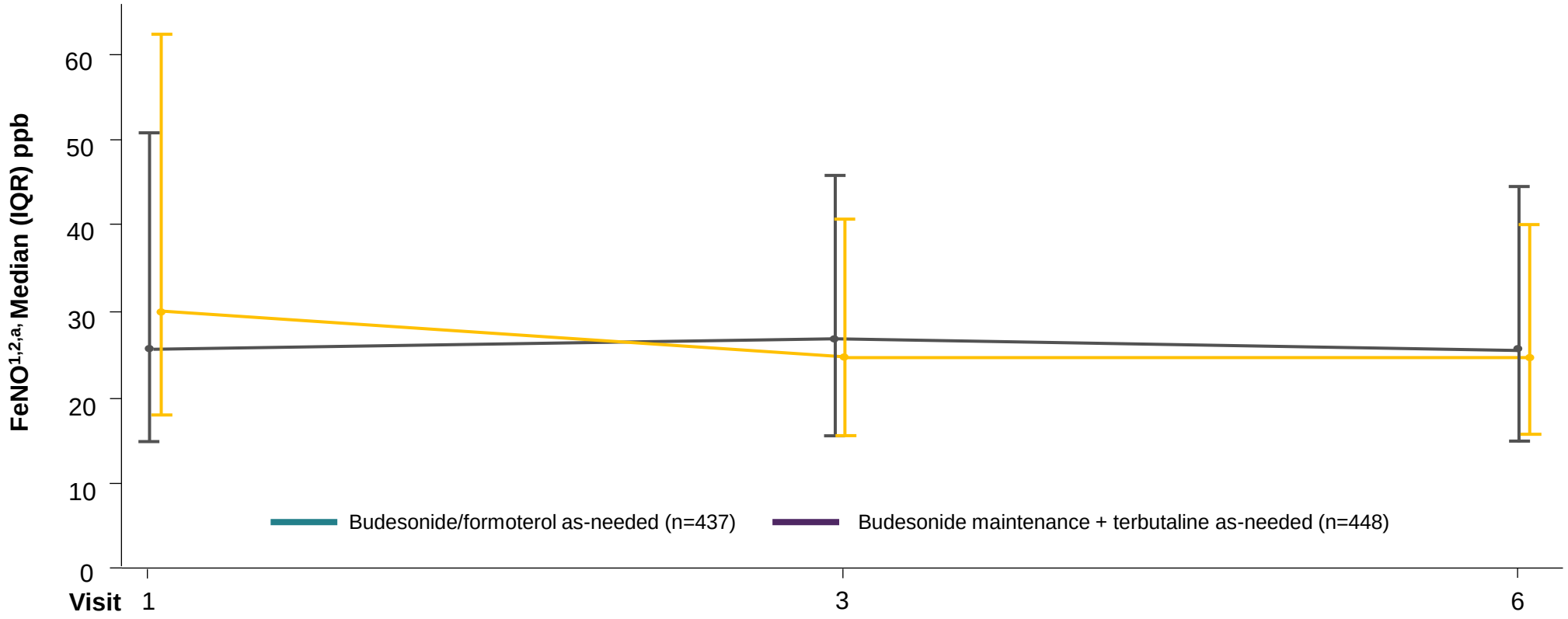
Μείωση 31% (p=0.049) του ρυθμού **σοβαρών παροξύνσεων με Βουδεσονίδη/Φορμοτερόλη κατ' επίκληση** συγκριτικά με Βουδεσονίδη θεραπεία συντήρησης+ SABA κατ' επίκληση επιτεύχθηκε **με 42% λιγότερο κορτικοστεροειδες** και σταθερότητα **έλεγχο του άσθματος**[1,b]

[a]Electronic monitoring sub-study conducted at 2 study sites (n=110). The primary analysis of this sub-study was comparison of mean budesonide dose per day by t-test; [b]Asthma Control Questionnaire-5 score was not different from budesonide maintenance across all time points (p=0.07) and differences between groups were below the minimum clinically important difference at all time points.[2]

1. Hardy J, et al. *Lancet*. 2019. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31948-8. Accessed August 26, 2019; 2. Hardy J, et al. Supplemental content. *Lancet*. 2019. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31994-4. Accessed August 26, 2019.

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων στο FeNO τον 12ο μήνα

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στο FeNO μεταξύ βουδεσονίδη/φορμοτερόλη κατ΄επίκληση (26 ppb) και βουδεσονίδη θεραπεία συντήρησης (25 ppb) τον 12ο μήνα[1,a]



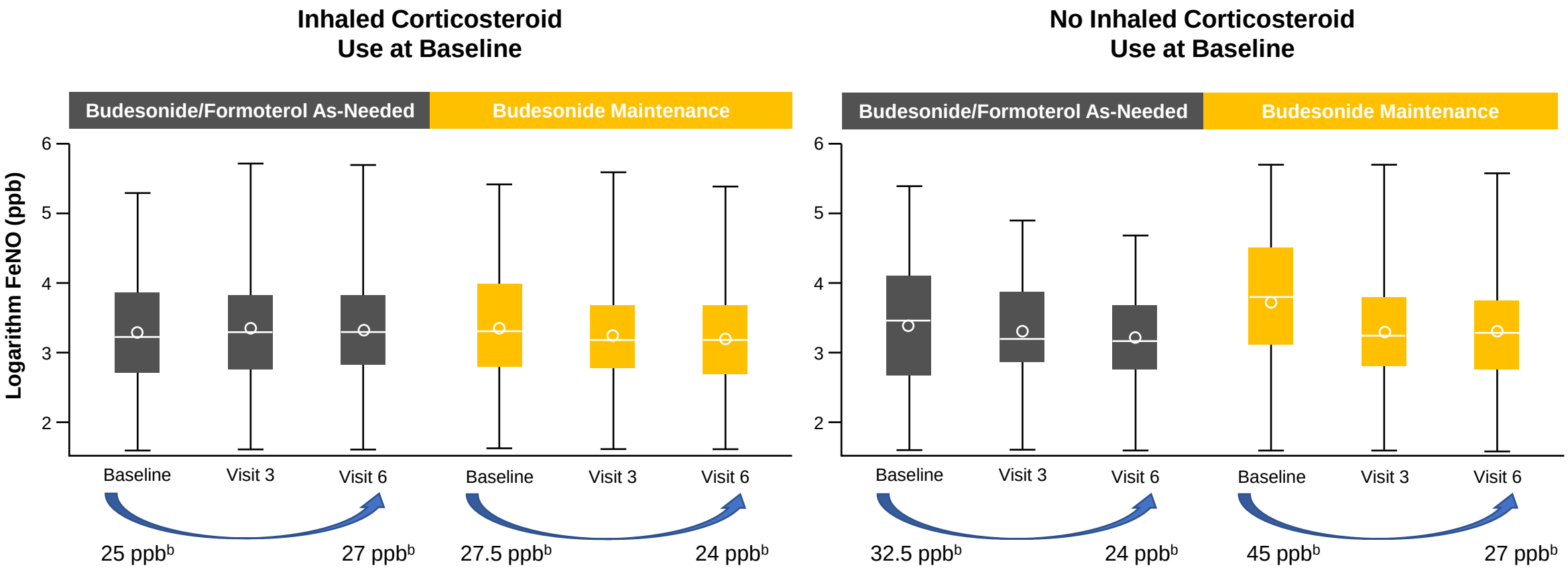
Ratio of Geometric Mean FeNO Across Time Points[1]: BUD/FORM as-needed vs. BUD maintenance, 1.13 (95% CI, 1.07-1.21), p<0.001[a]

[a]Secondary endpoints were not adjusted for multiplicity.

BUD = budesonide; FeNO = fraction of exhaled nitric oxide; FORM = formoterol; IQR = interquartile range; ppb = parts per billion.

1. Hardy J, et al. *Lancet*. 2019. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31948-8. Accessed August 26, 2019; 2. Hardy J, et al. Supplemental content. *Lancet*. 2019. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31994-4. Accessed August 26, 2019.

Αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμα της Budesonide/Formoterol As-Needed



[a]steroid naïve at baseline; [b]median FeNO

FeNO = fraction of exhaled nitric oxide; ppb = parts per billion.

Hardy J, et al. Supplemental content. *Lancet*. 2019. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31994-4. Accessed August 26, 2019.

SYGMA 1 Post Hoc Analysis: Severe Exacerbation Within 21 Days of First Day of High Reliever Use (Day 0)

	SYGMA 1 [1,2]		
Reliever inhalations and Severe Exacerbations, n (%)	Terbutaline 0.5mg As-needed (n=1225)	Budesonide/Formoterol 200/6 µg As-needed (n=1241)	Budesonide Maintenance 200 µg BID + Terbutaline 0.5 mg As-needed (n=1237)
Patients with >2 reliever inhalations on ≥ 1 day	936 (73.3)	850 (66.6)	758 (59.1)
Patients with severe exacerbations within 21 days	37 (4.0)	10 (1.2)[a,b]	11 (1.5)
Patients with >4 reliever inhalations on ≥ 1 day	526 (41.2)	303 (23.7)	311 (24.3)
Patients with severe exacerbations within 21 days	40 (7.6)	5 (1.7)[c,d]	9 (2.9)
Patients with >6 reliever inhalations on ≥ 1 day	281 (22.0)	102 (8.0)	142 (11.1)
Patients with severe exacerbations within 21 days	22 (7.8)	1 (1.0)[e]	6 (4.2)
Patients with >8 reliever inhalations on ≥ 1 day	170 (13.3)	49 (3.8)	67 (5.2)
Patients with severe exacerbations within 21 days	15 (8.8)	0 (0.0)[e]	2 (3.0)

[a]BUD/FORM as-needed vs. BUD + terbutaline as-needed: HR 1.24 (95% CI 0.53, 2.91), p=0.63; [b]BUD/FORM as-needed vs. terbutaline as-needed: HR 3.33 (95% CI 1.65, 6.69); p=0.001; [c]BUD/FORM as-needed vs. BUD + terbutaline as-needed: 1.73 (95% CI 0.58, 5.20), p=0.328; [d]BUD/FORM as-needed vs. terbutaline as-needed: HR 4.24 (95% CI 1.67, 10.75), p=0.002; [e]Hazard ratios not calculated due to low event rates in the BUD/FORM as-needed group.
BUD = budesonide; FORM = formoterol; HR = hazard ratio;

1. O'Byrne P et al. *Eur Respir J.* 2018;52(suppl 62). Abs 1680.

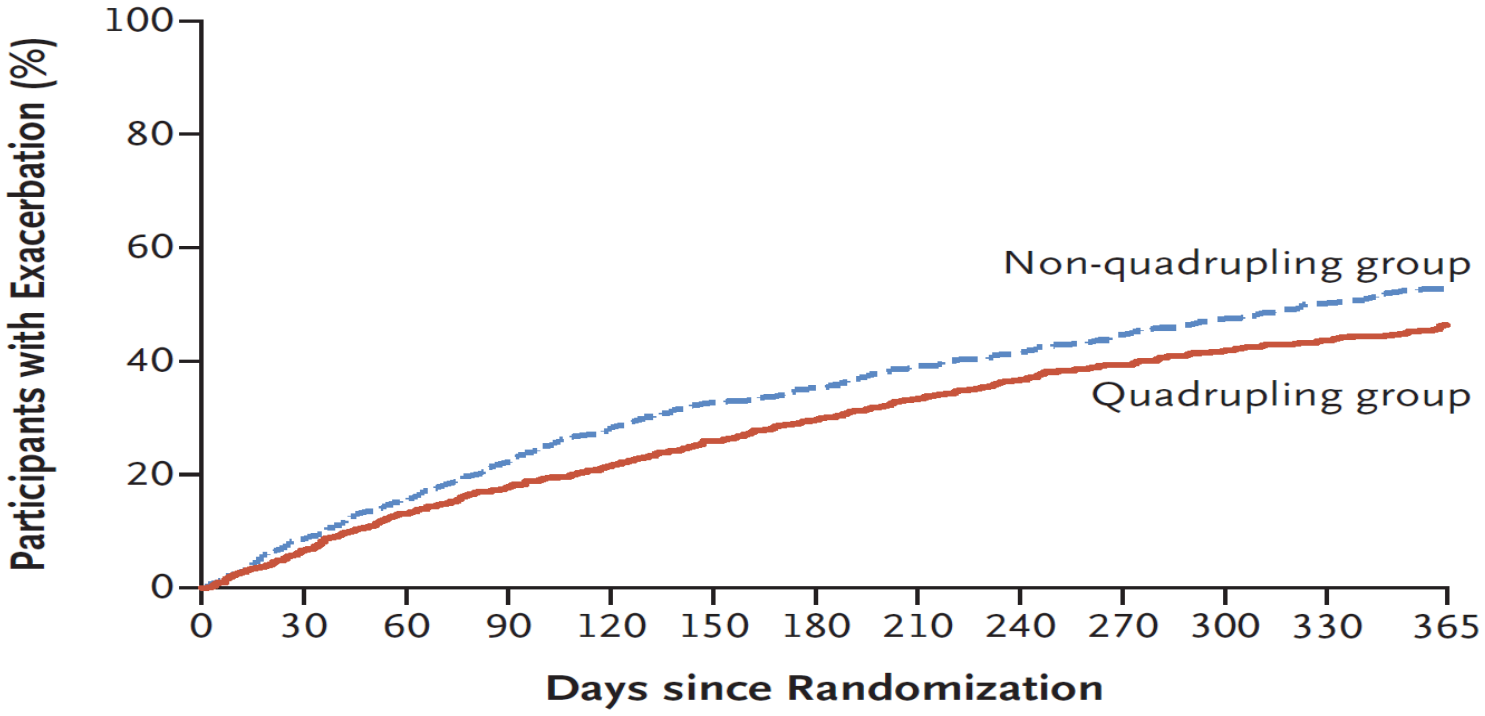
ORIGINAL ARTICLE

Quadrupling Inhaled Glucocorticoid Dose to Abort Asthma Exacerbations

- Υλικό: ασθενείς με άσθμα που ελάμβαναν ICS (με ή χωρίς επιπρόσθετη θεραπεία) και μία τουλάχιστον παρόξυνση το προηγούμενο έτος
- Διάρκεια: 12 μήνες (πλάνο αυτοδιαχείρησης με **τετραπλασιασμό της δόσης των ICS** ή όχι όταν άρχιζε να χειροτερεύει ο έλεγχος του άσθματος)
- Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: χρόνος έως την 1η σοβαρή παρόξυνση άσθματος (χρήση κορτικοστεροειδών συστηματικά ή επείγουσα επίσκεψη σε υπηρεσία υγείας)

McKeever T, et al. *NEJM* 2018; 378: 902-10.

Προσωρινός τετραπλασιασμός της δόσης των ICS όταν το άσθμα «χειροτερεύει»: λιγότερες παροξύνσεις



No. at Risk							
Non-quadrupling group	938	791	671	592	521	463	349
Quadrupling group	933	806	727	644	558	508	366

McKeever T, et al. *NEJM* 2018; 378: 902-10.

Συμπεράσματα

- Ο έλεγχος του άσθματος είναι ελλιπής στο ήπιο άσθμα
- Ο ανεπαρκής έλεγχος και η υποθεραπεία ήταν οι κύριοι λόγοι που συμβάλουν στις παροξύνσεις άσθματος και στη θνητότητα λόγω άσθματος

Στους ασθενείς με ήπιο άσθμα ο συνδυασμός βουδεσονίδη/φορμοτερόλη κατ΄ επίκληση:

- ✓ **Μείωσε** τον ρυθμό σοβαρών παροξύνσεων κατά **64%** συγκριτικά με την τερβουταλίνη κατ΄επίκληση
- ✓ **Αύξησε** τις πιθανότητες της εβδομάδας να είναι καλά ελεγχόμενη (WCAW) κατά **14%** συγκριτικά με την τερβουταλίνη κατ' επίκληση αλλά όχι συγκριτικά με τη θεραπεία συντήρησης
- ✓ Παρουσίασε **ισοδυναμία** στην εμφάνιση σοβαρών παροξύνσεων με τη **βουδεσονίδη ως θεραπεία συντήρησης**+τερβουταλίνη κατ΄ επίκληση
- ✓ Παρουσίασε συγκρίσιμο κίνδυνο για σοβαρές παροξύνσεις με **≥75% λιγότερη χρήση κορτικοστεροειδούς** συγκριτικά με τη βουδεσονίδη ως θεραπεία συντήρησης

Η Βαρύτητα και ο έλεγχος του άσθματος είναι μεν αλληλένδετα <u>ΑΛΛΑ</u> εκφράζουν διαφορετικά πράγματα

Ερωτήσεις