

ФЛУТИКАЗОН ФУРОАТ/ВИЛАНТЕРОЛ: ДОКАЗАНА ЕФЕКТИВНОСТ В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

В. Пенчева

КПВБ - Белодробно отделение
УМБАЛ „Александровска“
Медицински Университет - София

Резюме

Комбинацията Флутиказон фуроат (ФФ) и Вилантерол е показана за лечение на пациенти с ХОББ и висок риск от екзацербации. До момента съществуват данни от множество рандомизирани клинични проучвания, които демонстрират ефикасността, безопасността и сигурността от тяхното приложение. Те обаче са проведени с пациенти, строго подбрани според различни включващи и изключващи критерии. За разлика от тях, проучването Салфорд Ланг Стъди има за цел да оцени ефективността и безопасността на ФФ/Вилантерол приложени инхалаторно еднократно дневно спрямо провежданата стандартна поддържаща терапия в обширни реални популации от пациенти с ХОББ, оставени в условията на обичайните медицински грижи. Изпитването доказва, че лечението с тази комбинация е по-ефективно по отношение честотата на умерените и тежки екзацербации спрямо стандартното лечение, предписвано на пациентите с ХОББ. Същевременно ФФ/Вилантерол не се свързват със значително по-висок риск от сериозни нежелани събития.

Ключови думи: Флутиказон фуроат/Вилантерол, хронична обструктивна белодробна болест, Салфорд Ланг Стъди, инхалаторен кортикостероид, бета-две агонист

FLUTICASONE FUROATE/VILANTEROL: PROVEN EFFICACY IN CLINICAL PRACTICE

V. Pencheva

Department of Propedeutic of Internal Diseases – Pulmonary unit
University Hospital Aleksandrovska
Medical University – Sofia

Abstract

Combination of Fluticasone furoate (FF) and Vilanterol is indicated for treatment of patients with COPD at high risk of exacerbation. So far there is evidence from multiple randomized clinical trials that demonstrates the efficacy, safety and security of their application. However, they are performed with subjects, strictly selected according to various inclusion and exclusion criteria. Unlike them, Salford Lung Study is designed to evaluate the efficacy and safety of FF/Vilanterol administered by inhalation once daily versus standard supportive therapy in extensive real patient populations with COPD, placed in a standard of care setting. The study demonstrated that treatment with this combination is more effective regarding the incidence of moderate and severe exacerbations versus standard of care, administered to patients with COPD. Meanwhile, FF/Vilanterol were not associated with a significantly higher risk of serious adverse events.

Keywords: Fluticasone furoate/Vilanterol, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Salford Lung Study, inhaled corticosteroid, beta-2 agonist

Комбинацията инхалаторен кортикостероид (ИКС) и дългодействащ β 2-агонист (ДДБА) атакува двата основни патофизиологични механизма на хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) – бронхоконстрикция и възпаление (5, 12, 15, 21). Флутиказон фууроат (ФФ) и Вилантерол са показани за лечение на пациенти с ХОББ и висок риск от екзацербации (7, 13). Продължителната двайсет и четири часова активност на двата медикамента позволява тяхното еднократно дневно приложение в общо инхалаторно устройство (14, 21, 24). До момента съществуват данни от множество рандомизирани клинични проучвания, които демонстрират ефикасността, безопасността и сигурността при приложение на тази комбинация при ХОББ (1, 3, 6, 17, 18, 19, 21, 22). Подбора на пациентите, участващи в тези изпитвания обаче е строг поради използването на голям брой включващи и изключващи критерии. Участниците са стриктно проследявани и контролирани, поради което резултатите са с ограничено приложение в ежедневната клинична практика (14). За да се избегне това, в последните години тенденцията е да се провеждат проучвания, които включват по-широк кръг от пациенти, поставени в среда, максимално близка до реалната (2, 4, 20).

Проучването Салфорд Ланг Стъди има за цел да оцени ефективността и безопасността на инхалаторната комбинация ФФ/Вилантерол приложена еднократно дневно спрямо провежданата стандартна поддържаща терапия в обширни реални популации от пациенти с ХОББ, оставени в условията на обичайните медицински грижи. Изпитването е проведено на територията на Салфорд, Великобритания. В този район населението се обслужва основно от една болница с въведена система за електронни здравни записи, свързваща първичната и вторична медицинска помощ (11). Това позволява дискретно наблюдение на пациентите по отношение ефикасността и безопасността на лечението с ФФ/Вилантерол по време на прилагането на редовни медицински грижи. Проучването започва още в периода, когато комбинацията ФФ/Вилантерол не е регистрирана официално във Великобритания.

За периода 13.03.2012 – 23.10.2014 в проучването са включени пациенти на възраст ≥ 40 години с доказана от общопрактикуващите лекари диагноза ХОББ. Всички те са били с една или повече екзацербации в последните 3 години. Пациентите са на редовна поддържаща инхалаторна терапия с един или повече дългодействащи бронходилататори – ДДБА и/или антихолинергичен препарат (ДДАХ), ИКС самостоятелно или в комбинация с ДДБА и/или ДДАХ. Няма ограничения по отношение историята на тютюнопушене или спирометричните показатели. Сред малкото изключващи критерии са екзацербация през изминалите 2 седмици и продължителната употреба на перорални глюкокортикоиди. Пациентите са подбрани от практиките на специалисти от първичната медицинска помощ, които полгат за тях обичайни ежедневни грижи.

The combination of inhaled corticosteroid (ICS) and long-acting β 2-agonist (LABA) attacks the two major pathophysiological mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - bronchoconstriction and inflammation (5, 12, 15, 21). Fluticasone furoate (FF) and Vilanterol are indicated for treatment of patients with COPD at high risk of exacerbation (7, 13). Continuous twenty-four-hour activity of both drugs allows their once-daily administration in a common inhaler device (14, 21, 24). There is evidence so far from multiple randomized clinical trials that demonstrates the efficacy, safety and security in administration of this combination in COPD (1, 3, 6, 17, 18, 19, 21, 22). However, selection of subjects participating in these trials is strict, because of the application of a large number of inclusion and exclusion criteria. Participants were strictly monitored and controlled and therefore the results had a limited application in daily clinical practice (14). To avoid this, in recent years there was a trend to conduct studies that include a wider range of subjects placed in setting as close to the real one (2, 4, 20).

Salford Lung Study was designed to evaluate the efficacy and safety of inhaled combination of FF/Vilanterol administered once daily versus standard supportive therapy in large real patient populations with COPD, placed in a standard of care setting. The Study was conducted on the territory of Salford, UK. In this region, the population is serviced mainly by one hospital that has an implemented system of electronic health records, connecting primary and secondary medical care units (11). This enables discreet surveillance of patients regarding the efficacy and safety of treatment with FF/Vilanterol during the regular medical care. The study began prior to the official registration of FF/Vilanterol combination in the UK.

For the period of March 13th, 2012 to October 23rd, 2014, the study included subjects aged ≥ 40 years with confirmed by general practitioners diagnosis of COPD. They all experienced one or more exacerbations in the past 3 years. Patients were on regular supportive inhalation therapy with one or more long-acting bronchodilators – LABA and/or long-acting anticholinergic agent (LAMA), ICS alone or in combination with LABA and/or LAMA. There are no restrictions regarding the history of smoking or spirometric indicators. Among the few exclusion criteria were exacerbation in the past two weeks and continued use of oral glucocorticoids. Subjects were selected from healthcare professionals in primary care practices, who provide routine daily care.

Проведеното проучване е 12-месечно, проспективно, отворено, паралелно-групово, рандомизирано. То е проведено в 75 общи практики в Салфорд и Южен Манчестър, Великобритания. Участниците са разпределени в две терапевтични рамена в съотношение 1:1. Едната група пациенти получават комбинирана терапия със 100µg ФФ и 25µg Вилантерол (Relvar в Европа или Breo в САЩ, GlaxoSmithKline) приложени еднократно дневно като сух прах с помощта на инхалатор Ellipta (GlaxoSmithKline). Втората група продължава стандартното си лечение, назначено от общопрактикуващия лекар (ОПЛ). Пациентите, попаднали в групата ФФ/Вилантерол, които преди рандомизация са лекувани с тройна комбинация ИКС+ДДБА+ДДАХ, са получили възможност да продължат приема на ДДАХ в допълнение към изпитвания медикамент. Персоналът по проучването е провел обучение на пациентите във всяка терапевтична група в прилагането на правилни инхалационни техники и дозирование на медикаментите. Събрани са анамнестични данни относно продължителността на заболяването, статуса на тютюнопушене и съпътстващите заболявания. Извършена е изходна оценка на симптомите на ХОББ с помощта на теста за оценка на ХОББ (CAT-тест), както и на качеството на живот с помощта на европейския въпросник за оценка качеството на живот (EQ-5D) (10, 16). Спирометричните показатели са измерени съгласно международните стандарти, като тежестта на ХОББ е определена в зависимост от форсирания експираторен обем за 1 секунда (ФЕО1).

Ако на 3-тия, 6-тия и 9-тия месец от началото на проучването пациентите не са посетили кабинета на ОПЛ през предходните 8 седмици, с тях е установена връзка по телефона от член на изследователския екип. Целта е да се оценят евентуалните сериозни нежелани събития или несериозни странични лекарствени реакции. На 12-ия месец изследователския екип се е срещнал с пациентите, за да извърши окончателна оценка на резултата от лечението. Така по-голямата част от пациентите са имали контакт с персонала по изпитването само при набирането им в проучването, по време на посещението за включване и на 12-ия месец след началото на лечението.

За да се запази реалният характер на изпитването за пациентите са полагани грижи, максимално близки до тези оказвани в ежедневната клинична практика. Основните изследователи в изпитването са били ОПЛ, които са имали възможност да изберат подходящата терапия спрямо клиничния си опит, а лекарствените продукти са отпуснати от районните аптеки по обичайния начин. Пациентите от групата на ФФ/Вилантерол са имали право да преминат към обичайната си терапия, докато обратното – преминаване от стандартно лечение на ФФ/Вилантерол, не е било възможно.

Първичната цел на проучването е да се оцени средната годишна честота на умерените и тежките екзацербации, определени като влошаване на респираторните симптоми

This was a 12-month, prospective, open-label, parallel-group, randomized study. It was conducted in 75 general practices in Salford and South Manchester, UK. Subjects were assigned into two treatment arms in a ratio of 1:1. The first treatment arm received combination therapy of 100µg of FF and 25µg of Vilanterol (Relvar in Europe or Breo in the US, GlaxoSmithKline) administered once daily as a dry powder using an inhaler Ellipta (GlaxoSmithKline). The second arm stayed on its standard treatment administered by general practitioners (GPs). Patients in the FF/Vilanterol arm that before randomization were treated with triple combination ICS+LABA+LAMA were given the opportunity to continue the intake of LAMA in addition to the study drug. The Study staff carried out training of patients in each treatment arm regarding the application of correct inhalation technique and dosage of drugs. Data from past medical history were collected concerning disease duration, smoking status and comorbidity. Baseline assessment of COPD symptoms using the COPD evaluation test (CAT-assay) was performed, as well as the quality of life assessment using the European quality of life questionnaire (EQ-5D) (10, 16). Spirometric parameters were measured in accordance with international standards, and the burden of COPD was defined depending on the forced expiratory volume in 1 second (FEV1).

If on 3rd, 6th and 9th month since the study, initiation subjects did not visit the office of GPs within the past eight weeks, they were contacted by phone by a member of the study team. The aim is to assess the potential serious adverse events or not serious side effects. At month 12 the Study team met subjects to perform a final assessment of treatment outcomes. So therefore, the majority of subjects had contact with Study staff only during their Study recruitment, during the enrollment visit and at month 12 after treatment initiation.

In order to keep the real nature of the Study, patients received cares, as close as possible to those provided in daily clinical practice. The main investigators in the Study were GPs who had the opportunity to choose the appropriate therapy according their clinical experience, and medicinal products were received from regional pharmacies in the usual way. Patients in the FF/Vilanterol arm were allowed to switch to usual therapy, while the opposite – switching from standard treatment to FF/Vilanterol was not possible.

The primary endpoint of the study was to evaluate the average annual incidence of moderate and severe exacerbations, defined as worsening of respiratory symptoms requiring treat-

изискващо лечение с антибиотик или системен глюкокортикоид (или и двете), водещи до хоспитализация, планирани или непланирани болнични визити. Първичната крайна цел е оценявана в субгрупа от пациенти, които са рандомизирани на терапия с ФФ/Вилантерол или стандартно лечение и са имали една или повече екзацербации в предходната година. Всички вторични резултати от лечението са анализирани в цялата популация изпитвани пациенти (т.е. всички, преминали рандомизация и получили предписание за изпитваното лекарство). Оценено е времето до поява на първа екзацербация, както и годишната честота на консултациите с първична и вторична медицинска помощ. Анализирани са резултатите от САТ-теста и EQ-5D. Данните по проучването, с изключение на екзацербациите, промяната на изпитваното лекарство, оценката по САТ, въпросника EQ-5D и демографските характеристики, са събирани в реално време с помощта на интегрирани електронни здравни записи от първичната и вторична медицинска помощ (9, 11). Цялата събрана информация по отношение първичния резултат от лечението е преминала през независимата оценка от изследователския екип (ОПЛ, медицинска сестра и лекар-изследовател).

Резултатите за безопасност включват анализ на пневмониите, възникнали като усложнение от провежданото лечение, оценка на честотата и вида на настъпилите сериозни нежелани събития и лекарствени реакции. Мониторингът на безопасността е извършен посредством непрекъснато проследяване в реално време на пациентските електронни записи с помощта на свързаната система за управление на базата данни, както и чрез контакт по телефона на всеки 3 месеца (освен ако не е имало друг контакт). В случай на смърт причината не е обсъждана, но събитието е включено към всички фатални случаи.

ment with antibiotics or systemic glucocorticoid (or both), leading to hospitalization, planned or unplanned hospital visits. The primary endpoint was assessed in a subgroup of patients who were randomized to treatment with FF/Vilanterol or standard of care and experienced one or more exacerbations during the previous year. All secondary treatment results were analyzed in ITT-population (i.e. all randomized subjects who received a prescription for the Study drug). Time to onset of the first exacerbation was assessed, as well as annual rate of consultations with primary and secondary medical care. CAT-test and EQ-5D results were analyzed. The Study data, except for the exacerbations, the change of the study drug, CAT assessment, EQ-5D questionnaire and demographic features were collected in real-time, using the integrated electronic health records from primary and secondary care units (9, 11). All the collected data regarding the primary outcome of the treatment underwent independent assessment by the study team (GP, nurse and physician-investigator).

Safety results included an analysis of pneumonia occurring as a complication of therapy, evaluation of incidence and type of serious adverse events and reactions occurred. Safety monitoring was carried out through continuous real-time follow up of patients' electronic records, using the associated database management system, as well as through phone calls every 3 months (unless there was no other contact). In case of death, the cause was not discussed, but the event was added to all deaths.

Табл. 1. Демографска характеристика на участниците при включване в проучването (25).

Характеристика	Обща популация в изпитването (N = 2 799)	Стандартно лечение (N = 1 403)	Флутиказон фууроат/вилантерол (N = 1 396)	Популация за първичен анализ на ефективността (N = 2 269)
Възраст – години ± стандартно отклонение	67±10	67±10	67±10	67±10
Женски пол - бр. (%)	1 369 (49)	671 (48)	698 (50)	1 122 (49)
Индекс на телесната маса ± стандартно отклонение	28±6	28±6	28±7	28±6
Настоящи пушачи - бр. (%)	1 289 (46)	666 (47)	623 (45)	1 046 (46)
Постбронходилаторен FE01 - литри	1.62±0.64	1.62±0.65	1.62±0.64	1.59±0.64
Брой екзацербации през последните 12 месеца преди рандомизация ± стандартно отклонение	2.01±1.99	2.04±2.08	1.98±1.90	2.48±1.93
Съпътстващи заболявания - бр. (%)				
Всякакви	2 145 (77)	1 076 (77)	1 069 (77)	1 758 (77)
Сърдечни заболявания	720 (26)	367 (26)	353 (25)	588 (26)
Съдови заболявания	1 363 (49)	675 (48)	688 (49)	1 095 (48)
Астма	609 (22)	293 (21)	316 (23)	512 (23)
Диабет	438 (16)	208 (15)	230 (16)	353 (16)

Table 1. Demographic features of subjects at enrollment (25).

Feature	Overall population in the Study (N = 2 799)	Standard of care (N = 1 403)	Fluticasone furoate / vilanterol (N = 1 396)	Primary efficacy analysis set (N = 2 269)
Age – years ± Standard deviation	67±10	67±10	67±10	67±10
N. of females (%)	1 369 (49)	671 (48)	698 (50)	1 122 (49)
BMI ± standard deviation	28±6	28±6	28±7	28±6
N. of current smokers (%)	1 289 (46)	666 (47)	623 (45)	1 046 (46)
Post bronchodilator FEV1 – litters	1.62±0.64	1.62±0.65	1.62±0.64	1.59±0.64
Number of exacerbations during the last 12 months prior to randomization ± Standard deviation	2.01±1.99	2.04±2.08	1.98±1.90	2.48±1.93
Number of comorbidities (%)				
All	2 145 (77)	1 076 (77)	1 069 (77)	1 758 (77)
Heart diseases	720 (26)	367 (26)	353 (25)	588 (26)
Vascular diseases	1 363 (49)	675 (48)	688 (49)	1 095 (48)
Asthma	609 (22)	293 (21)	316 (23)	512 (23)
Diabetes	438 (16)	208 (15)	230 (16)	353 (16)

От 3 161 скринирани пациенти с ХОББ, 2 802 са преминали рандомизация. Трима от пациентите в групата на ФФ/Вилантерол никога не са приели изпитваното лекарство, така че общата популация в проучването се състои от 2 799 пациента. От тях 2 269 (81%) са имали една или повече умерени или тежки екзацербации в предходната година преди изпитването, като те са включени в популацията от пациенти за първичен анализ на ефективността (таблица 1). Проучването са завършили 1 291 пациенти в групата на ФФ/Вилантерол и 1 309 в групата на стандартно лечение. От популацията за анализ на ефективността като първична крайна точка са проучени 1051 пациента в групата на ФФ/Вилантерол и 1056 в групата на стандартно лечение.

276 пациента (12%) в групата за първичен анализ на ефективността са приемали ДДБА, ДДАХ или и двете (35 пациента) в момента на рандомизация. Общо 762 пациента (34%) са лекувани с ИКС в комбинация с ДДБА или ЛАМА, или като монотерапия при 119 от пациентите. Общо 1 231 пациента (54%) са приемали комбинирана тройна терапия с ИКС, ДДБА и ДДАХ.

Като цяло, 47% от пациентите са съобщили за появата на две или повече умерени екзацербации на ХОББ през годината преди да се включат в изпитването, а 7% са съобщили за една или повече тежки екзацербации. Общо 22% от пациентите са имали документирана диагноза за астма. Повече от три четвърти от пациентите (77%) са имали съпътстващи заболявания (таблица 1).

В групата на ФФ/Вилантерол 342 пациента (24%) са променили медикаментозния си режим - 302 (22%) са се върнали към старото си лечение, като 54 (4%) от тях са посочили като причина нуждата от по-добър контрол на болестта. В групата на стандартно лечение 160 пациента (11%) са променили медикаментоз-

From 3 161 screened patients with COPD, 2 802 were randomized. Three subjects in the FF/Vilanterol arm never received study drug, so the total study population consisted of 2 799 patients. 2 269 (81%) of them experienced one or more moderate or severe exacerbations in the year prior to the Study, and they were included in the primary efficacy analysis (table 1). 1 291 patients completed the study in the FF/Vilanterol arm and 1 309 in the standard of care arm. From the efficacy analysis set as primary endpoint, 1 051 patients were studied in the FF/Vilanterol arm and 1 056 in the standard of care arm.

276 patients (12%) in the primary efficacy analysis set received LABA, LAMA or both (35 patients) at randomization. A total of 762 patients (34%) were treated with ICS in combination with LABA or LAMA, or as monotherapy in 119 patients. A total of 1231 patients (54%) received combination triple therapy with ICS, LABA and LAMA.

Generally, 47% of subjects reported occurrence of two or more moderate exacerbations of COPD during the year prior to enrollment in the Study, and 7% reported one or more severe exacerbations. A total of 22% of subjects had a documented diagnosis of asthma. More than three-quarters of patients (77%) had comorbidities (table 1).

In the FF/Vilanterol arm, 342 patients (24%) changed their drug regimen - 302 (22%) returned to their previous treatment, with 54 (4%) of them stating as a reason the need for better disease control. In the standard of care arm, 160 patients (11%) changed their drug regimen, and 114 (8%) felt the need for better control.

ния си режим, като 114 (8%) са изпитвали нужда от по-добър контрол.

В популацията за първичен анализ на ефективността честотата на умерените и тежки екзацербации е 1.74 годишно в групата на ФФ/Вилантерол спрямо 1.90 екзацербации годишно в групата на стандартно лечение. Това показва 8.4% (95% доверителен интервал (CI), от 1.1 до 15.2) по-ниска честота в групата на ФФ/Вилантерол ($p=0.02$). Този резултат се потвърждава и в цялата популация на проучването, при която честотата на умерените и тежките екзацербации е 1.50 годишно в групата на ФФ/Вилантерол в сравнение с 1.64 екзацербации годишно в групата на стандартно лечение – с 8.4% (95% CI 1.4-14.9) по-ниска в групата на ФФ/Вилантерол ($p=0.02$). При пациенти с ХОББ 1 степен (ФЕО1 \geq 80%) или 2 степен по GOLD (ФЕО1 \geq 50% и <80%) честотата на екзацербациите е 1.50 годишно в групата на ФФ/Вилантерол в сравнение с 1.71 екзацербации годишно в групата на стандартно лечение. Това показва 12.1% (95% CI 1.0-21.9) по-ниска честота на екзацербациите в групата на ФФ/Вилантерол.

Табл. 2. Редукция на риска от умерени и тежки екзацербации при сравнение на ФФ/Вилантерол и стандартна терапия в зависимост от терапията преди рандомизацията (25).

Подгрупа	Процентна промяна (95% CI)
ЛАБА, ЛАМА или ЛАБА+ЛАМА	-11.6 (-31.2 до -13.6)
ИКС, ИКС+ЛАБА или ИКС+ЛАМА	-15.7 (-26.3 до -3.4)
ИКС+ЛАБА+ЛАМА	-3.6 (-12.8 до -6.5)

В таблица 2 е представена процентната промяна в честотата на умерените и тежките екзацербации между групите в популацията за първичен анализ на ефективността, които са стратифицирани в подгрупи в зависимост от лечението преди рандомизация (терапията преди включване в проучването не се отличава статистически в двете групи, $p=0.29$). Пациентите лекувани с ИКС и ДДБА преди рандомизацията и преминали на терапия с ФФ/Вилантерол са с 8% по-ниска честота на екзацербациите спрямо тези, останали на стандартната си терапия. Първичният анализ показва, че съществува статистическа разлика между ефективността на терапията на пациентите, които преди рандомизация и в хода на проучването са лекувани с ИКС и ЛАБА спрямо останалите. Честотата на екзацербациите в групата на ФФ/Вилантерол е с 8.0% (95% CI 0.11-15.4) по-ниска спрямо тези на стандартна терапия ($p=0.047$). В групата от 927 пациента на терапия с ФФ/Вилантерол екзацербациите са 1.87 годишно спрямо 2.03 в групата от 908 пациента на стандартно лечение. Не се наблюдава съществена разлика във времето до първата умерена или тежка екзацербация в двете терапевтични рамена (относителния риск с ФФ/Вилантерол спрямо стандартното лечение е 0.93; 95% CI 0.85-1.02). Не се отличава статистически честотата на тежките екзацербации между групата на ФФ/Вилантерол и тази на стандартно лечение (съответно 0.09 и

In primary efficacy analysis set, the incidence of moderate and severe exacerbations was 1.74 per year in the FF/Vilanterol arm versus 1.90 exacerbations per year in the standard of care arm. This indicates 8.4% (95% confidence interval (CI), 1.1 to 15.2) lower incidence in the FF/Vilanterol arm ($p=0.02$). This result was confirmed in the overall study population, where the incidence of moderate and severe exacerbations was 1.50 per year in the FF/Vilanterol arm versus 1.64 exacerbations per year in the standard of care arm – 8.4% (95% CI 1.4-14.9) lower in the FF/Vilanterol arm ($p=0.02$). In patients with Stage 1 COPD (FEV1 \geq 80%) or Stage 2 GOLD (FEV1 \geq 50% and <80%) the incidence of exacerbations was 1.50 per year in the FF/Vilanterol arm versus 1.71 exacerbations per year in the standard of care arm. It showed 12.1% (95% CI 1.0-21.9) lower incidence of exacerbations in the FF/Vilanterol arm.

Table 2. Reduction in the risk of moderate and severe exacerbations comparing FF/Vilanterol versus standard of care, depending on the therapy before randomization (25).

Subgroup	Percentage change (95% CI)
LABA, LAMA or LABA+LAMA	-11.6 (-31.2 to -13.6)
ICS, ICS+LABA or ICS+LAMA	-15.7 (-26.3 to -3.4)
ICS+LABA+LAMA	-3.6 (-12.8 to -6.5)

Table 2 demonstrates the percentage change in incidence of moderate and severe exacerbations between arms in the primary efficacy analysis set, which are stratified into sub-groups depending on the treatment prior to randomization (treatment prior to enrollment in the Study did not differ statistically in the two arms, $p=0.29$). Subjects treated with ICS and LABA before randomization, who switched to FF/Vilanterol therapy, experienced 8% lower incidence of exacerbations versus those who remained on their standard therapy. Primary analysis demonstrated that there is a statistical difference between the treatment efficacy in subjects who prior to randomization and during the Study were treated with ICS and LABA versus others. The incidence of exacerbations in the FF/Vilanterol arm was 8.0% (95% CI 0.11-15.4) lower compared to those receiving standard of care ($p=0.047$). In the arm of 927 patients treated with FF/Vilanterol, exacerbations were 1.87 per year versus 2.03 in the arm of 908 patients receiving standard of care. No significant difference was observed in time to first moderate or severe exacerbation in both treatment arms (risk ratio of FF/Vilanterol versus standard of care was 0.93; 95% CI 0.85-1.02). There was no statistical difference of incidence of severe exacerbations between the FF/Vilanterol arm and the standard of care arm (0.09 and 0.08 exacerbations per year, respectively), and the incidence in FF/Vilanterol arm is 9.7% higher (95% CI -16.9-44.7; $p=0.52$).

0.08 екзацербации годишно), като честотата с ФФ/Вилантерол е по-висока с 9.7% (95% CI -16.9-44.7; p=0.52). Не се различава съществено и времето до поява на първата тежка екзацербация в двете групи (относителен риск 1.27; 95% CI 0.98-1.66; p=0.08).

Не се наблюдава съществена разлика между групата на ФФ/Вилантерол и тази на стандартно лечение по отношение годишната честота на консултациите с първична медицинска помощ свързани с ХОББ, като честотата е с 1.7% (95% CI, -5.1-8.0) по-ниска в групата на ФФ/Вилантерол. Годишната честота на всички консултации с първична помощ е малко по-висока (12.3%; 95% CI 5.4-19.6) в групата на ФФ/Вилантерол спрямо групата на стандартно лечение. Не се наблюдават значителни разлики в честотата на консултациите с вторична медицинска помощ.

В анализ, базиран на общата популация в изпитването, при 596 от 1 317 пациента (45%) в групата на ФФ/Вилантерол се наблюдава понижение в резултата от САТ теста с 2 или повече точки (което сочи подобрене в здравния статус свързан с ХОББ) в сравнение с 481 от 1 325 пациента (36%) в групата на стандартно лечение (съотношението на шансовете е в полза на ФФ/Вилантерол – 1.51; 95% CI 1.28-1.77; p<0.001). Не се наблюдава съществена разлика между групите по отношение промяната във въпросника EQ-5D спрямо изходното ниво. Резултатите в популацията за първичен анализ са сходни с тези, базирани на общата популация в изпитването.

Табл. 3. Сериозни нежелани събития от специален интерес в хода на лечението в общата популация на изпитването (25).

Събитие	Стандартно лечение (N = 1 403)	Флутиказон фуоат/вилантерол (N = 1 396)
Сърдечносъдово събитие		
Всякакво събитие	107 (8%)	108 (8%)
Сърдечна аритмия	54 (4%)	52 (4%)
Сърдечна недостатъчност	28 (2%)	28 (2%)
Сърдечна исхемия	33 (2%)	34 (2%)
Хипертония	1 (<1%)	0
Инсулт	25 (2%)	21 (2%)
Пневмония	83 (6%)	94 (7%)
Инфекция на долните дихателни пътища, изключваща пневмония	58 (4%)	64 (5%)
Намалена костна минерална плътност и свързана с това фрактура	45 (3%)	45 (3%)
Ефекти върху нивото на глюкоза	16 (1%)	23 (2%)
Свръхчувствителност	10 (1%)	10 (1%)
Ефекти върху нивото на калий	2 (<1%)	2 (<1%)
Заболяване на очите, свързано с глюкокортикоидите	2 (<1%)	2 (<1%)
Локални ефекти на глюкокортикоидите	1 (<1%)	0

There was no significant difference found in the time to onset of the first severe exacerbation in both treatment arms (risk ratio 1.27; 95% CI 0.98-1.66; p=0.08).

There was no significant difference found between FF/Vilanterol arm and the standard of care arm, regarding the annual incidence of consultations with primary care, associated with COPD, as the incidence was 1.7% (95% CI, -5.1-8.0) lower in the FF/Vilanterol arm. Annual incidence of all consultations with primary care was slightly higher (12.3%; 95% CI 5.4-19.6) in the FF/Vilanterol arm versus the standard of care arm. No significant differences in the frequency of consultations with secondary care were observed.

In an analysis based on the overall study population, in 596 of 1 317 subjects (45%) in the FF/Vilanterol arm there was a decrease in the result of the CAT test with 2 or more points (which indicated improvement in health status associated with COPD) versus 481 of 1 325 subjects (36%) in the standard of care arm (odds ratio is in favor of the FF/Vilanterol arm – 1.51; 95% CI 1.28-1.77; p<0.001). No significant difference from baseline was observed between arms, regarding the change in the questionnaire EQ-5D. The results in the primary efficacy analysis set were similar to those based on overall population in the Study.

Table 3. Serious adverse events of special interest in the course of treatment in overall population of the Study (25).

Event	Standard of care (N = 1 403)	Fluticasone Furoate/Vilanterol (N = 1 396)
Cardiovascular event		
Any event	107 (8%)	108 (8%)
Cardiac arrhythmia	54 (4%)	52 (4%)
Heart failure	28 (2%)	28 (2%)
Cardiac ischemia	33 (2%)	34 (2%)
Hypertension	1 (<1%)	0
Stroke	25 (2%)	21 (2%)
Pneumonia	83 (6%)	94 (7%)
Infection of the lower respiratory tract, excluding pneumonia	58 (4%)	64 (5%)
Reduced bone mineral density and associated fracture	45 (3%)	45 (3%)
Effects on glucose level	16 (1%)	23 (2%)
Hypersensitivity	10 (1%)	10 (1%)
Effects on the potassium level	2 (<1%)	2 (<1%)
Eye disease associated with glucocorticoids	2 (<1%)	2 (<1%)
Local effects of glucocorticoids	1 (<1%)	0

Анализът на безопасността показва близка честота на сериозните нежелани събития в групата на ФФ/Вилантерол и тази на стандартно лечение със събития, възникнали съответно при 404 (29%) и 383 пациента (27%). Не се наблюдава очевидна разлика между двете групи по отношение на нежеланите събития от специален интерес (таблица 3). Общо 94 пациенти (7%) в групата на ФФ/Вилантерол са имали едно или повече сериозни нежелани събития, посочено като пневмония, в сравнение с 83 (6%) в групата на стандартно лечение (коефициент на честота 1.1; 95% CI 0.9-1.5). При сравняване на подгрупите, разпределени спрямо инхалаторната им терапия преди включването в проучването, се наблюдава тенденция към по-висок среден брой на сериозните нежелани случаи на пневмония при пациентите, които преди рандомизация не са лекувани с ИКС (средна годишна честота на хоспитализациите 3.01; 95% CI 0.97-9.33), спрямо тези получавали ИКС ($p=0.10$ за зависимостта между лечението и изходната поддържаща терапия в анализа на трите подгрупи). Общо 13 пациента (1%) във всяка група са имали случаи на пневмония с фатален изход (нежелано събитие от особен интерес). 45 участника на терапия с ФФ/Вилантерол и 30 на стандартно лечение са починали в хода на проучването. Причината за смърт за един пациент във всяка група е сериозно нежелано събитие, записано като свързано с изпитваното лекарство (пневмония при 1 пациент в групата на стандартно лечение, белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза при 1 пациент в групата на ФФ/Вилантерол). При пациентите на терапия с ФФ/Вилантерол не са идентифицирани подгрупи с по-висок риск от пневмония като сериозно нежелано събитие, спрямо групата на стандартно лечение.

Салфорд Ланг Стъди е мащабно, рандомизирано проучване, което сравнява ефективността и безопасността на комбинацията ФФ/Вилантерол спрямо стандартно провежданата терапия, назначена от ОПЛ при ХОББ. То е проведено в популация на пациенти, идентични с тези, които се срещат в ежедневната клинична практика. Изпитването доказва, че лечението с инхалаторна комбинация от ФФ и Вилантерол веднъж дневно е по-ефективно по отношение честотата на умерените и тежки екзацербации спрямо стандартното лечение, предписвано на пациентите с ХОББ, без да е свързана със значително по-висок риск от сериозни нежелани събития.

Съществуват достатъчно доказателства, че комбинацията от ФФ и Вилантерол води до по-ниска честота на екзацербациите на ХОББ в сравнение със самостоятелно приложен Вилантерол в конвенционални, рандомизирани, контролирани изпитвания на ефикасността (8). В настоящето изпитване обаче е демонстрирано, че ползата от лечението с ФФ/Вилантерол е голяма и за по-обширни популации от пациенти с ХОББ, които не са така строго подбрани. Подобриенето от лечението с ФФ/Вилантерол, отчетено в това проучване се отличава от направените до момента в други изпитвания констатации, че ефективността на

Safety analysis showed similar incidence of serious adverse events in the FF/Vilanterol arm and in that of standard of care, with events occurring in 404 (29%) and 383 subjects (27%) respectively. No obvious difference was observed between the two arms regarding adverse events of special interest (table 3). A total of 94 subjects (7%) in the FF/Vilanterol arm experienced one or more serious adverse events, defined as pneumonia, as compared to 83 (6%) in the standard of care arm (rate ratio 1.1; 95% CI 0.9-1.5). In comparison of subgroups assigned to their inhalation therapy prior to enrollment in the Study, a trend towards a higher average number of serious adverse events of pneumonia was observed in subjects who before randomization were not treated with ICS (an average annual rate of hospitalizations 3.01; 95 % CI 0.97-9.33), versus those who received ICS ($p=0.10$ for the relationship between treatment and baseline supportive therapy in the analysis of the three subgroups). A total of 13 patients (1%) in each arm experienced events of pneumonia with fatal outcome (adverse events of special interest). 45 subjects treated with FF/Vilanterol and 30 receiving standard care died during the Study. The cause of death of one patient in each arm was serious adverse event, recorded as associated with study drug (pneumonia in 1 patient in the standard of care arm, pulmonary embolism and deep vein thrombosis in 1 patient in the of FF/Vilanterol arm). In subjects receiving FF/Vilanterol treatment, subgroups at higher risk of pneumonia as a serious adverse event were not identified versus the standard of care.

Salford Lung Study is a large-scale, randomized study, comparing the efficacy and safety of the FF/Vilanterol combination versus standard therapy, prescribed by GPs for COPD. It was conducted in a population of patients that are identical with those found in daily clinical practice. The Study demonstrated that treatment with inhaled combination of FF and Vilanterol once daily was more effective regarding the incidence of moderate and severe exacerbations versus standard of care, administered to patients with COPD, without being associated with a significantly higher risk of serious adverse events.

There was sufficient evidence that the combination of FF and Vilanterol results in a lower incidence of exacerbations of COPD, compared to Vilanterol alone, in conventional randomized, controlled trials of the efficacy (8). However, in this Study it was demonstrated that the benefit of treatment with FF/Vilanterol is greater and affects wider populations of COPD patients who were not so strictly selected. The improvement resulting from treatment with FF/Vilanterol reported in this study differs from findings made so far in other studies, that showed that the efficacy of this combination was similar to Fluticasone propionate and salmeterol admi-

тази комбинация е сходна с Флутиказон пропионат и салметерол, приложени два пъти дневно (1). Резултатите от Салфорд Ланг Стъди показват сходна честота на сериозните нежелани реакции, с изключение честотата на пневмониите, която е по-висока при пациентите на терапия с ФФ/Вилантерол спрямо тези на лечение с два бронходилататора (12, 26).

Надеждността на изпитването произтича от иновативния му дизайн. То е проведено в един градски район, където първичната и вторичната медицинска помощ са свързани посредством електронна система, която позволява събирането на голям обем медицински записи. След рандомизация с пациентите е осъществяван периодично контакт по телефона, а терапията е провеждана от ОПЛ. Пациентите са проследявани от разстояние с помощта на електронни медицински записи, чрез които е осигурено своевременно засичане на нежелани събития, свързани с безопасността. Разбира се, тъй като проучването е открито, съществува риск от грешки при оценяване на резултатите, свързани със субективни фактори. Същевременно най-вероятно откритият дизайн на изследването е свързан с по-висока честота на преминаване на терапия от ФФ/Вилантерол към стандартна терапия в първите три месеца на проучването. За отбелязване е и фактът, че близо 50% от пациентите са лекувани с тройна терапия въпреки добре запазената функция на белите дробове. Значителен дял от пациентите имат документирана диагноза за астма, като най-вероятно не при всички се касае за синдром на припокриване между астма и ХОББ (23).

Резултатите от Салфорд Ланг Стъди ни показват, че данните от рандомизираните контролирани изпитвания на безопасността и ефикасността не могат да бъдат автоматично прехвърляни в клиничните препоръки и ежедневната практика. Въпреки че са от съществено значение, те се провеждат сред внимателно подбрани популации, от които се изключват пациенти с придружаващи заболявания. Участниците в тези проучвания представляват по-малко от 10% от всички реални пациенти с ХОББ (14). В рандомизираните контролирани изпитвания пациентите са под постоянен директен мониторинг, чрез който се гарантира отлично придържане към терапията и добра инхалаторна техника. В Салфорд Ланг Стъди са включени реални пациенти с ХОББ, подбрани от ежедневната клинична практика. Те са подложени на обичайни медицински грижи, близки до тези в реалния живот. Резултатите от това проучване още веднъж доказват, че комбинацията ФФ/Вилантерол е отличен избор за лечение на пациенти с ХОББ и висок риск от екзацербации. Високата ефективност на двата медикамента съчетани в един инхалатор и приложени еднократно дневно осигурява по-добро качество на живот на пациентите при добър профил на безопасност, без допълнителен риск от сериозни нежелани събития.

Статията е публикувана със съдействието на GlaxoSmithKline

nistered twice daily (1). The results from Salford Lung Study showed a similar rate of serious adverse events, except for the rate of pneumonia, which is higher in subjects treated with FF/Vilanterol versus those treated with two bronchodilators (12, 26).

Reliability of the Study resulted from its innovative design. It was conducted in an urban area where primary and secondary medical care units are connected in an electronic system which enables collection of large amount of medical records. After randomization, subjects were periodically contacted by phone, and therapy was conducted by the GP. Subjects were followed remotely, using electronic medical records, which provided timely detection of adverse events related to the safety. Of course, as the Study is open-label, there was a risk of errors in the assessment of the results, related to subjective reasons. Meanwhile, the open design of the Study was most likely associated with a higher rate of switching from FF/Vilanterol therapy to standard therapy in the first three months of the Study. It is noteworthy that nearly 50% of subjects received triple therapy despite the well-preserved lung function. A significant proportion of subjects had a documented diagnosis of asthma, but most likely not in all of them it is about syndrome of overlap between asthma and COPD (23).

The results of Salford Lung Study showed that data from randomized, controlled trials of safety and efficacy could not be automatically extrapolated to the clinical recommendations and daily practice. Although essential, they were conducted in carefully selected populations, which excluded patients with comorbidities. Subjects in these studies represent less than 10% of all real COPD patients (14). In randomized, controlled trials, subjects were under constant direct monitoring, which ensured excellent adherence and good inhalation technique. Salford Lung Study included real COPD patients, selected from daily clinical practice. They were subject to routine medical care, similar to that in real life. The results of this study once again demonstrated that the combination of FF/Vilanterol is an excellent choice for the treatment of patients with COPD that are at a higher risk of exacerbations. The high efficacy of the two drugs combined in one inhaler and administered once daily, provided better quality of life for patients with a good safety profile with no additional risk of serious adverse events.

This article was published with the support of GlaxoSmithKline

reviews

FLUTICASONE FUROATE/VILANTEROL: PROVEN EFFICACY IN CLINICAL PRACTICE

Thoracic Medicine
Volume VIII, Issue 3
November 2016

Книгопис:**References:**

1. Agustí A, de Teresa L, De Backer W, et al. A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/ vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD. *Eur Respir J* 2014; 43: 763-72.
2. Berger ML, Dreyer N, Anderson F, Towse A, Sedrakyan A, Normand SL. Prospective observational studies to assess comparative effectiveness: the ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health* 2012; 15: 217-30.
3. Boscia JA, Pudi KK, Zvarich MT, Sanford L, Siederer SK, Crim C. Effect of once-daily fluticasone furoate/vilanterol on 24-hour pulmonary function in patients with COPD: A randomized, three-way, incomplete block, crossover study. *Clin Ther*. 2012;34:1655–1666.e5.
4. Chalkidou K, Tunis S, Whicher D, Fowler R, Zwarenstein M. The role for pragmatic randomized controlled trials (pRCTs) in comparative effectiveness research. *Clin Trials* 2012; 9: 436-46.
5. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005; 128:1995–2004.
6. Dong YH, Lin HH, Shau WY, Wu YC, Chang CH, Lai MS. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax*. 2013;68:48–56.
7. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, et al. A once-daily inhaled corticosteroid, long-acting beta2-agonist combination, fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), for the prevention of COPD exacerbations. *Lancet Respir Med*. 2013;1:210–23.
8. Dransfield MT, Feldman G, Korenblat P, LaForce C, Locantore N, Pistolesi M, et al. Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol (100/25 mcg) vs twice-daily fluticasone propionate/salmeterol (250/50 mcg) in COPD patients. *Respir Med*. 2014;108:1171–9.
9. Elkhennini HF, Davis KJ, Stein ND, et al. Using an electronic medical record (EMR) to conduct clinical trials: Salford Lung Study feasibility. *BMC Med Inform Decis Mak* 2015; 15: 8.
10. EuroQol Group. EuroQol — a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16: 199-208.
11. Fiore LD, Lavori PW. Integrating randomized comparative effectiveness research with patient care. *N Engl J Med* 2016; 374: 2152-8.

12. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59:574–80.
13. GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.
14. Herland K, Akselsen JP, Skjnsberg OH, Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger “real life” population of patients with obstructive lung disease? *Respir Med* 2005; 99: 11–9.
15. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2645–52.
16. Jones PW. COPD assessment test — rationale, development, validation and performance. *COPD* 2013; 10: 269–71.
17. Kerwin EM, Scott-Wilson C, Sanford L, Rennard S, Agusti A, Barnes N, et al. A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 µg; 100/25 µg) on lung function in COPD. *Respir Med*. 2013;107:560–9.
18. Lötval J, Bakke P, Bjermer L, Steinshamn S, Crim C, Sanford L, et al. Efficacy and safety of 4 weeks' treatment with combined fluticasone furoate/vilanterol in a single inhaler given once daily in COPD: a placebo-controlled randomised trial. *BMJ Open*. 2012;2:e000370.
19. Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, Scott-Wilson C, Kilbride S, Fabbri L, et al. Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 µg) improves lung function in COPD: A randomised trial. *Respir Med*. 2013;107:550–9.
20. NorthWest EHealth home page (<http://nweh.co.uk/>).
21. Pencheva V. Fluticasone furoate/ Vilanterol in COPD – the advantages of once-daily administration. *Thoracic Medicine* 2015; V:1; 64–72.
22. Pepin J-L, Cockcroft JR, Midwinter D, Sharma D, Rubin DB, Andreas S. Long-acting bronchodilators and arterial stiffness in patients with COPD: a comparison of fluticasone furoate/vilanterol with tiotropium. *Chest* 2014. doi:10.1378/chest.13-2859.
23. Postma DS, Rabe KF. The asthma– COPD overlap syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 1241–9.
24. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347–65.
25. Vestbo J, Leather D, Bakerly ND, et al. Effectiveness of fluticasone furoate-vilanterol for COPD in clinical practice. *N Engl J Med* 2016; 375: 1253.
26. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol–glycopyrronium versus salmeterol–fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374: 2222–34.

Кореспонденция

Д-р Венцислава Пенчева, дм
Катедра по пропедевтика
на вътрешните болести
УМБАЛ „Александровска“
Медицински университет – София
ул. Св. Георги софийски 1
София 1431

Correspondence

Dr Ventsislava Pencheva, MD, PhD
Dept. of Propedeutic
of Internal Diseases
Medical University – Sofia
1 "St. Georgi Sofiski" Str.
Sofia 1431
Bulgaria

e-mail:

pencheva.bg@abv.bg