

Приложение II

Научни заключения и основания за положително становище

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на Flutiform и свързани с него имена (вж. Приложение I)

Flutiform 50/5, 125/5 и 250/10 микрограма суспензия под налягане за инхалация е нова комбинация от фиксирани дози на две добре познати активни лекарствени вещества, флутиказон пропионат и формотерол фумарат. Предназначен е за използване при управление на астма, формулиран като суспензия под налягане за инхалация в три концентрации и се прилага чрез инхалатор, освобождаващ контролирана доза (pMDI).

Флутиказон пропионат е инхалаторен глюкокортикостероид с мощно локално противовъзпалително действие и по-ниска честота на нежелани лекарствени реакции, отколкото са наблюдавани с пероралните кортикостероиди. Доказано е, че флутиказон пропионат намалява симптомите и обострянията на астма и понижава реактивността на дихателните пътища към хистамин и метахолин при пациенти с хиперреактивност на дихателните пътища.

Формотерол фумарат е селективен дългодействащ бета-2-адренергичен агонист, който въздейства предимно върху бета-2-адренергичните рецептори на бронхиалната гладка мускулатура, в резултат на което предизвиква релаксация и бронходилатация. Формотерол фумарат се прилага чрез перорална инхалация при управление на пациенти с обратима обструкция на дихателните пътища. След перорално инхалиране на формотерол началото на бронходилатация настъпва бързо, в рамките на 1–3 минути, и продължителността на ефекта след приложение на еднократна доза е 12 часа. Формотерол фумарат е особено полезен при пациенти с обратима обструкция на дихателните пътища, при които симптомите продължават да се появяват въпреки лечението с противовъзпалително средство като например инхалаторен кортикостероид.

Продуктите са перорални инхалаторни продукти и комбинираната терапия на инхалаторен глюкокортикостероид и селективен дългодействащ бета-2-адренергичен агонист е добре установена за използване при редовно лечение на възрастни и деца с астма, където приложението на такава комбинация се смята за уместно. Специфичната формулировка на комбинация от фиксирани дози от тези две добре познати активни вещества, флутиказон пропионат и формотерол фумарат, обаче е нова.

Показанието, за което е предназначена, е редовно лечение на астма, където е подходящо използването на комбиниран продукт (инхалаторен кортикостероид и дългодействащ бета-2 агонист):

- За пациенти, които не са задоволително контролирани с инхалаторни кортикостероиди и инхалаторен краткодействащ бета-2 агонист при необходимост. [“Step-up“ показание] (прилагане на стъпаловидния подход за контролиране на астмата)

или

- За пациенти, които вече са задоволително контролирани от инхалаторен кортикостероид и дългодействащ бета-2 агонист. [“Switch” показание]

Програмата за клинично развитие за Flutiform е създадена за оценка на ефикасността и безопасността в предназначенията популация пациенти.

Общата програма се състои от 18 завършени проучвания и включва почти 5000 пациенти. Петте основни фаза III проучвания на Flutiform включват приблизително 2500 пациенти, а базата данни за безопасността включва над 1900 пациенти, лекувани с Flutiform.

Целта на основните клинични проучвания е да се сравни ефикасността и безопасността на Flutiform с отделните му компоненти, когато се прилагат поотделно и заедно, но вдишвани от отделни

инхалатори. Поддържащи проучвания сравняват ефикасността и безопасността на Flutiform с други комбинирани терапии. Програмата за развитие оценява също ефикасността и безопасността на Flutiform, прилаган със или без спейсър, и изследва ефикасността и безопасността на Flutiform в съответните подгрупи.

Възражаващата държава-членка посочва, че не е установено доказателство за подобен контрол на възпалението от флутиказон в този нов комбиниран продукт от фиксирани дози в сравнение с флутиказон като монотерапия или в комбинация с други дългодействащи бета-2 агонисти или във фармакокинетични проучвания, или в клинични проучвания. В двете заявени показания преди това използваният инхалаторен кортикостероид (ICS) се заменя с инхалаторния кортикостероид във Flutiform, за който се изисква такова доказателство.

Въз основа на резултатите от фармакокинетичните и клиничните проучвания възражаващата държава-членка заявява, че доказателство за равностойна бионаличност или контрол на възпалението не е установено, защото:

- В представените фармакокинетични данни системната експозиция на флутиказон е по-ниска (67%) след вдишване на Flutiform, отколкото след едновременното вдишване на флутиказон и формотерол от монопродукт чрез pMDI.

Дизайните на клиничните проучвания не са подходящи за установяване на еквивалентен контрол на възпалението, защото посоченият параметър за разграничаване на потенциалната разлика между два ICS продукта са обострянията (особено тежки обостряния). За да се разграничи дадена потенциална разлика е необходимо проучване с дълга продължителност, например 6-12 месеца. Нито едно от представените клинични изпитвания не е било с такава продължителност.

В рамките на процедурата по сезиране по член 29 параграф 4 заявителят е поканен да отговори на следния текст: *„В контекста на наличните фармакокинетични данни, показващи по-ниска системна експозиция на флутиказон пропионат компонента на този комбиниран продукт от фиксирани дози, е налице безпокойство, че пациентите, приемащи тази комбинация от фиксирани дози, независимо дали става дума за показанието „замяна“ или за показанието „step-up“, не могат да получат същото ниво на ефикасност по отношение на дългосрочен контрол на астмата. Заявителят следва да обсъди този проблем в контекста на относително кратката продължителност на клиничното проучване и факта, че формотерол фумарат компонентът в тази комбинация от фиксирани дози може да маскира загуба на контрол чрез контролиране на симптомите и бронходилатация.“*

Фармакокинетични (ФК) данни

Фармакокинетичното проучване (проучване FLT1501), породило безпокойство, е проведено с цел оценка на сравнителната безопасност на Flutiform в сравнение с прилагания чрез pMDI монопродукт, който се предлага на пазара. На около 20 пациенти във всяка група на това проучване с паралелни групи са прилагани Flutiform 500/20 (флутиказон пропионат 500 µg и формотерол фумарат 20 µg) или GSK флутиказон пропионат 500 µg pMDI + Novartis формотерол фумарат 24 µg pMDI. Относителната бионаличност на флутиказон пропионат в стационарно състояние е 67% след приложение на Flutiform, в сравнение с GSK флутиказон пропионат pMDI.

Фармакокинетичните данни в проучване FLT1501 са сравнени със съответния набор от фармакодинамични (ФД) данни от проучване FLT3503. Тези ФК и ФД проучвания включват същите концентрации/дозы на Flutiform, GSK флутиказон пропионат pMDI и Novartis формотерол фумарат pMDI, като всички продукти и в двете проучвания са прилагани чрез един и същи спейсър, което позволява валидно сравнение на ФК и ФД данни. Това сравнение показва, че въпреки по-ниската относителна бионаличност на флутиказон пропионат, ефектът върху предварителната доза на ФИО₁ (форсиран експираторен обем за 1 сек.) (който в проучване FLT3503 е доказано медиран само от флутиказон пропионат) е числено по-висок с Flutiform 500 µg/20 µg, отколкото с GSK флутиказон

пропионат 500 µg (самостоятелно или заедно с Novartis формотерол фумарат 24 µg). Включването на втора, по-ниска доза на Flutiform (100 µg/10 µg) във фармакодинамичното проучване също е информативно. Ефектите с ниската доза на Flutiform (100 µg/10 µg) върху предварителната доза на ФЕО₁ са подобни на тази с високата доза на GSK флутиказон пропионат 500 µg (самостоятелно или в комбинация с формотерол фумарат 24 µg).

Литературните данни показват, че дори фармакокинетичните данни да отразяват точно сравнителното доставяне на лекарството в белите дробове за Flutiform срещу GSK флутиказон пропионат рMDI, подобни разлики не са от клинично значение. Освен това несъответствието между ФК и ФД данни за Flutiform предполага, че фармакокинетичните данни не отразяват точно сравнителното доставяне в белите дробове и не са валиден заместител за клиничния ефект. Заявителят представя някои от причините, които вероятно биха могли да обяснят такова несъответствие: това може да е функция на отклонението в белодробната ФК на перорално вдишвания продукт (OIP) от принципите на стандартната ФК, т.е. за разлика от конвенционалния ФК анализ (например за таблетки) концентрациите на OIP в кръвта са заместител „след събитието“ (а не „преди събитието“) относно ефикасността и не е задължително стандартният ФК анализ да определя престоя на лекарството в мястото на действие в белите дробове.

CHMP отбелязва, че разликите в мощността, наблюдавани между Flutiform и GSK флутиказон пропионат в проучване FLT1501 (67% относителна бионаличност), са в рамките на един и същи обхват на вариация, както се наблюдава при пациентите (от вдишване до вдишване), между различните партии от един и същи продукт и между различните инхалатори, съдържащи същото или повече от едно от същите активни вещества и са без нежелани клинични последици, и поради това е вероятно да са клинично незначими. В допълнение сравнението на тези ФК данни с ФД данни, проучване FLT3503, показва, че въпреки по-ниската относителна бионаличност на флутиказон пропионат в този нов комбиниран продукт от фиксирани дози ефектът върху предварителната доза на ФЕО₁ (който в проучване FLT3503 е доказано медиран само от флутиказон пропионат) е числено по-висок с Flutiform 500 µg/20 µg, отколкото с GSK флутиказон пропионат 500 µg (или прилаган самостоятелно или прилаган заедно с Novartis формотерол фумарат 24 µg). Проучване FLT 3503 също включва сравнение с по-ниска доза на Flutiform и ефектите, наблюдавани с тази по-ниска доза на Flutiform (100 µg/10 µg) върху предварителната доза на ФЕО₁ са сходни с тези, наблюдавани с високата доза на GSK флутиказон пропионат 500 µg (прилаган самостоятелно или в комбинация с формотерол фумарат 24 µg). CHMP е на мнение, че тези открития предполагат, че фармакокинетичните данни от проучване FLT1501 не отразяват точно доставянето до белите дробове и затова в проучването не са валиден заместител за клиничната ефикасност на Flutiform.

Освен това CHMP отбелязва, че необходимостта да се докаже или фармакокинетична или терапевтична еквивалентност с даден референтен продукт не е изискване за тази разработка, която е подадена в съответствие с Директива 2001/83/ЕО, член 10б относно заявление за фиксирана комбинация - *изискващо цялостни административни данни и данни, свързани с цялостното качество, неклинични и клинични данни само за комбинацията*; специфичната комбинация от тези две добре познати активни вещества, флутиказон пропионат и формотерол фумарат, е нова и следователно не е необходимо да се доказва равностойност/терапевтична еквивалентност.

Маскиране на всеки по-малък клиничен ефект на кортикостероидите от дългодействащ бета-2 агонист

От петте основни проучвания, представени с това заявление за разрешаване за употреба, три са предназначени да улеснят точно, вътрешно валидирано проучване по отношение на това дали дългодействащият бета-2 агонист формотерол фумарат „маскира“ недостатъчните кортикостероидни ефекти на Flutiform върху предварителната доза на ФЕО₁. Тази крайна точка (т.е. промяна във ФЕО₁ от предварителната доза в началото на лечението) е определена *априори* като първичната крайна точка за оценка на кортикостероидния ефект.

Заявителят посочва, че изборът на тази крайна точка е в съответствие с Ръководството за клинични изпитвания на лекарствени продукти за лечение на астма (CPMP/EWP/2922/01); приема се за подходяща крайна точка за измерване ефекта на инхалаторните кортикостероиди, съгласно Ръководството на CHMP за перорално вдишвани продукти (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1); и се изтъква като основна крайна точка в проучванията при астма от съвместна експертна комисия на Американското торакално дружество и Европейското респираторно дружество (ATS/ERS).

Оценка на данните от предварителната доза на ФЕО₁ в трите специфични проучвания показва, че в две от трите проучвания формотерол фумарат няма ефект върху предварителната доза на FEV₁, докато в третото проучване е налице известен остатъчен ефект на формотерол върху предварителната доза на ФЕО₁, но е недостатъчен, за да се обясни степента на разликата на терапевтичния ефект на предварителната доза на ФЕО₁ между Flutiform и флутиказон пропионат рMDI.

CHMP подкрепя дизайните на клиничното проучване във фаза III клинична програма за развитие и използването на предварителна доза на ФЕО₁ като първична крайна точка за ефикасност по отношение на кортикостероидния ефект. Комитетът също е на мнение, че наблюдаваните при Flutiform кортикостероидни ефекти са не по-малки от тези, наблюдавани с GSK флутиказон пропионат рMDI и че формотерол фумарат не "маскира" значително всеки по-малък ефект на кортикостероидите. Явната по-ниска системна наличност на флутиказон пропионат във Flutiform, в сравнение с GSK флутиказон пропионат рMDI не изглежда да води до по-малък клиничен ефект. Клиничните резултати показват, че флутиказон пропионат във Flutiform е не по-малко ефективен по отношение на клиничните ефекти от GSK флутиказон пропионат.

Контрол и обостряния на астмата

Контрол на астмата е една от двете основни цели на лечението при управление на астмата (другата е намаляване на риска от обостряния). Това е многоизмерна концепция, включваща симптоми, нощни събуждания, използване на спасителни лекарства, функцията на белите дробове и ограничаване на дейността. Няколко крайни точки, които отразяват тези различни аспекти на контрола на астмата са модулирани от дългодействащите бета-агонисти.

Данните, предоставени от заявителя, показват, че контролът на астмата с Flutiform е по-ефективен от този с флутиказон пропионат рMDI самостоятелно, както и че контролът на астмата с Flutiform е подобен на този с флутиказон пропионат рMDI + формотерол фумарат рMDI. По отношение на продължителността на основните проучвания (8-12 седмици), литературните данни подкрепят мнението, че ефектите от лечението върху променливите на контрола на астмата са максимални в рамките на 3 месеца и след това се задържат. По същество заявителят твърди, че резултатите за контрол на астмата от основните проучвания трябва логично да се екстраполират към по-дългосрочен план.

Поставеният от CHMP въпрос предполага, че 67% относителна бионаличност на флутиказон пропионат компонента на Flutiform, в сравнение с GSK флутиказон пропионат рMDI може да се превърне в по-малък ефект на инхалаторния кортикостероид и че този по-малък ефект ще бъде най-добре оценен в 6- до 12-месечно проучване на обострянията. Тази хипотеза на свой ред доведе до опасения по отношение на продължителността на 8 до 12 седмичните проучвания на заявителя. Освен това е предложено „тежки“ обостряния да са най-отличителната променлива на обострянията.

Заявителят обаче е установил, че в литературата няма доказателства в подкрепа на такова схващане. В проучвания, сравняващи многократна двойна доза на флутиказон пропионат, връзката доза-отговор за обострянията никога не е доказана. Те включват две публикувани проучвания, в които участват специално пациенти с анамнеза за скорошни обостряния и които са проведени в продължение на 6 до 12 месеца (Ind 2003; Verona 2003). Тези резултати не означават, че умерените разлики в доставянето на инхалаторен кортикостероид в белите дробове ще доведе до разлики в риска от обостряне.

По отношение на предположението, че "тежки" обострения са оптималната променлива, с която да се разглеждат евентуалните разлики в ефекта на инхалаторния кортикостероид, заявителят коментира, че литературата не подкрепя тази идея. Литературата не подкрепя и идеята, че обостренията, хванати в рамките на клиничните проучвания на заявителя може да не са задоволителни. Групата от водещи световни експерти в областта на респираторната система (ATS/ERS) неотдавна предложи стандартизирани дефиниции на клинично значими обострения за използване в бъдещите изпитвания. Обостренията, хванати в рамките на проучванията на заявителя, са в съответствие с тези, описани от ATS/ERS (въпреки че съществуват различия в терминологията).

Що се отнася до наличните данни в проучванията на заявителя за „Step-up“ сравнението необичайните случаи на „някакво“ обостряне са с 33% по-високи при флутиказон пропионат, отколкото при пациенти, лекувани с Flutiform ($p = 0,019$), докато годишната честота на обостренията е 49% по-висока при флутиказон пропионат, отколкото при пациенти, лекувани с Flutiform ($p = 0,004$). Тези данни са получени от петте основни 8- до 12-седмични проучвания и демонстрират ползата на Flutiform по отношение на предпазване от обострения в сравнение с монотерапията с флутиказон пропионат. Публикувани източници показват, че тези терапевтични разлики в най-лошия случай остават статични, а в най-добрия повишават ползата от Flutiform в дългосрочен план.

По отношение на „Switch“ показанието, в основното проучване „Switch“ (проучване FLT3503) делът на страдащите от обострения пациенти е подобен при лекуваните с Flutiform и с флутиказон пропионат + формотерол фумара (съответно 36,4% и 35,3%) въпреки че този анализ не притежава дискриминативна способност, тъй като делът на пациентите, лекувани с флутиказон пропионат монотерапия, страдащи от обострения е бил сходен (37,4%). Въпреки това, анализ на средногодишните честоти на обостренията при това проучване е в състояние да разграничи ефектите на лечението с високи дози ICS-LABA (инхалаторен кортикостероид - дългодействащ бета-2 агонист) (Flutiform 500 μ g/20 μ g и флутиказон пропионат 500 μ g + формотерол фумарат 24 μ g) от лечение с ниска доза ICS LABA (флутиказон пропионат 100 μ g/10 μ g) и флутиказон пропионат 500 μ g монотерапия. Коефициент на годишната честота на обостренията от 0,98, т.е. много близък до единица, за сравняването на Flutiform 500 μ g/20 μ g срещу флутиказон пропионат 500 μ g + формотерол фумарат 24 μ g следователно е показателен за не по-малка ефикасност, но не е статистически определен. Данните за обостренията обаче са подкрепени от нощните симптоми и преустановяването на лечението поради липса на данни за ефикасността. Тези крайни точки са явно породени от инхалаторните кортикостероиди и/или отразяват връзката доза-отговор на инхалаторните кортикостероиди и всички предоставят точни статистически доказателства, че ефектите на инхалаторните кортикостероиди на Flutiform не са по-малки от тези на флутиказон пропионат + формотерол фумарат. Данните за предварителните дози на ФЕО₁ в това проучване, които отново показват явен медиран ефект от инхалаторните кортикостероиди, не предоставят доказателства за по-нисък ефект на инхалаторните кортикостероиди с Flutiform, отколкото се наблюдава с флутиказон пропионат + формотерол фумарат.

По отношение на „Switch“ терапията CHMP приема дискусиите, представени от заявителя и е на мнение, че клиничните ефекти на Flutiform, по отношение на контрола и риска от обострения на астмата са сравними/сходни с клиничните ефекти на GSK флутиказон пропионат и Novartis формотерол фумарат, прилагани едновременно.

Степента на промените, наблюдавани в редица вторични крайни точки помага за количественото определяне на клиничното значение на ефектите, наблюдавани върху белодробната функция и честотата на обостренията. При широкия диапазон на крайните точки като прекъсване поради липса на ефикасност, дни и нощи без симптоми и количеството на *спасителните* лекарства, размерът на наблюдавания ефект е клинично значим. Тези констатации трябва да се разглеждат заедно с резултатите, които показват, че клиничните ефекти на Flutiform са сравними с клиничните ефекти на GSK флутиказон пропионат и Novartis формотерол фумарат, прилагани едновременно. Това осигурява допълнителна подкрепа за клиничната значимост на ефектите, наблюдавани с Flutiform.

По отношение на „Step-up“ показанието, отново СНМР приема дискусиите, представени от заявителя и е на мнение, че клиничните ефекти на Flutiform, по отношение на контрола на астмата са по-високи от клиничните ефекти на GSK флутиказон пропионат, прилаган самостоятелно. Представените данни по отношение на обострянията показват повишена полза на Flutiform при предпазване от обостряния, в сравнение с GSK флутиказон пропионат, прилаган самостоятелно – необичайните случаи на настъпване на някакво обостряне са с 33% по-високи и годишната честота на обострянията е с 49% по-висока при пациентите, получаващи GSK флутиказон пропионат, отколкото при пациенти, получаващи Flutiform, съответно $p = 0,019$ и $p = 0,004$.

Прогностична стойност на ФЕО₁ данните

За по-нататъшно решаване на проблемите, повдигнати по отношение на продължителността на клиничните проучвания на заявителя и за да допълни данните за обострянията и други клинични данни, заявителят преразглежда данните за ФЕО₁ и тяхната прогностична стойност.

В свое неотдавнашно становище на базата на консенсус за контрола и обострянията на астмата ATS/ERS идентифицират предварителната доза на ФЕО₁ като основна крайна точка в проучванията при астма и като средство за предсказване на бъдещ риск от обостряния. Тази препоръка е направена въз основа на няколко публикувани проучвания, които са доказали прогнозната стойност на предварителната доза и на случайната/последваща доза на ФЕО₁ относно както на средно-, така и на по-дългосрочен план. Краткосрочните и дългосрочни проучвания на заявителя са показали същата връзка между ФЕО₁ и риска от бъдещи обостряния.

В допълнение към казаното по-горе е наблюдението от няколко публикувани проучвания, че ФЕО₁ е максимален след приблизително 8 до 12 седмично лечение, базирано на инхалаторни кортикостероиди и след това е стабилен. Отново подобна тенденция е наблюдавана в дългосрочното проучване на заявителя.

Що се отнася до данните в клиничните проучвания на заявителя: За „Step-up“ показанието ефектите както на предварителната доза, така и на последващата доза на ФЕО₁ при 8 до 12 седмици са били значително по-големи с Flutiform в сравнение с флутиказон пропионат; за „Switch“ показанието ефектите на предварителната и последващата доза на ФЕО₁ числено превъзхождат Flutiform над флутиказон пропионат + формотерол фумарат (сравнения при двете популации „Per Protocol“ и „Intention-to-Treat“).

В заключение, като се има предвид дългосрочната прогнозна стойност на ФЕО₁, като се има предвид статичния характер на ФЕО₁ след 8 до 12 седмици на лечение, и като се има предвид модела на данните за ФЕО₁, наблюдавани в петте основни проучвания, СНМР счита, че не съществува причина да се очаква, че в дългосрочен план рискът от обостряния с Flutiform може да надвишава този с флутиказон пропионат самостоятелно („Step-up“ показанието) или флутиказон пропионат в комбинация с формотерол фумарат („Switch“ показанието). Тези заключения, въз основа на непряка оценка на риска от бъдещи обостряния, са в съответствие със и подкрепят онези, които се основават на пряко наблюдение на честотите на обострянията по време на клиничните проучвания.

СНМР е на мнение, че не се изискват клинични данни, генерирани в продължение на 6 до 12 месеца за допълнително изясняване нивото на контрол на астмата и допълнителна оценка на честотите на обострянията, наблюдавани с Flutiform в сравнение с флутиказон пропионат, прилаган едновременно с формотерол фумарат или самостоятелно.

Основания за положително становище

Като се има предвид, че

- Комитетът взема предвид нотификацията на процедурата по сезиране, повдигната от Обединеното кралство съгласно член 29 параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО на Съвета.
- Комитетът преразглежда всички налични данни, предоставени от заявителя, за справяне с потенциалния сериозен риск за общественото здраве, по-специално ефикасността по отношение на дългосрочния контрол на астмата.
- Комитетът счита, че общата безопасност и ефикасност са доказани в достатъчна степен от представените проучвания.
- Поради това Комитетът заключава, че съотношението полза/риск на Flutiform в заявените показания е благоприятно.

СНМР препоръчва издаването на разрешение за употреба, за което кратката характеристика на продукта, опаковката и листовката остават съобразно окончателните варианти, приети в рамките на процедурата на Координационната група, както е посочено в Приложение III за Flutiform и свързани с него имена (вж. Приложение I).