

## Albuterol-Budesonide Fixed-Dose Combination Rescue Inhaler for Asthma

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2022	N Engl J Med.	176,082	Tratamiento	Papi A, Chipps BE, Beasley R, Panettieri RA Jr, Israel E, Cooper M, et al.	Jun 2;386(22):2071-83

### Texto en inglés

**Background:** as asthma symptoms worsen, patients typically rely on short-acting  $\beta_2$ -agonist (SABA) rescue therapy, but SABAs do not address worsening inflammation, which leaves patients at risk for severe asthma exacerbations. The use of a fixed-dose combination of albuterol and budesonide, as compared with albuterol alone, as rescue medication might reduce the risk of severe asthma exacerbation.

**Methods:** we conducted a multinational, phase 3, double-blind, randomized, event-driven trial to evaluate the efficacy and safety of albuterol-budesonide, as compared with albuterol alone, as rescue medication in patients with uncontrolled moderate-to-severe asthma who were receiving inhaled glucocorticoid-containing maintenance therapies, which were continued throughout the trial. Adults and adolescents ( $\geq 12$  years of age) were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to one of three trial groups: a fixed-dose combination of 180  $\mu\text{g}$  of albuterol and 160  $\mu\text{g}$  of budesonide (with each dose consisting of two actuations of 90  $\mu\text{g}$  and 80  $\mu\text{g}$ , respectively [the higher-dose combination group]), a fixed-dose combination of 180  $\mu\text{g}$  of albuterol and 80  $\mu\text{g}$  of budesonide (with each dose consisting of two actuations of 90  $\mu\text{g}$  and 40  $\mu\text{g}$ , respectively [the lower-dose combination group]), or 180  $\mu\text{g}$  of albuterol (with each dose consisting of two actuations of 90  $\mu\text{g}$  [the albuterol-alone group]). Children 4 to 11 years of age were randomly assigned to only the lower-dose combination group or the albuterol-alone group. The primary efficacy end point was the first event of severe asthma exacerbation in a time-to-event analysis, which was performed in the intention-to-treat population.

**Results:** a total of 3132 patients underwent randomization, among whom 97% were 12 years of age or older. The risk of severe asthma exacerbation was significantly lower, by 26%, in the higher-dose combination group than in the albuterol-alone group (hazard ratio, 0.74; 95% confidence interval [CI], 0.62 to 0.89;  $P = 0.001$ ). The hazard ratio in the lower-dose combination group, as compared with the albuterol-alone

group, was 0.84 (95% CI, 0.71 to 1.00; P = 0.052). The incidence of adverse events was similar in the three trial groups.

**Conclusions:** the risk of severe asthma exacerbation was significantly lower with as-needed use of a fixed-dose combination of 180 µg of albuterol and 160 µg of budesonide than with as-needed use of albuterol alone among patients with uncontrolled moderate-to-severe asthma who were receiving a wide range of inhaled glucocorticoid-containing maintenance therapies. (Funded by Avillion; MANDALA ClinicalTrials.gov number, NCT03769090).

## Inhalador de rescate combinado de dosis fija de albuterol-budesonida para el asma

**Antecedentes:** cuando los síntomas del asma empeoran, los pacientes suelen recurrir al tratamiento de rescate con agonistas  $\beta_2$  de acción corta (BAAC), pero los BAAC no abordan el empeoramiento de la inflamación, lo que deja a los pacientes en riesgo de sufrir exacerbaciones graves del asma. El uso de una combinación de dosis fija de albuterol y budesonida, en comparación con el albuterol solo, como medicación de rescate podría reducir el riesgo de exacerbación grave del asma.

**Métodos:** se realizó un ensayo multinacional, de fase 3, doble ciego, aleatorizado y guiado por eventos para evaluar la eficacia y seguridad de albuterol-budesonida, en comparación con albuterol solo, como medicación de rescate en pacientes con asma no controlada de moderada a grave que recibían terapias de mantenimiento con glucocorticoides inhalados, que se continuaron durante todo el ensayo. Los adultos y adolescentes ( $\geq 12$  años de edad) fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1 a uno de los tres grupos del ensayo: una combinación de dosis fija de 180 µg de albuterol y 160 µg de budesonida (con cada dosis compuesta por dos pulsaciones de 90 µg y 80 µg, respectivamente [el grupo de combinación de dosis más alta]), una combinación de dosis fija de 180 µg de albuterol y 80 µg de budesonida (con cada dosis compuesta por dos pulsaciones de 90 µg y 40 µg, respectivamente [grupo de combinación de dosis más baja]), o 180 µg de albuterol (con cada dosis compuesta por dos pulsaciones de 90 µg [grupo de albuterol solo]). Los niños de 4 a 11 años fueron asignados aleatoriamente solo al grupo de combinación de dosis más baja o al grupo de albuterol solo. El criterio principal de valoración de la eficacia fue el primer episodio de exacerbación grave del asma en un análisis del tiempo transcurrido hasta el episodio, que se realizó en la población por intención de tratar.

**Resultados:** se aleatorizó a un total de 3132 pacientes, de los cuales el 97% tenía 12 años o más. El riesgo de exacerbación grave del asma fue significativamente inferior, en un 26%, en el grupo de la combinación de dosis más altas que en el grupo de albuterol solo (cociente de riesgos instantáneos, 0,74; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,62 a 0,89; p = 0,001). El cociente de riesgos instantáneos en el grupo de combinación de dosis más bajas, en comparación con el grupo de albuterol solo, fue

de 0,84 (IC 95%: 0,71 a 1,00;  $p = 0,052$ ). La incidencia de acontecimientos adversos fue similar en los tres grupos del ensayo.

**Conclusiones:** el riesgo de exacerbación grave del asma fue significativamente menor con el uso según necesidad de una combinación de dosis fija de 180  $\mu\text{g}$  de albuterol y 160  $\mu\text{g}$  de budesonida que con el uso según necesidad de albuterol solo entre pacientes con asma no controlada de moderada a grave que recibían una amplia gama de terapias de mantenimiento con glucocorticoides inhalados. (Financiado por Avillion; número de ClinicalTrials.gov NCT03769090).

### Comentario del autor (Álvaro Gimeno Díaz de Atauri)

Este estudio evalúa la eficacia de emplear dosis fijas de glucocorticoide inhalado (GCI) y albuterol como rescate en pacientes con mal control del asma a pesar de tratamiento en escalones 3-5 de la GEMA. En estos escalones, la GEMA 5.2 propone la posibilidad de rescates con formoterol/budesonida específicamente en pacientes que emplean este mismo tratamiento como mantenimiento, pero no contempla la posibilidad de emplear GCI asociados a un broncodilatador de acción breve (SABA). En este estudio se encuentra un menor riesgo de exacerbaciones graves en los grupos que emplean como rescate combinación GCI/SABA frente a albuterol solo. En el análisis por subgrupos según tratamiento de mantenimiento al inicio del estudio, el beneficio solo se observó en pacientes tratados con GCI a dosis bajas/broncodilatador de acción larga (LABA) o GCI a dosis medias solos, pero no en escalones superiores. No se realizó comparación directa entre los grupos con dosis más alta y más baja de GCI en los rescates. La adhesión al tratamiento de base en teoría fue buena, aunque solo se comprobó mediante diario electrónico, con el riesgo de sesgo consiguiente. Cabe preguntarse si los resultados hubieran sido los mismos si se hubiera optimizado adecuadamente el tratamiento controlador en todos los pacientes en una fase inicial del ensayo. En los pacientes en tratamiento con formoterol/budesonida sería interesante conocer cuál es el beneficio de añadir un inhalador de rescate con una combinación de GCI y broncodilatador, distinto a su inhalador de base. En el subgrupo de niños (4 a 12 años de edad) el tamaño muestral fue pequeño, no se encontró beneficio de la combinación de GCI/albuterol frente a albuterol solo en cuanto a tiempo a la primera exacerbación o en el cuestionario de calidad de vida y no se analizó la posible repercusión de una mayor dosis de GCI acumulada sobre el crecimiento en estos pacientes.