



Инновации в терапии бронхиальной астмы

Илькович Ю.М., к.м.н.

Медицинский научный эксперт GSK

Профессиональная астма - определение



«Профессиональная астма – заболевание, характеризующееся переменным ограничением воздушного потока, и/или гиперреактивностью, связанными с воспалением, развившимся вследствие причин и условий конкретной профессиональной среды, а не стимулов, встречающихся вне рабочего места¹»

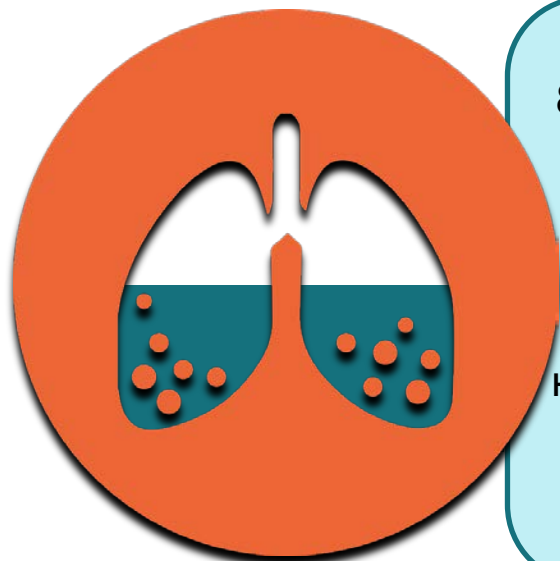
Астма и астма подобные состояния на работе



Неконтролируемая астма остается серьезной проблемой



Контроль астмы в Европе (Опрос REALISE; N=8000)



В крупном опросе 8000 пациентов из 11 Европейских стран **~45%** пациентов имели неконтролируемую астму (согласно определению GINA) ¹

Дополнительно к низкому уровню контроля симптомов астмы, были часты обострения астмы:

- **44%** пациентов сообщали о необходимости использования пероральных стероидов в течение последних 12 месяцев
- **24%** совершали визиты в отделения скорой помощи
- **12%** были госпитализированы

Однако...

- Больше чем 80% больных считают что их астма контролируется
- 75% пациентов из тех, кто перенёс обострение, потребовавшее использования системных стероидов оценивали свою астму как «не серьезную»

GINA, Глобальная инициатива по бронхиальной астме ; REALISE, REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience

Рандомизированные контролируемые исследования в повседневной клинической практике предлагают другой фокус по сравнению с рандомизированными контролируруемыми клиническими исследованиями

Традиционные РКИ^{1,2}

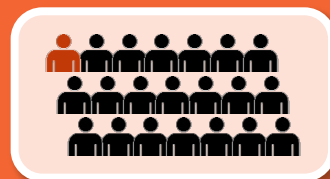
Ориентация на ЭФФЕКТИВНОСТЬ

т.е. оценка воздействия лекарственного средства в контролируемых условиях



Избирательная

Пациенты в исследуемой группе склонны реагировать на лечение



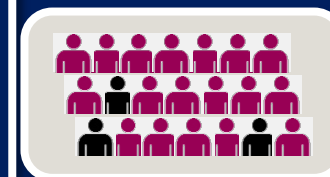
РКИ в повседневной клинической практике^{3,4}

Ориентация на РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ

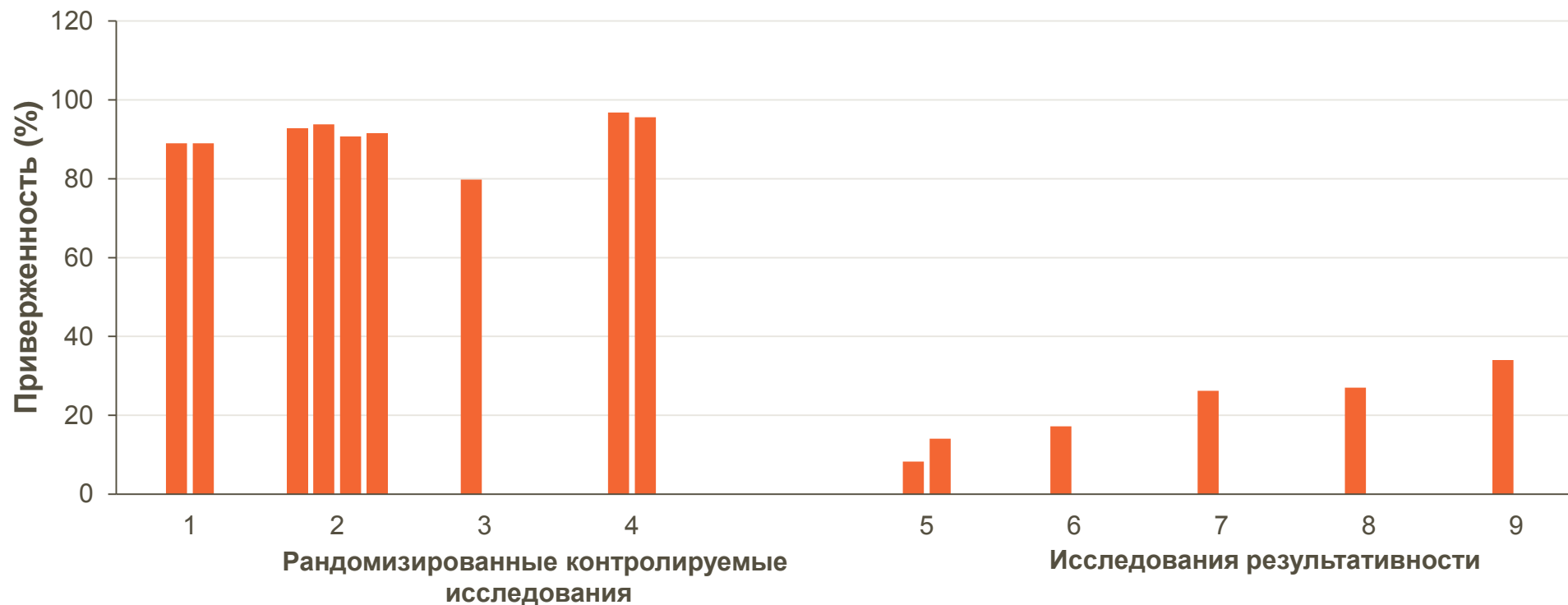
т.е. оценка воздействия лекарственного средства в условиях приближенным к обычной клинической практике¹⁻³

Неизбирательная

Широкая исследуемая группа пациентов, включающая пациентов с различными сопутствующими заболеваниями и образом жизни

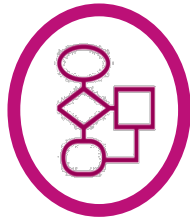


Значительное различие между приверженностью к лечению в РКИ и исследованиях результативности



1. Bateman ED, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;**170**:836–44; 2. Busse WW, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;**121**:1407–14; 3. Vestbo J, et al. *Thorax.* 2009;**64**:939–43; 4. Papi A, et al. *Eur Respir J.* 2007;**29**:682–9; 5. Breekveldt-Postma NS, et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;**17**:411–22; 6. Janson C, et al. *Eur Respir J.* 2005;**26**:1047–55; 7. Adams RJ, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;**110**:58–64; 8. Stallberg B, et al. *Respir Med.* 2003;**97**:835–43; 9. de Marco R, et al. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005;**138**:225–34.

Существует потребность в различных типах данных клинических исследований



Рекомендации по лечению, как правило, основаны на данных рандомизированных двойных слепых сравнительных исследований (РКИ), но РКИ из-за особенностей дизайна не отражают повседневную клиническую практику¹



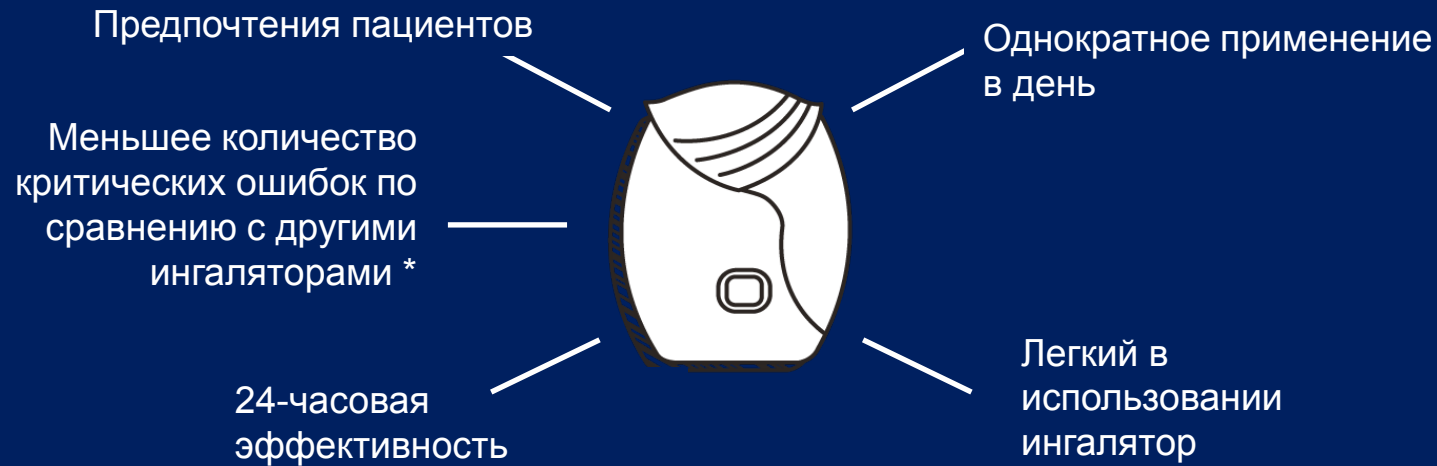
Руководители здравоохранения и профессиональные организации заинтересованы в получении данных для групп пациентов, которые являются более репрезентативными для повседневной клинической практики²

**Исследование эффективности\результативности^{1,3} –
определение эффекта и потенциальной выгоды от
применения в более в широкой исследуемой группе пациентов**

РКИ, Рандомизированное контролируемое клиническое исследование

Гипотеза: Релвар Эллипта имеет большую эффективность в повседневной клинической практике по сравнению со стандартным подходом к назначению терапии

Препарат Релвар Эллипта обладает определенным набором характеристик, включая:¹⁻⁵



Вопрос: Насколько результативно начало использования комбинации ФФ/ВИ в сравнении с продолжением обычной поддерживающей терапией у пациентов с астмой

*Критическая ошибка: определяется как ошибка, которая может привести к недополучению дозы лекарственного средства при ингаляции.⁵
РКИ, рандомизированное контролируемое исследование.

Что такое Солфордское исследование (Salford Lung Study - SLS) в астме?



Солфордское исследование – это **открытое контролируемое рандомизированное мультицентровое исследование III фазы** ^{1, 2}

Цель исследования - сравнение эффективности/результативности и профиля безопасности перехода на использование комбинации ФФ/ВИ в сравнении с обычной поддерживающей терапией у пациентов с астмой в течение 52 недель^{1, 2}

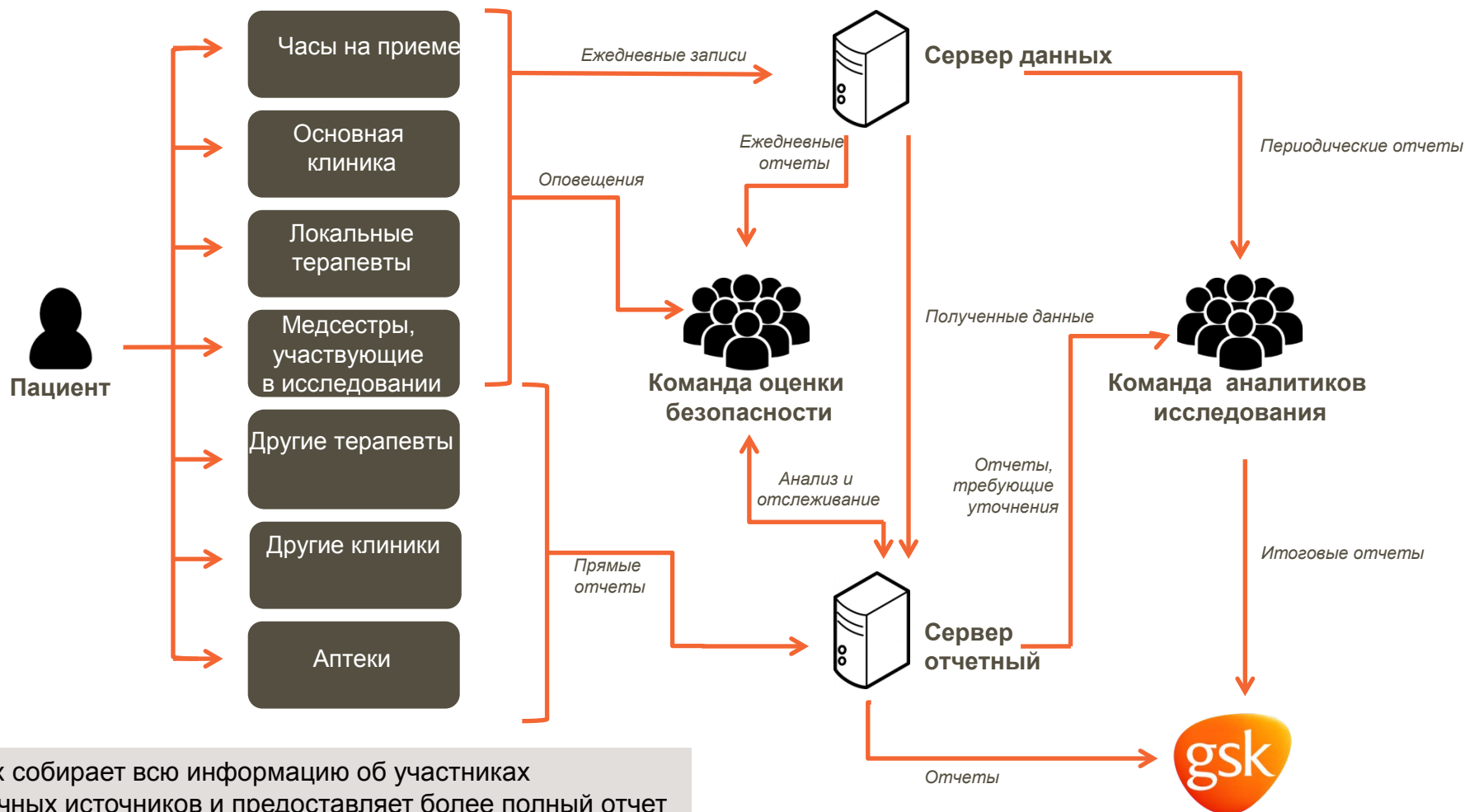
Популяция исследования - пациенты с астмой из 66 центров первичной медико-санитарной помощи* в Солфорде и Южном Манчестере (Великобритания) и в их окрестностях, которые были идентифицированы из баз данных клинической практики и приглашены для участия в исследовании их врачами общей практики²

* В ходе исследования было добавлено больше сайтов; АСТ - QualityMetric; ТМ: Торговые марки принадлежат или лицензируются группе компаний GSK.

АСТ: Тест по контролю над астмой; ФФ: флутиказона фууроат; ВИ: вилантерол.

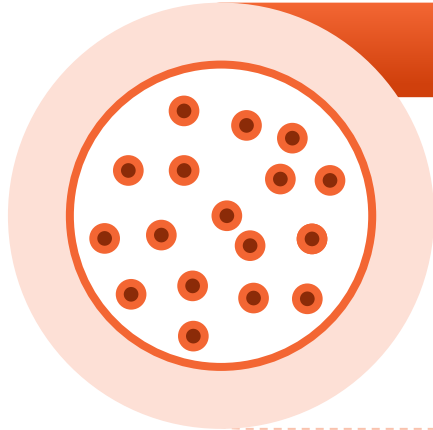
Salford Lung Study

Использование связанной сети здравоохранения для получения данных реальной практики^{1,2}



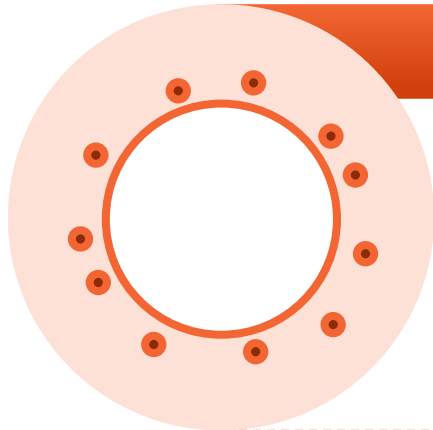
Связанная база данных собирает всю информацию об участниках исследования из различных источников и предоставляет более полный отчет о безопасности, чем генерируется в стандартных рандомизированных клинических исследованиях

Критерии включения¹⁻²



- Возраст ≥ 18 лет
- Пациенты с симптомами, получающие поддерживающую терапию астмы
- Регулярный прием ИГКС или ИГКС/ДДБА
- Клинические симптомы астмы (в течение недели перед рандомизацией)
- Получено согласие пациента

Критерии исключения¹⁻²

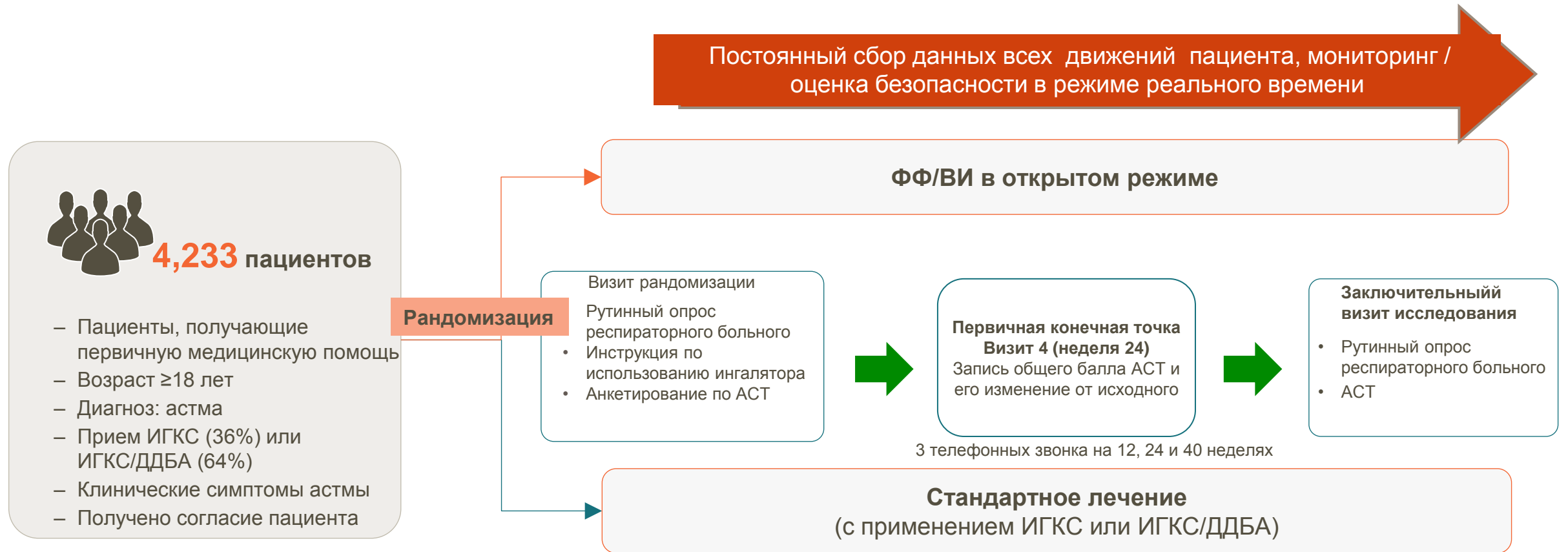


- Жизнеугрожающие состояния по причине астмы в недавнем прошлом
- Хроническая обструктивная болезнь легких или другое неконтролируемое / клинически значимое заболевание
- Регулярная поддерживающая терапия моно-ДДБА
- Постоянный прием пероральных кортикостероидов
- Предполагается, что пациент сможет не завершить исследование

Солфордское исследование включало более широкую популяцию пациентов, чем любое другое исследование, проведенное для ФФ/ВИ при астме

ИГКС, ингаляционные кортикостероиды; ДДБА: β_2 -агонистов длительного действия ; ФФ: флутиказона фуоат; ВИ: вилантерол.

Дизайн исследования Salford Lung Study – Астма



АСТ, Тест по контролю над астмой; ФФ, флутиказона фуруат; ИГКС, ингаляционные кортикостероиды; ДДБА: β_2 -агонистов длительного действия; ВИ, вилантерол.

Что такое Тест по оценке контроля над астмой (Asthma Control Test - ACT)?

ACT включает в себя следующие пункты:¹

Ограничение активности

Затруднение дыхания

Пробуждение из-за симптомов астмы

Применение препаратов скорой помощи

Общая оценка контроля астмы

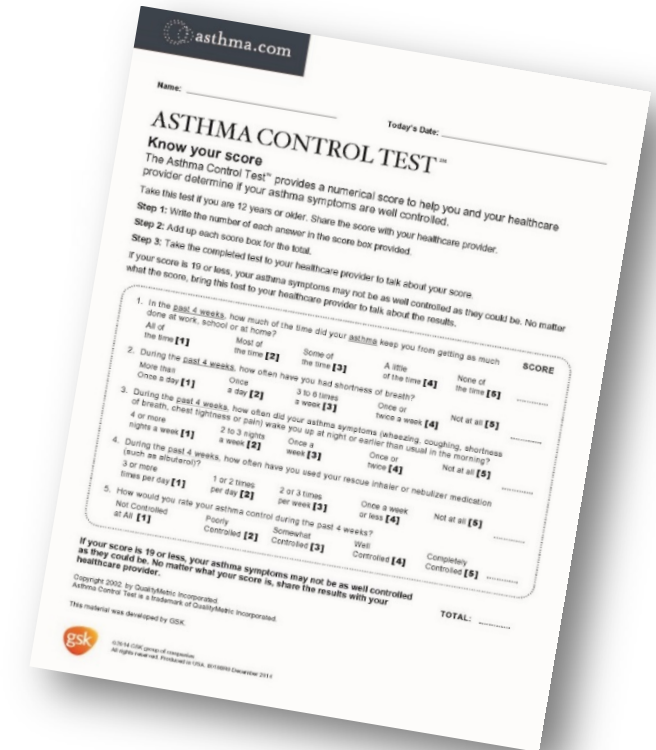
По всем пунктам оценивается состояние пациента за последние 4 недели от 1 до 5 баллов.² Сумма баллов указывает на контроль астмы со значениями:

≥ 20
Хороший контроль

16–19
Не контролируемая астма

5–15
Очень плохой контроль

Популяция для первичного анализа эффективности/результативности



The image shows a sample of the Asthma Control Test (ACT) form. It includes a header with 'asthma.com' and 'Salford Lung Study'. The form is titled 'ASTHMA CONTROL TEST' and contains instructions for patients to fill out. It includes a section for 'Know your score' and a table for recording answers to five questions. The questions are: 1. In the past 4 weeks, how much of the time did your asthma keep you from getting as much done at work, school or at home? 2. During the past 4 weeks, how often have you had shortness of breath? 3. During the past 4 weeks, how often did your asthma symptoms (wheezing, coughing, shortness of breath, chest tightness or pain) wake you up at night or earlier than usual in the morning? 4. During the past 4 weeks, how often have you used your rescue inhaler or nebulizer medication (such as albuterol)? 5. How would you rate your asthma control during the past 4 weeks? The form also includes a section for 'If your score is 19 or less, your asthma symptoms may not be as well controlled as they could be. No matter what your score is, share the results with your healthcare provider.'



Последние 4 недели

Оцениваемая первичная конечная точка



Первичная конечная точка эффективности/результативности



Процент пациентов, имеющих результат по АСТ ≥ 20 или повышение балла по АСТ от исходного уровня на ≥ 3 при оценке на 24 неделе терапии (через 6 месяцев)¹

Увеличение в 3 балла было выбрано в качестве составного показателя первичной точки, т.к. представляет минимальную клинически значимую разницу при оценке контроля астмы, измеренного по АСТ²⁻³

Популяция для первичного анализа эффективности - ИТТ популяция пациентов имевших исходно балл по АСТ < 20 (на визите рандомизации)¹

АСТ: Тест по контролю над астмой; **ИТТ:** Популяция всех рандомизированных пациентов, которые получили по крайней мере один рецепт на исследуемый препарат

1. Woodcock A et al. BMC Pulm Med. 2015; 15:160; 2. Schatz M et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;**117**:549–556; 3. Schatz M et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;**124**: 719-723.

THE LANCET

[Online First](#) [Current Issue](#) [All Issues](#) [Special Issues](#) [Multimedia](#) [Information for Authors](#)

All Content

Search

[Advanced Search](#)

Access provided by GlaxoSmithKline (former Glaxo Wellcome)

[< Previous Article](#)

Online First

[Next Article >](#)

Articles

Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial

Prof [Ashley Woodcock](#), MD^{*}, Prof [Jørgen Vestbo](#), DMSc^{*}, [Nawar Diar Bakerly](#), MD, [John New](#), MBBS, [J Martin Gibson](#), PhD, [Sheila McCorkindale](#), MBChB, [Rupert Jones](#), MD, [Susan Collier](#), MBChB, [James Lay-Flurrie](#), MSc, [Lucy Frith](#), MSc, [Loretta Jacques](#), PhD, [Joanne L Fletcher](#), PhD, [Catherine Harvey](#), DPhil, [Henrik Svedsater](#), PhD, [David Leather](#), MBChB on behalf of the [Salford Lung Study Investigators](#)[†]

Профиль пациентов

ИТТ популяция



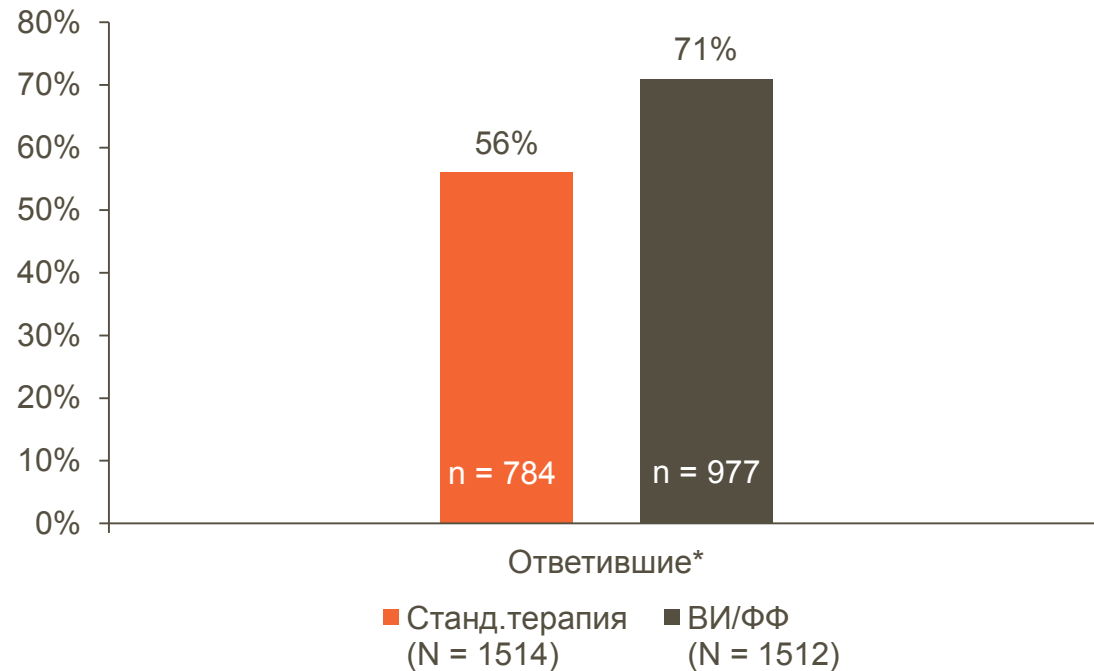
		Обычная практика (N = 2119)	ФФ/ВИ (N=2114)	Общее (N=4233)
Возраст (годы)	n	2119	2114	4233
	Среднее (СО)	49.7 (16.69)	49.9 (16.05)	49.8 (16.37)
	≥ 50	1039 (49%)	1043 (49%)	2082 (49%)
Пол	n	2119	2114	4233
	Мужчины	878 (41%)	857 (41%)	1735 (41%)
	Женщины	1241 (59%)	1257 (59%)	2498 (59%)
Статус курения	n	2105	2098	4203
	Курят сейчас	429 (20%)	420 (20%)	849 (20%)
	Курили в прошлом	708 (34%)	658 (31%)	1366 (33%)
	Не курили	968 (46%)	1020 (49%)	1988 (47%)
Индекс массы тела (кг/м ²)	n	2077	2075	4152
	≤ 30	1174 (57%)	1205 (58%)	2379 (57%)
	> 30	903 (43%)	870 (42%)	1773 (43%)
АСТ общий исходный балл	n	2119	2113	4232
	≥ 20	605 (29%)	601 (28%)	1206 (28%)
	с 16 до 19	653 (31%)	655 (31%)	1308 (31%)
	≤ 15	861 (41%)	857 (41%)	1718 (41%)

АСТ: Тест по контролю над астмой; СО: стандартное отклонение.

Шансы достижения контроля над астмой у пациентов, начавших лечение с помощью ФФ/ВИ в 2 раза выше, чем у пациентов, продолживших стандартную терапию



Количество пациентов с общим баллом АСТ ≥ 20 или имевших увеличение от исходного по шкале АСТ ≥ 3 баллов на 24 неделе (популяция первичного анализа результативности)



	Стандартная терапия (N=1514)	ФФ/ВИ (N=1512)
n	1399	1373
Ответившие*	784 (56%)	977 (71%)
Не ответившие	615 (44%)	396 (29%)
ФФ/ВИ vs. стандартная терапия		<div style="background-color: #1a3d54; color: white; padding: 10px; border-radius: 10px; text-align: center;"> 2.00 (1.71, 2.34) <0.001 </div>
Скорректированное ОШ		
95% ДИ		
P-оценка		

Популяция ПАР 71% населения ИТТ;

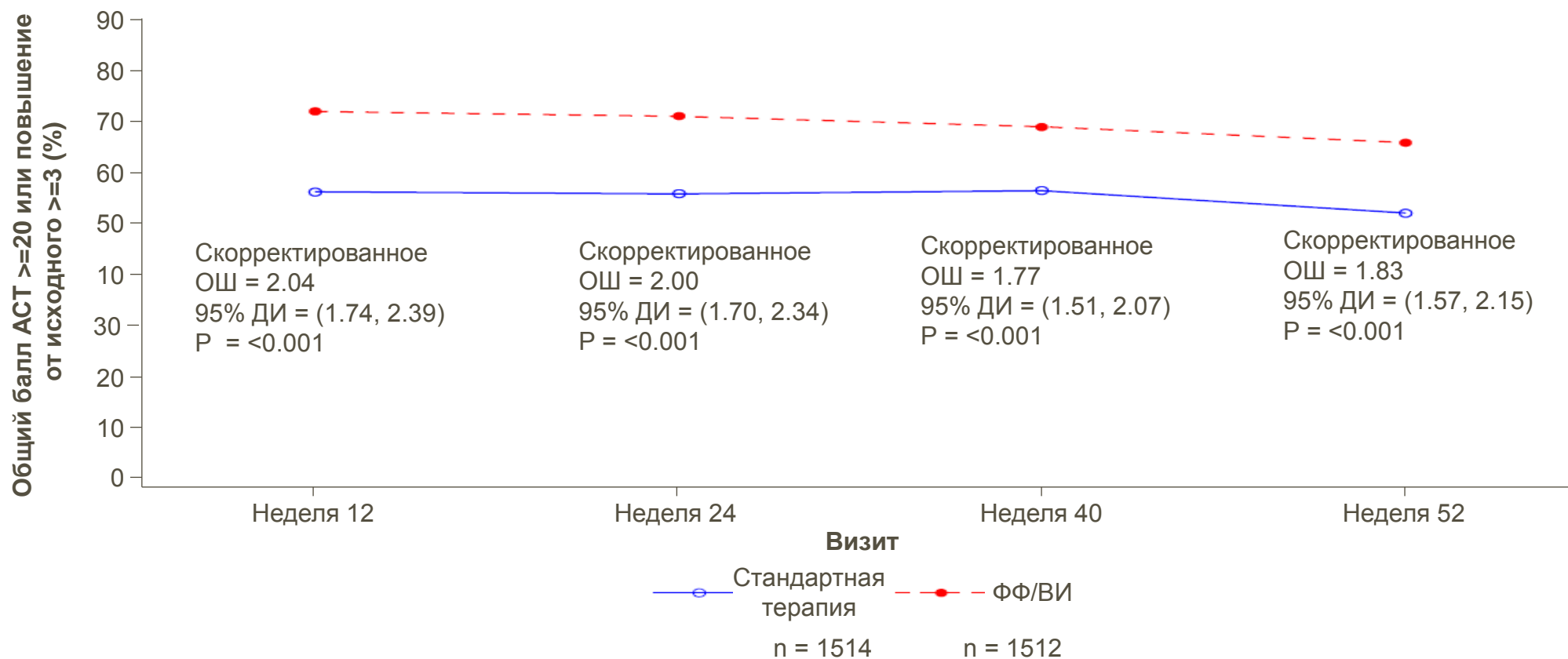
* Ответившие определялись как пациенты достигшие общего балла АСТ ≥ 20 или увеличения от базового балла АСТ ≥ 3 .

АСТ: Тест по контролю над астмой; ДИ: доверительный интервал; ФФ: флутиказона фураат; ВИ: вилантерол; ОШ: отношение шансов; ДИ: доверительный интервал.

Достигнутый результат первичной конечной точки оставался постоянным в течение времени



Число пациентов, достигших ≥ 20 баллов по АСТ или прироста ≥ 3 баллов от исходного (популяция первичного анализа результативности)

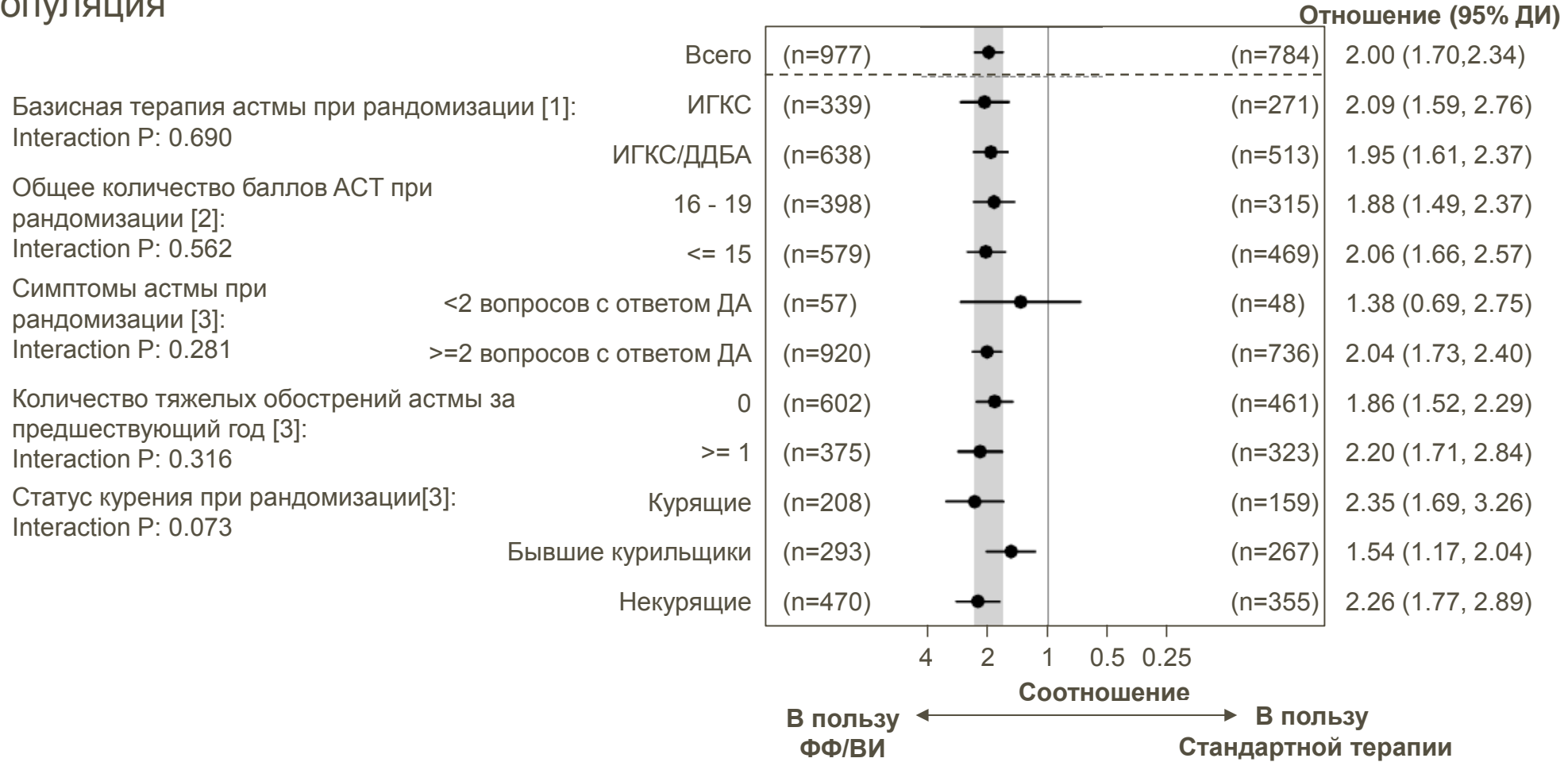


АСТ: Тест по контролю над астмой; ДИ: доверительный интервал; ФФ: флутиказона фураат; ВИ: вилантерол; ОШ: отношение шансов.

Общая доля пациентов, достигших ≥ 20 баллов по АСТ или прироста ≥ 3 баллов по АСТ на 24 неделе исследования – анализ по подгруппам



ПАР популяция



ПАР: Популяция первичного анализа результативности; АСТ: Тест по контролю над астмой; ДИ: доверительный интервал; ФФ: флутиказона фураат; ВИ: вилантерол; ИГКС: ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА: длительно действующие β_2 агонисты

Резюме по серьезным нежелательным явлениям (СНЯ)



СНЯ особого интереса, развившиеся на фоне терапии (СНЯ-ОИ) у 4 751 пациентов общей популяции. (цифры в скобках представлены как частота на 1000 пациенто-лет)*.

Группа СНЯ-ОИ	Получаемое лечение* - стандартная терапия	Получаемое лечение* - ФФ/ВИ
Сердечно-сосудистые заболевания	69 (29.6)	42 (23.3)
Астма \ бронхоспазм	40 (17.2)	24 (13.3)
Пневмония	21 (8.4)	21 (10.7)
Инфекции нижних дыхательных путей, исключая пневмонию	8 (3.4)	7 (3.9)
Снижение минеральной плотности костей и ассоциированные с ним переломы	52 (22.3)	35 (19.4)
Влияние на концентрацию глюкозы сыворотки крови	22 (9.4)	18 (10.0)
Гиперчувствительность	5 (2.1)	7 (3.9)
Влияние на концентрацию калия в крови	1 (0.4)	4 (2.2)
Стероид-индуцированное поражение органа зрения	7 (3.0)	9 (5.0)
Адреналовая супрессия	1 (0.4)	0
Местные нежелательные явления стероидов	0	1 (0.6)
Тремор	0	0

*Включая пациентов, распределенных в группу ФФ/ВИ при рандомизации, которые в дальнейшем сменили лечение на стандартную терапию ко времени развития СНЯ
ФФ: флутиказона фуруат, ВИ: вилантерол



В исследовании не было получено новых предупреждений по безопасности

Данные по безопасности были проанализированы в соответствии с группой, в которой находился пациент на момент развития события; данные по частоте пневмоний, дополнительно, в соответствии с группой, определенной при рандомизации

Общая частота СНЯ в обеих группах была равной

Общая частота развития пневмоний была низкой. Анализ получаемого лечения в момент развития этого НЯ показал, что 21 пневмония развилась при приеме ФФ/ВИ и 21 – при приеме препаратов стандартной терапии

Исследование проводилось в повседневной клинической практике с минимальным вмешательством в жизнь пациентов, но все основные СНЯ учитывались

- **SLS астма** является первым исследованием в своем роде, проведенным для изучения показателей **эффективности и безопасности ФФ/ВИ по сравнению со стандартными подходами к терапии астмы**^{1,2}
- Исследование придерживается научной строгости в соответствии с традиционными РКИ, но проведено в обстановке, которая является наиболее репрезентативной к **повседневной клинической практике**^{1,2} и включает широкий круг пациентов, в том числе, с коморбидностью и другими медицинскими и социальными факторами
- Для пациентов, перешедших на прием ФФ/ВИ, шансы на достижение улучшения контроля были в два раза выше, чем на стандартной терапии, без увеличения риска развития нежелательных явлений



Благодарю за внимание!

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Релвар Эллипта №ЛП 002451 от 07.02.2017 г.

СОСТАВ ПРЕПАРАТА. Действующие вещества: вилантерола трифенатат + флутиказона фуруат. Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактозы моногидрат ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Порошок для ингаляций дозированный. Каждая доставленная доза содержит 22 мкг + 92 мкг/доза, 22 мкг + 184 мкг/доза вилантерола + флутиказона фуруата соответственно. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Поддерживающая терапия бронхиальной астмы и обструкции дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), включая хронический бронхит и/или эмфизему легких. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Наличие в анамнезе тяжелых аллергических реакций на молочный белок или повышенной чувствительности к действующим веществам или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; детям до 12 лет для лечения бронхиальной астмы. Препарат в дозе 22/184 мкг/доза не показан для лечения ХОБЛ. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Пациентам, страдающим тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, туберкулезом легких, а также пациентам с хроническими или невылеченными инфекциями. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ. Применение препарата у беременных женщин допустимо только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Риск проникновения препарата вместе с молоком в организм новорожденного или ребенка не может быть исключен. Принимая во внимание соотношение пользы терапии для матери и грудного вскармливания для ребенка, необходимо принять решение либо об отмене препарата, либо о прекращении грудного вскармливания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Только для ингаляционного применения, в одно и то же время, один раз в сутки, ежедневно. Для лечения бронхиальной астмы у взрослых и подростков 12 лет и старше рекомендована 1 ингаляция 22/92 мкг или 22/184 мкг 1 раз/сутки. Для лечения взрослых пациентов с ХОБЛ рекомендуемая доза 22/92 мкг/доза 1 раз/сутки. Дозировка 22/184 мкг не показана для лечения пациентов с ХОБЛ. Препарат по показанию ХОБЛ у детей не применяется. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Очень часто: головная боль, назофарингит. Часто: пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, грипп, кандидоз полости рта и глотки, орофарингеальная боль, синусит, фарингит, ринит, кашель, дисфония, боль в животе, артралгия, боль в спине, переломы, лихорадка, мышечный спазм. Нечасто: экстрасистолия. Редко: парадоксальный бронхоспазм. По данным клинических исследований пневмония и переломы более часто наблюдались у пациентов, страдающих ХОБЛ. ПЕРЕДОЗИРОВКА. Передозировка может вызывать развитие симптомов и признаков, обусловленных действием отдельных компонентов препарата и характерных для передозировки бета₂-агонистами и ингаляционными глюкокортикостероидами. Специфическое лечение передозировки отсутствует. Назначается симптоматическая терапия и, при необходимости, обеспечивается соответствующее наблюдение за больным. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Следует избегать одновременного приема неселективных и селективных бета-блокаторов, исключая случаи, когда их назначение строго необходимо. При одновременном назначении препарата с сильными ингибиторами изофермента цитохрома СYP3A4 (например, кетоконазол, ритонавир) следует соблюдать осторожность, поскольку возможно повышение системного воздействия вилантерола и флутиказона фуруата. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат не предназначен для купирования острых симптомов бронхиальной астмы или обострения ХОБЛ. Пациентам с бронхиальной астмой или ХОБЛ не следует прекращать лечение без наблюдений врача. После приема препарата может развиваться парадоксальный бронхоспазм. В этом случае показаны неотложное назначение ингаляционного бронходилататора короткого действия и немедленная отмена препарата Релвар. На фоне лечения препаратом могут развиваться нежелательные явления, связанные с течением бронхиальной астмы или обострением заболевания. В ходе клинических исследований у пациентов с ХОБЛ, получающих препарат Релвар, наблюдалось повышение частоты развития пневмонии; частота возникновения переломов костей была низкой во всех лечебных группах, получавших комбинацию вилантерола и флутиказона фуруата, но несколько выше (2 %), чем в группе, получавших монотерапию вилантеролом 22 мкг (< 1 %). ФОРМА ВЫПУСКА. Порошок для ингаляций дозированный, 22 мкг + 92 мкг/доза, 22 мкг + 184 мкг/доза. По 30 доз в пластиковом ингаляторе. УСЛОВИЯ ВЫПИСКИ. По рецепту.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата Релвар Эллипта®. Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат ГСК обращайтесь в ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» по адресу: 121614, Москва, ул.Крылатская, д. 17, стр. 3, либо по тел.: (495) 777-89-00, факсу: (495) 777-89-01, электронной почте: ru.safety@gsk.com.