

Παράρτημα II

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Flutiform και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. παράρτημα Ι)

Το Flutiform 50/5, 125/5 και 250/10 μικρογραμμάρια εναιώρημα υπό πίεση για εισπνοή είναι ένας νέος συνδυασμός σταθερής δόσης δύο ήδη γνωστών δραστικών φαρμακευτικών ουσιών, της προπιονικής φλουטיκαζόνης και της φουμαρικής φορμοτερόλης. Προορίζεται για τη διαχείριση του άσθματος, διατίθεται υπό μορφή πεπιεσμένου εναιωρήματος για εισπνοή σε τρεις περιεκτικότητες και χορηγείται μέσω δοσομετρικής συσκευής εισπνοής υπό πίεση (pMDI).

Η προπιονική φλουטיκαζόνη είναι ένα εισπνεόμενο γλυκοκορτικοστεροειδές με ισχυρή τοπική αντιφλεγμονώδη δράση και με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με τα κορτικοστεροειδή που λαμβάνονται από το στόμα. Η προπιονική φλουטיκαζόνη έχει αποδειχθεί ότι σε ασθενείς με υπεραντιδραστικούς αεραγωγούς μειώνει τα συμπτώματα και τις παροξύνσεις του άσθματος και περιορίζει την αντιδραστικότητα των αεραγωγών στην ισταμίνη και στη μεταχολίνη.

Η φουμαρική φορμοτερόλη είναι ένας εκλεκτικός β_2 -αδρενεργικός αγωνιστής μακράς δράσης που επιδρά επιλεκτικά στους β_2 -αδρενεργικούς υποδοχείς των λείων μυών των βρόγχων προκαλώντας χαλάρωση και βρογχοδιαστολή. Η φουμαρική φορμοτερόλη χορηγείται μέσω εισπνοής από το στόμα για τη διαχείριση των ασθενών με αναστρέψιμη απόφραξη αεραγωγών. Μετά τη χορήγηση της φορμοτερόλης από το στόμα παρατηρείται ταχεία έναρξη βρογχοδιαστολής, εντός 1 - 3 λεπτών. Μετά από χορήγηση μίας δόσης η βρογχοδιαστολή διαρκεί 12 ώρες. Η φουμαρική φορμοτερόλη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς με αναστρέψιμη απόφραξη αεραγωγών που συνεχίζουν να εμφανίζουν συμπτώματα ακόμη και μετά από θεραπεία με αντιφλεγμονώδη παράγοντα, π.χ. εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές.

Τα προϊόντα εισπνέονται από το στόμα, η δε χρήση της συνδυαστικής θεραπείας εισπνεόμενου γλυκοκορτικοστεροειδούς και εκλεκτικού β_2 -αδρενεργικού αγωνιστή μακράς δράσης είναι ήδη καθιερωμένη ως η συνήθης θεραπεία ενηλίκων και παιδιών με άσθμα, στις περιπτώσεις όπου η χρήση ενός τέτοιου συνδυασμού κρίνεται κατάλληλη. Ωστόσο, το συγκεκριμένο σκεύασμα συνδυασμού σταθερής δόσης των δύο αυτών ήδη γνωστών δραστικών ουσιών, ήτοι της προπιονικής φλουטיκαζόνης και της φουμαρικής φορμοτερόλης, είναι νέο.

Η αιτούμενη ένδειξη είναι η συνήθης θεραπεία του άσθματος στις περιπτώσεις όπου η χρήση προϊόντος συνδυασμού (εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς και β_2 -αγωνιστή μακράς δράσης) είναι κατάλληλη:

- για ασθενείς στους οποίους η χορήγηση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς και β_2 -αγωνιστή βραχείας δράσης, κατά περίπτωση, δεν επιφέρει επαρκή έλεγχο. [Ένδειξη για επιθετικότερο θεραπευτικό σχήμα]

ή

- για ασθενείς στους οποίους η χορήγηση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς και β_2 -αγωνιστή μακράς δράσης έχει επιφέρει ήδη επαρκή έλεγχο. [Ένδειξη για αντικατάσταση θεραπευτικού σχήματος]

Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης του Flutiform καταρτίστηκε προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια στον πληθυσμό στόχο.

Συνολικά, στο πρόγραμμα περιλήφθηκαν 18 ολοκληρωμένες μελέτες και μετείχαν περίπου 5.000 ασθενείς. Στις πέντε βασικές μελέτες φάσης III του Flutiform μετείχαν περίπου 2.500 ασθενείς, στη δε βάση δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια περιλαμβάνονται περισσότεροι από 1.900 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Flutiform.

Οι βασικές κλινικές μελέτες σχεδιάστηκαν έτσι ώστε να μπορεί να γίνει σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Flutiform όταν τα μεμονωμένα συστατικά του χορηγούνται χωριστά, όπως και όταν τα μεμονωμένα συστατικά του χορηγούνται μαζί αλλά εισπνέονται από ξεχωριστές συσκευές εισπνοής. Υποστηρικτικές μελέτες σύγκριναν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Flutiform με άλλες θεραπείες συνδυασμού. Το πρόγραμμα ανάπτυξης αξιολόγησε επίσης την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Flutiform με ή χωρίς τη χρήση συσκευής αραίωσης και εξέτασε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά του σε συναφείς υποομάδες.

Το κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις δήλωσε ότι η ισοδυναμία του ελέγχου της φλεγμονής με φλουטיκαζόνη στον νέο αυτό συνδυασμό σταθερής δόσης σε σύγκριση με τη φλουτικαζόνη σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλο β₂-αγωνιστή μακράς διάρκειας δεν έχει αποδειχθεί ούτε σε φαρμακοκινητικές μελέτες ούτε σε κλινικές μελέτες. Σε αμφότερες τις αιτούμενες ενδείξεις το εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές που χορηγείται στο παρελθόν αντικαθίσταται με το εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές στο Flutiform για το οποίο απαιτείται ανάλογη απόδειξη.

Βάσει των αποτελεσμάτων των φαρμακοκινητικών και των κλινικών μελετών, το κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις δήλωσε ότι η ισοδύναμη βιοδιαθεσιμότητα και ο έλεγχος της φλεγμονής δεν έχουν αποδειχθεί διότι:

- Στα φαρμακοκινητικά δεδομένα που παρουσιάστηκαν το ποσοστό της συστημικής έκθεσης της φλουτικαζόνης ήταν μικρότερο (67%) μετά την εισπνοή Flutiform απ' ό,τι μετά την ταυτόχρονη εισπνοή φλουτικαζόνης και φορμοτερόλης από ξεχωριστές συσκευές pMDI.

Ο σχεδιασμός των κλινικών μελετών δεν επέτρεψε την τεκμηρίωση ισοδύναμου ελέγχου της φλεγμονής αφού για τη διάκριση μιας πιθανής διαφοράς μεταξύ δύο εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών η ενδεικνυόμενη παράμετρος είναι οι παροξύνσεις (ιδίως οι οξείες παροξύνσεις). Για τη διαπίστωση ενδεχόμενης διαφοράς απαιτείται η διενέργεια μελέτης μακράς διάρκειας, π.χ. 6-12 μήνες. Καμία από τις κλινικές μελέτες που υποβλήθηκαν δεν είχαν ανάλογη διάρκεια.

Στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής του άρθρου 29 παράγραφος 4, ο αιτών κλήθηκε να απαντήσει στα εξής: «Βάσει των διαθέσιμων φαρμακοκινητικών δεδομένων τα οποία καταδεικνύουν ότι η συστημική έκθεση της προπιονικής φλουτικαζόνης του συγκεκριμένου προϊόντος συνδυασμού σταθερής δόσης είναι μικρότερη, υπάρχει ανησυχία ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν τον συγκεκριμένο συνδυασμό σταθερής δόσης, είτε ως υποκατάστατο είτε προς ενίσχυση της θεραπείας, ενδεχομένως να μην απολαμβάνουν το ίδιο επίπεδο αποτελεσματικότητας σε ό,τι αφορά τον έλεγχο του μακροχρόνιου άσθματος. Ο αιτών πρέπει να διευθετήσει την εν λόγω ανησυχία λαμβάνοντας υπόψη τη σχετικά σύντομη διάρκεια της κλινικής μελέτης και το γεγονός ότι η φουμαρική φορμοτερόλη του συγκεκριμένου συνδυασμού σταθερής δόσης, παρότι ελέγχει τα συμπτώματα και τη βρογχοδιαστολή, ενδέχεται να είναι μειωμένης αποτελεσματικότητας ως προς τον έλεγχο του άσθματος.

Φαρμακοκινητικά δεδομένα

Η φαρμακοκινητική μελέτη (μελέτη FLT1501) που ήγειρε ανησυχίες διενεργήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας του Flutiform σε σύγκριση με αυτήν των προϊόντων που χορηγούνται μέσω εγκεκριμένων δοσομετρικών συσκευών εισπνοής μιας μόνο ουσίας υπό πίεση. Περίπου 20 υποκείμενα στο κάθε σκέλος της εν λόγω παράλληλης ομάδας μελέτης έλαβαν Flutiform 500/20 (προπιονική φλουτικαζόνη 500μg και φουμαρική φορμοτερόλη 20μg) ή προπιονική φλουτικαζόνη 500μg της εταιρείας GSK σε συσκευή pMDI + φουμαρική φορμοτερόλη 24μg της εταιρείας Novartis σε συσκευή pMDI. Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα της προπιονικής φλουτικαζόνης σε σταθερή κατάσταση μετά τη χορήγηση Flutiform ήταν 67% σε σύγκριση με την προπιονική φλουτικαζόνη της εταιρείας GSK σε συσκευή pMDI.

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα της μελέτης FLT1501 συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα φαρμακοδυναμικά δεδομένα της μελέτης FLT3503. Οι εν λόγω φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες αφορούσαν τις ίδιες περιεκτικότητες/δόσεις του Flutiform, της προπιονικής φλουטיκαζόνης της εταιρείας GSK σε συσκευή pMDI και της φουμαρικής φορμοτερόλης της εταιρείας Novartis σε συσκευή pMDI. Όλα τα προϊόντα σε αμφοτέρες τις μελέτες χορηγήθηκαν από την ίδια συσκευή αραίωσης προκειμένου η σύγκριση των φαρμακοκινητικών και των φαρμακοδυναμικών δεδομένων να είναι έγκυρη. Η σύγκριση αυτή κατέδειξε ότι παρά τη χαμηλότερη σχετική βιοδιαθεσιμότητα της προπιονικής φλουטיκαζόνης, η επίδραση στον ταχέως εκπνεόμενο όγκο στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV_1) πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης (η οποία δυνάμει της μελέτης FLT3503 οφείλεται στην προπιονική φλουטיκαζόνη που χορηγείται ως μονοθεραπεία) ήταν αριθμητικά μεγαλύτερη με το Flutiform 500μg/20μg σε σχέση με την προπιονική φλουטיκαζόνη 500μg της εταιρείας GSK (χορηγούμενη είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με τη φουμαρική φορμοτερόλη 24μg της εταιρείας Novartis). Η προσθήκη μιας δεύτερης, μικρότερης δόσης του Flutiform (100μg/10μg) στη φαρμακοδυναμική μελέτη παρέσχε επίσης σημαντικές πληροφορίες. Η επίδραση της χαμηλής δόσης του Flutiform (100μg/10μg) στον FEV_1 πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης ήταν παρόμοια με την επίδραση της υψηλής δόσης της προπιονικής φλουטיκαζόνης 500μg της εταιρείας GSK (χορηγούμενη είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με τη φουμαρική φορμοτερόλη 24μg).

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι ακόμα και αν τα φαρμακοκινητικά δεδομένα αποτυπώνουν δεόντως διαφορές ως προς την εναπόθεση του Flutiform στους πνεύμονες έναντι της προπιονικής φλουטיκαζόνης της εταιρείας GSK σε συσκευή pMDI, τέτοιου είδους διαφορές δεν είναι κλινικά σημαντικές. Επιπλέον, η ασυμφωνία μεταξύ των φαρμακοκινητικών και των φαρμακοδυναμικών δεδομένων για το Flutiform υποδεικνύει ότι τα φαρμακοκινητικά δεδομένα δεν αποτυπώνουν με ακρίβεια τη διαφορά εναπόθεσης στους πνεύμονες και δεν αποτελούν έγκυρο υποκατάστατο δείκτη της κλινικής επίδρασης. Ο αιτών παρουσίασε ορισμένους λόγους οι οποίοι θα μπορούσαν ενδεχομένως να αιτιολογήσουν μια τέτοιου είδους ασυμφωνία: για παράδειγμα, ενδέχεται να αποτελεί συνάρτηση της απόκλισης της φαρμακοκινητικής των εισπνεόμενων από το στόμα προϊόντων από τις βασικές αρχές φαρμακοκινητικής, δηλαδή σε αντίθεση με τη συμβατική ανάλυση των φαρμακοκινητικών δεδομένων (π.χ. για δισκία) οι συγκεντρώσεις των εισπνεόμενων από το στόμα προϊόντων στο αίμα αποτελούν έναν «μετά του συμβάντος» (παρά «προ του συμβάντος») υποκατάστατο δείκτη της αποτελεσματικότητας, η δε βασική ανάλυση των φαρμακοκινητικών δεδομένων δεν προσδιορίζει απαραίτητα τη συγκέντρωση του φαρμάκου στους πνεύμονες.

Η CHMP επεσήμανε ότι οι διαφορές μεγέθους που παρατηρήθηκαν μεταξύ του Flutiform και της προπιονικής φλουטיκαζόνης της GSK στη μελέτη FLT1501 (67% σχετική βιοδιαθεσιμότητα) εμπίπτουν στο ίδιο εύρος διακύμανσης που παρατηρήθηκε στους ασθενείς (από εισπνοή σε εισπνοή) στους οποίους χορηγήθηκαν διαφορετικές παρτίδες του ίδιου προϊόντος και διαφορετικές συσκευές εισπνοής που περιέχουν την ίδια ή περισσότερες από μία εκ των ίδιων δραστικών ουσιών, χωρίς δε αρνητικές κλινικές επιπτώσεις και, ως εκ τούτου, ενδέχεται να μην έχουν κλινική συνάφεια. Επιπλέον, η σύγκριση των εν λόγω φαρμακοκινητικών δεδομένων με τα φαρμακοδυναμικά δεδομένα (μελέτη FLT3503) καταδεικνύει ότι, παρά τη χαμηλότερη σχετική βιοδιαθεσιμότητα της προπιονικής φλουטיκαζόνης στο νέο προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης, η επίδραση στον FEV_1 πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης (η οποία δυνάμει της μελέτης FLT3503 οφείλεται στην προπιονική φλουטיκαζόνη που χορηγείται ως μονοθεραπεία) ήταν αριθμητικά μεγαλύτερη με το Flutiform 500μg/20μg σε σχέση με την προπιονική φλουטיκαζόνη 500μg της εταιρείας GSK (χορηγούμενη είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με τη φουμαρική φορμοτερόλη 24μg της εταιρείας Novartis). Η μελέτη FLT 3503 περιελάμβανε επίσης σύγκριση με χαμηλότερη δόση του Flutiform, οι δε επιδράσεις της χαμηλότερης αυτής δόσης του Flutiform (100μg/10μg) στον FEV_1 πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν με την υψηλή δόση προπιονικής φλουטיκαζόνης 500μg της εταιρείας GSK (χορηγούμενης είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με τη φουμαρική φορμοτερόλη 24μg της εταιρείας Novartis). Η CHMP διατύπωσε την άποψη ότι τα πορίσματα αυτά υποδηλώνουν ότι τα

φαρμακοκινητικά δεδομένα από τη μελέτη FLT1501 δεν αποτυπώνουν με ακρίβεια την πνευμονική εναπόθεση και, ως εκ τούτου, δεν αποτελούν στη συγκεκριμένη μελέτη έγκυρο υποκατάστατο δείκτη της κλινικής αποτελεσματικότητας του Flutiform.

Επίσης, η CHMP επεσήμανε ότι η ανάγκη κατάδειξης είτε της φαρμακοκινητικής ισοδυναμίας είτε της θεραπευτικής ισοδυναμίας προς κάποιο προϊόν αναφοράς δεν είναι προαπαιτούμενο για τη συγκεκριμένη ανάπτυξη, η οποία υποβλήθηκε στο πλαίσιο αίτησης για προϊόν σταθερού συνδυασμού δυνάμει του άρθρου 10β της οδηγίας 2001/83/EK, σύμφωνα με το οποίο απαιτούνται *πλήρη διοικητικά δεδομένα, πλήρη κλινικά και μη κλινικά δεδομένα ποιότητας μόνο για το προϊόν συνδυασμού*. Ο συγκεκριμένος συνδυασμός των δύο αυτών γνωστών δραστικών ουσιών, ήτοι της προπιονικής φλουτικαζόνης και της φουμαρικής φορμοτερόλης, είναι νέος και ως εκ τούτου δεν απαιτείται απόδειξη ισοδυναμίας/θεραπευτική ισοδυναμίας.

Μη ορατή μειωμένη κλινική επίδραση κορτικοστεροειδούς λόγω του β_2 – αγωνιστή μακράς δράσης

Από τις πέντε βασικές μελέτες που υποβλήθηκαν στο πλαίσιο της αίτησης για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας τρεις μελέτες σχεδιάστηκαν έτσι ώστε να διευκολύνουν τη διεξαγωγή μιας διεξοδικής, εσωτερικά εγκεκριμένης εξέτασης του κατά πόσον ο β_2 -αγωνιστής μακράς δράσης φουμαρική φορμοτερόλη συγκαλύπτει την ελλιπή επίδραση των κορτικοστεροειδών του Flutiform στον FEV₁ πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης. Το εν λόγω τελικό σημείο (ήτοι η μεταβολή του FEV₁ από την τιμή αναφοράς πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης) είχε προβλεφθεί εκ των προτέρων ως το πρωτεύων τελικό σημείο για την αξιολόγηση της επίδρασης των κορτικοστεροειδών.

Ο αιτών δήλωσε ότι η επιλογή του συγκεκριμένου τελικού σημείου είναι σύμφωνη προς το επεξηγηματικό σημείωμα για την κλινική μελέτη των φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία του άσθματος (CPMP/EWP/2922/01. Κρίνεται ως αποδεκτό τελικό σημείο για τη μέτρηση της επίδρασης των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της CHMP για τα εισπνεόμενα από το στόμα προϊόντα (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1) και συνιστάται από την κοινή επιτροπή εμπειρογνομόνων της Αμερικανικής Θωρακικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας (ATS/ERS) ως ουσιαστικό τελικό σημείο σε μελέτες άσθματος.

Η αξιολόγηση των δεδομένων σχετικά με τον FEV₁ πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης στις τρεις συγκεκριμένες μελέτες κατέδειξε ότι στις δύο από τις τρεις μελέτες η φουμαρική φορμοτερόλη δεν είχε καμία επίδραση στον FEV₁ πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης, ενώ στην τρίτη μελέτη υπήρχαν κάποιες υπολειμματικές επιδράσεις της φορμοτερόλης στον FEV₁ πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης οι οποίες, ωστόσο, ήταν ανεπαρκείς για να εξηγήσουν το εύρος της διαφοράς της επίδρασης της θεραπείας στον FEV₁ πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης μεταξύ του Flutiform και της προπιονικής φλουτικαζόνης σε συσκευή pMDI.

Η CHMP υποστήριξε τα σχέδια της κλινικής μελέτης στο πλαίσιο του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης φάσης III και τη χρήση του FEV₁ πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης ως πρωτεύοντος τελικού σημείου για την αποτελεσματικότητα της επίδρασης των κορτικοστεροειδών. Η επιτροπή διατύπωσε επίσης την άποψη ότι οι επιδράσεις των κορτικοστεροειδών που παρατηρούνται με το Flutiform δεν υπολείπονται αυτών που παρατηρούνται με τη προπιονική φλουτικαζόνη της εταιρείας GSK σε συσκευή pMDI και ότι η φουμαρική φορμοτερόλη δεν «συγκαλύπτει» αισθητά κάποια μικρότερη επίδραση των κορτικοστεροειδών. Η φαινομενική χαμηλότερη συστηματική διαθεσιμότητα της προπιονικής φλουτικαζόνης στο Flutiform σε σύγκριση με την προπιονική φλουτικαζόνη της εταιρείας GSK σε συσκευή pMDI δεν φαίνεται να συνεπάγεται μικρότερη κλινική επίδραση. Τα κλινικά πορίσματα υποδεικνύουν ότι η προπιονική φλουτικαζόνη στο Flutiform είναι μη κατώτερη σε σχέση με την προπιονική φλουτικαζόνη της εταιρείας GSK από άποψη κλινικής επίδρασης.

Έλεγχος του άσθματος και παροξύνσεις

Ο έλεγχος του άσθματος είναι ο ένας εκ των δύο βασικών στόχων στη διαχείριση του άσθματος (ο άλλος είναι η μείωση του κινδύνου παρόξυνσης). Πρόκειται για μια πολυδιάστατη έννοια στην οποία περιλαμβάνονται συμπτώματα, νυχτερινές αφυπνίσεις, χρήση θεραπείας επί κρίσεως, περιορισμός λειτουργίας και δραστηριότητας των πνευμόνων. Αρκετά τελικά σημεία τα οποία αντικατοπτρίζουν τις διαφορετικές αυτές μορφές του άσθματος ρυθμίζονται με τους β-αγωνιστές μακράς δράσης.

Τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα κατέδειξαν ότι ο έλεγχος του άσθματος που επιτυγχάνεται με το Flutiform είναι αφενός αποτελεσματικότερος από ό,τι με τη προπιονική φλουטיκαζόνη σε συσκευή pMDI και, αφετέρου, παρόμοιος με αυτόν που επιτυγχάνεται με τον συνδυασμό προπιονικής φλουטיκαζόνης σε συσκευή pMDI και φουμαρικής φορμοτερόλης σε συσκευή pMDI. Σε ό,τι αφορά τη διάρκεια των βασικών μελετών (8-12 εβδομάδες), τα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η επίδραση της θεραπείας στις μεταβλητές ελέγχου του άσθματος μεγιστοποιείται εντός τριών μηνών και στη συνέχεια διατηρείται στο επίπεδο αυτό. Ως εκ τούτου, ο αιτών υποστήριξε ότι τα αποτελέσματα του ελέγχου του άσθματος από τις βασικές μελέτες θα πρέπει λογικά να παρεκταθούν και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Το ερώτημα που έθεσε η CHMP υποδηλώνει ότι το 67% της σχετικής βιοδιαθεσιμότητας της προπιονικής φλουטיκαζόνης του Flutiform σε σύγκριση με την προπιονική φλουטיκαζόνη σε συσκευή pMDI της εταιρείας GSK μπορεί να συνεπάγεται μικρότερη επίδραση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και ότι η εν λόγω μικρότερη επίδραση θα ήταν καλύτερο να αξιολογείται στο πλαίσιο 6μηνιας - 12μηνιας μελέτης παροξύνσεων. Η υπόθεση αυτή ήγειρε με τη σειρά της ανησυχίες σχετικά με τη διάρκεια των μελετών (8-12 εβδομάδες) του αιτούντα. Επιπλέον, διατυπώθηκε ότι οι «οξείες» παροξύνσεις αποτελούν τη μεταβλητή παροξύνσεων με τη μεγαλύτερη διακριτική ισχύ.

Ωστόσο, ο αιτών δεν βρήκε στοιχεία στη βιβλιογραφία που να στηρίζουν την άποψη αυτή. Σε μελέτες σύγκρισης της χορήγησης διπλάσιας δόσης προπιονικής φλουטיκαζόνης, η απόκριση βάσει της δόσης για τις παροξύνσεις δεν τεκμηριώθηκε ποτέ. Σε αυτές τις μελέτες περιλαμβάνονται δύο δημοσιευμένες μελέτες στις οποίες μετείχαν ειδικά ασθενείς με ιστορικό πρόσφατων παροξύνσεων και οι οποίες διήρκεσαν 6 έως 12 μήνες (Ind 2003 και Verona 2003). Τα αποτελέσματα αυτά δεν υποδηλώνουν ότι οι μέτριες διαφορές στην εναπόθεση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στους πνεύμονες συνεπάγονται διαφορές στον κίνδυνο παρόξυνσης.

Όσον αφορά την πρόταση σύμφωνα με την οποία οι «οξείες» παροξύνσεις αποτελούν τη βέλτιστη μεταβλητή για την εξέταση των ενδεχόμενων διαφορών στην επίδραση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, ο αιτών παρατήρησε ότι η βιβλιογραφία δεν υποστηρίζει την άποψη αυτή. Επίσης, η βιβλιογραφία δεν παρέχει στοιχεία τα οποία να υποστηρίζουν ότι οι παροξύνσεις που καταγράφηκαν στις κλινικές μελέτες του αιτούντα δεν είναι ενδεχομένως επαρκείς. Η ηγετική παγκοσμίως πνευμονολογική ομάδα εμπειρογνομόνων (ATS/ERS) πρότεινε πρόσφατα την τυποποίηση των ορισμών των κλινικά συναφών παροξύνσεων προκειμένου να χρησιμοποιηθούν σε μελλοντικές δοκιμές. Οι παροξύνσεις που καταγράφηκαν στο πλαίσιο των μελετών του αιτούντα είναι σύμφωνες προς αυτές που περιγράφονται από την ATS/ERS (παρά την ύπαρξη διαφορών στην ορολογία).

Αναφορικά με τα διαθέσιμα δεδομένα από τις μελέτες του αιτούντος για τη σύγκριση της χορήγησης επιθετικότερου θεραπευτικού σχήματος, οι πιθανότητες εμφάνισης οποιασδήποτε παρόξυνσης ήταν κατά 33% υψηλότερες για τους ασθενείς που έλαβαν προπιονική φλουטיκαζόνη έναντι των ασθενών που έλαβαν Flutiform ($p = 0,019$), ενώ το ετήσιο ποσοστό παροξύνσεων ήταν κατά 49% υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν προπιονική φλουטיκαζόνη έναντι των ασθενών που έλαβαν Flutiform ($p = 0,004$). Τα εν λόγω δεδομένα προέκυψαν από τις πέντε βασικές μελέτες διάρκειας 8 έως 12 εβδομάδων και καταδεικνύουν το προστατευτικό όφελος του Flutiform κατά των παροξύνσεων σε σύγκριση με αυτό της μονοθεραπείας με προπιονική φλουטיκαζόνη. Οι δημοσιευμένες πηγές υποδεικνύουν ότι στη χειρότερη

περίπτωση οι διαφορές των θεραπειών θα παραμείνουν ως έχουν ενώ, στην καλύτερη, θα βελτιωθούν μακροπρόθεσμα προς όφελος του Flutiform.

Σε ό,τι αφορά την ένδειξη για αντικατάσταση του θεραπευτικού σχήματος, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν παροξύνσεις στη βασική μελέτη «αντικατάστασης» (μελέτη FLT3503) ήταν παρόμοιο με το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν Flutiform και των ασθενών που έλαβαν συνδυασμό προπιονικής φλουטיκαζόνης+ φουμαρικής φορμοτερόλης (36,4% και 35,3%, αντίστοιχα), αν και η ανάλυση αυτή στερείτο διακριτικής ικανότητας δεδομένου ότι το ποσοστό των ασθενών που έλαβε μονοθεραπεία με προπιονική φλουטיκαζόνη και εμφάνισε παροξύνσεις ήταν παρόμοιο (37,4%). Ωστόσο, η ανάλυση των ετήσιων ποσοστών παροξύνσεων στην εν λόγω μελέτη διαφοροποίησε τα αποτελέσματα των θεραπειών ICS-LABA (εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές - β2 αγωνιστής μακράς δράσης) υψηλής δόσης (Flutiform 500μg/20μg και προπιονική φλουטיκαζόνη 500μg + φουμαρική φορμοτερόλη 24μg) από τα αποτελέσματα της θεραπείας ICS-LABA χαμηλής δόσης (προπιονική φλουטיκαζόνη 100μg/10μg) και της μονοθεραπείας με προπιονική φλουטיκαζόνη 500μg. Ως εκ τούτου, η αναλογία της τάξεως του 0,98 του ετήσιου ποσοστού παροξύνσεων, ήτοι πολύ κοντά στη μονάδα όσον αφορά τη σύγκριση του Flutiform 500μg/20μg έναντι του συνδυασμού προπιονικής φλουטיκαζόνης 500μg + φουμαρικής φορμοτερόλης 24μg, ήταν ενδεικτική της μη κατωτερότητας αλλά δεν ήταν στατιστικά καθοριστική. Ωστόσο, τα δεδομένα παροξύνσεων υποστηρίχθηκαν από τα νυκτερινά συμπτώματα και τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας λόγω της έλλειψης αποτελεσματικότητας. Αποδείχτηκε ότι τα τελικά αυτά σημεία καθορίστηκαν βάσει της χορήγησης ή/και της απόκρισης στη δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, παρείχαν δε ακριβή στατιστικά στοιχεία ως προς το ότι οι επιδράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών του Flutiform δεν υπολείπονταν αυτών του συνδυασμού προπιονικής φλουטיκαζόνης + φουμαρικής φορμοτερόλης. Από τα δεδομένα της συγκεκριμένης μελέτης σχετικά με τον FEV₁ πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης, τα οποία κατέδειξαν την προερχόμενη από τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή επίδραση, δεν προέκυψε ότι η επίδραση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών του Flutiform ήταν κατώτερη από αυτήν του συνδυασμού προπιονικής φλουטיκαζόνης + φουμαρικής φορμοτερόλης.

Σε ό,τι αφορά τη θεραπεία «αντικατάστασης», η CHMP αποδέχθηκε τα επιχειρήματα που προέβαλε ο αιτών και διατύπωσε την άποψη ότι η κλινική επίδραση του Flutiform στον έλεγχο του άσθματος και τον κίνδυνο παρόξυνσης είναι συγκρίσιμη/παρόμοια με την κλινική επίδραση της προπιονικής φλουטיκαζόνης της εταιρείας GSK και της φουμαρικής φορμοτερόλης της εταιρείας Novartis όταν χορηγούνται ταυτόχρονα.

Το εύρος των αλλαγών που παρατηρείται σε διάφορα δευτερεύοντα τελικά σημεία συμβάλλει στην ποσοτικοποίηση της κλινικής συνάφειας των επιδράσεων που παρατηρούνται στην πνευμονική λειτουργία και στο ποσοστό των παροξύνσεων. Στο πλαίσιο ενός ευρύτατου φάσματος τελικών σημείων, όπως η διακοπή της θεραπείας λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας, η απουσία ημερήσιων και νυκτερινών συμπτωμάτων και το ποσοστό χρήσης θεραπείας επί κρίσεως, το μέγεθος της επίδρασης που παρατηρείται έχει κλινική σημασία. Για να στηριχθεί περαιτέρω η κλινική συνάφεια των επιδράσεων που παρατηρούνται με το Flutiform, τα πορίσματα αυτά πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μαζί με τα αποτελέσματα που δείχνουν ότι η κλινική επίδραση του Flutiform είναι συγκρίσιμη με την κλινική επίδραση της προπιονικής φλουטיκαζόνης της εταιρείας GSK και της φουμαρικής φορμοτερόλης της εταιρείας Novartis όταν χορηγούνται ταυτόχρονα.

Σε ό,τι αφορά την ένδειξη για χορήγηση επιθετικότερου θεραπευτικού σχήματος, η CHMP αποδέχθηκε και πάλι τα επιχειρήματα που προέβαλε ο αιτών και διατύπωσε την άποψη ότι η κλινική επίδραση του Flutiform στον έλεγχο του άσθματος είναι ανώτερη από την κλινική επίδραση της προπιονικής φλουטיκαζόνης της εταιρείας GSK που χορηγείται ως μονοθεραπεία. Τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν σχετικά με τις παροξύνσεις καταδεικνύουν αυξημένο προστατευτικό όφελος του Flutiform σε σύγκριση με την προπιονική φλουטיκαζόνη της GSK ως μονοθεραπεία - οι πιθανότητες εμφάνισης οποιασδήποτε παρόξυνσης ήταν κατά 33% υψηλότερες και το ετήσιο ποσοστό παροξύνσεων ήταν κατά 49% υψηλότερο

στους ασθενείς που έλαβαν προπιονική φλουטיκαζόνη της GSK έναντι των ασθενών που έλαβαν Flutiform, $p = 0,019$ και $p = 0,004$, αντίστοιχα.

Προγνωστική αξία των δεδομένων FEV₁

Με σκοπό την περαιτέρω αντιμετώπιση των ανησυχιών όσον αφορά τη διάρκεια των κλινικών μελετών του και τη συμπλήρωση τα δεδομένων σχετικά με τις παροξύνσεις και άλλα κλινικά δεδομένα, ο αιτών επανεξέτασε τα δεδομένα σχετικά με τον FEV₁ και την προγνωστική τους αξία.

Στο πλαίσιο της δήλωσης κοινής συναίνεσης για τον έλεγχο του άσθματος και τις παροξύνσεις, η ATS/ERS προσδιόρισε τον FEV₁ πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης ως ουσιαστικό τελικό σημείο στις μελέτες για το άσθμα και ως παράγοντα πρόγνωσης του μελλοντικού κινδύνου παρόξυνσης. Η σύσταση αυτή διατυπώθηκε βάσει αρκετών δημοσιευμένων μελετών οι οποίες έχουν αποδείξει την προγνωστική αξία του FEV₁ πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης και μετά από τη χορήγηση της δόσης σε τυχαία χρονικά σημεία τόσο μεσοπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα. Οι βραχυχρόνιες και οι μακροχρόνιες μελέτες του αιτούντος έδειξαν την ίδια συσχέτιση μεταξύ FEV₁ και μελλοντικού κινδύνου παρόξυνσης.

Εκτός των ανωτέρω, από αρκετές δημοσιευμένες μελέτες προκύπτει ότι η μέγιστη τιμή του FEV₁ επιτυγχάνεται μετά από θεραπεία διάρκειας περίπου 8 με 12 εβδομάδων με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, η οποία στη συνέχεια σταθεροποιείται. Παρόμοιο πρότυπο κατέδειξε και η μακροχρόνια μελέτη του αιτούντος.

Σε ό,τι αφορά τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες του αιτούντος: Για την ένδειξη χορήγησης επιθετικότερου θεραπευτικού σχήματος, οι επιδράσεις στον FEV₁ τόσο πριν όσο και μετά από τη χορήγηση της επόμενης δόσης σε διάστημα 8 με 12 εβδομάδων ήταν σημαντικά μεγαλύτερες με το Flutiform από ό,τι με την προπιονική φλουטיκαζόνη. Για την ένδειξη χορήγησης θεραπευτικού σχήματος αντικατάστασης οι επιδράσεις στον FEV₁ τόσο πριν όσο και μετά από τη χορήγηση της επόμενης δόσης ευνόησαν αριθμητικά το Flutiform σε σχέση με τον συνδυασμό προπιονικής φλουטיκαζόνης + φουμαρικής φορμοτερόλης (συγκρίσεις πληθυσμού ανά πρωτόκολλο και πληθυσμού με πρόθεση για θεραπεία).

Συμπερασματικά, δεδομένης της μακροχρόνιας προγνωστικής αξίας του FEV₁, της στατικής φύσης του FEV₁ μετά από 8 έως 12 εβδομάδες θεραπείας, καθώς και του προτύπου των δεδομένων FEV₁ που παρατηρήθηκαν στις πέντε βασικές μελέτες, η CHMP θεωρεί ότι δεν υπάρχει λόγος να αναμένεται ότι ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος παρόξυνσης με το Flutiform θα υπερβεί τον κίνδυνο παρόξυνσης με την προπιονική φλουטיκαζόνη ως μονοθεραπεία (ένδειξη για χορήγηση επιθετικότερου θεραπευτικού σχήματος) ή προπιονική φλουטיκαζόνη σε συνδυασμό με φουμαρική φορμοτερόλη (ένδειξη για αντικατάσταση του θεραπευτικού σχήματος). Τα συμπεράσματα αυτά τα οποία βασίστηκαν σε έμμεση αξιολόγηση του μελλοντικού κινδύνου παρόξυνσης είναι σύμφωνα προς και στηρίζουν τα αποτελέσματα της άμεσης παρατήρησης των ποσοστών παρόξυνσης κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών.

Η CHMP έκρινε ότι τα κλινικά δεδομένα που προέκυψαν σε 6 έως 12 μήνες προκειμένου να διασαφηνιστεί πλήρως το επίπεδο ελέγχου του άσθματος και να αξιολογηθούν περαιτέρω τα ποσοστά παροξύνσεων με το Flutiform σε σύγκριση με την προπιονική φλουטיκαζόνη, χορηγούμενη ταυτόχρονα με φουμαρική φορμοτερόλη ή χορηγούμενη ως μονοθεραπεία, είναι περιττά.

Λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης

Εκτιμώντας ότι,

- η επιτροπή έλαβε υπόψη την κοινοποίηση παραπομπής που κίνησε το Ηνωμένο Βασίλειο δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK του Συμβουλίου
- η επιτροπή εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα για την αντιμετώπιση του δυνητικού σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία, ειδικότερα την αποτελεσματικότητα όσον αφορά τον έλεγχο του μακροχρόνιου άσθματος
- η επιτροπή έκρινε ότι η συνολική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα έχουν αποδειχθεί επαρκώς από τις μελέτες που παρουσιάστηκαν
- η επιτροπή απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Flutiform στις ζητούμενες ενδείξεις είναι θετική,

η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο Flutiform και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα I), της οποίας η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παραμένουν ως έχουν -στις τελικές τους εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τις εργασίες της ομάδας συντονισμού- όπως αναφέρεται στο Παράρτημα III.