

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos del dictamen positivo

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Flutiform y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

Flutiform 50/5, 125/5 y 250/10 microgramos, suspensión para inhalación en envase a presión, es una nueva combinación a dosis fija de dos fármacos bien conocidos: el propionato de fluticasona y el fumarato de formoterol. Está indicado para el tratamiento del asma, se presenta en tres concentraciones en forma de suspensión para inhalación en envase a presión, y se administra a través de un inhalador presurizado dosificador (IPD).

El propionato de fluticasona es un glucocorticoide inhalado con una elevada actividad antiinflamatoria local y menor incidencia de acontecimientos adversos que los corticoides orales. Se ha demostrado que el propionato de fluticasona reduce los síntomas y exacerbaciones del asma y disminuye la reactividad de las vías respiratorias a la histamina y la metacolina en pacientes con hiperreactividad de las vías respiratorias.

El fumarato de formoterol es un agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada que, al unirse a los receptores β_2 adrenérgicos del músculo liso de los bronquios, produce relajación y broncodilatación. El fumarato de formoterol se administra por inhalación oral y está indicado para el tratamiento de pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. Una vez inhalado por vía oral, el inicio de la broncodilatación es rápido, en 1-3 minutos, y, tras una sola dosis de formoterol, la broncodilatación tiene una duración de 12 horas. El fumarato de formoterol es particularmente útil en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias que siguen experimentando síntomas a pesar del tratamiento con un agente antiinflamatorio, tal como un corticoide inhalado.

Los productos son para inhalación oral y la terapia combinada de un glucocorticoide inhalado y un agonista β_2 adrenérgico selectivo de acción prolongada está bien establecido en el tratamiento habitual de adultos y niños con asma en los que el uso de esta combinación se considere apropiado. No obstante, la formulación específica de una combinación a dosis fijas de estos dos principios activos muy conocidos, el propionato de fluticasona y el fumarato de formoterol, es nueva.

La indicación solicitada es el tratamiento habitual del asma cuando sea apropiado el uso de un producto combinado (un corticoide inhalado y un agonista β_2 de acción prolongada):

- en pacientes no controlados adecuadamente con corticoides inhalados y agonistas β_2 de acción inmediata administrados «a demanda». [Indicación «intensificación»]

o

- en pacientes adecuadamente controlados con un corticoide inhalado y un agonista β_2 de acción prolongada. [Indicación «cambio»]

El programa de desarrollo clínico de Flutiform se diseñó para evaluar la eficacia y la seguridad en la población de pacientes a los que estaba destinado.

El programa total estaba compuesto por 18 estudios finalizados en los que participaron casi 5000 pacientes. En los cinco estudios fundamentales de fase III para Flutiform participaron aproximadamente 2.500 pacientes y en la base de datos de seguridad se ha incluido a más de 1.900 pacientes tratados con Flutiform.

Los estudios clínicos fundamentales se diseñaron para comparar la eficacia y la seguridad de Flutiform con cada uno de sus componentes individuales administrados por separado y con cada uno de sus componentes individuales administrados a la vez pero con inhaladores distintos. En los estudios de apoyo se comparó la eficacia y la seguridad de Flutiform con otras terapias de combinación. El programa de

desarrolló también evaluó la eficacia y la seguridad de Flutiform administrado con o sin un dispositivo espaciador e investigó la eficacia y la seguridad de Flutiform en varios subgrupos de importancia.

El Estado miembro objetor indicó que no se disponía de estudios farmacocinéticos ni clínicos en los que se estableciera que se podía conseguir un control de la inflamación con fluticasona en este nuevo producto de combinación a dosis fijas similar al obtenido con fluticasona administrada en monoterapia o en combinación con otros agonistas β_2 de acción prolongada. En las dos indicaciones que se solicitan, el corticoide inhalado (ICS) usado anteriormente es sustituido por el corticoide inhalado presente en Flutiform para el que se requieren pruebas.

Basándose en los resultados de los estudios farmacocinéticos y clínicos, el Estado miembro objetor indicó que no se había probado la equivalencia de la biodisponibilidad ni del control de la inflamación porque:

- en los datos farmacocinéticos presentados, la exposición sistémica de fluticasona fue menor (67 %) tras la inhalación de Flutiform que después de la inhalación concurrente de fluticasona y formoterol mediante IPD de monoproductos.

Los diseños de los estudios clínicos no eran adecuados para establecer el control equivalente de la inflamación, ya que para poder distinguir una posible diferencia entre dos ICS, el parámetro indicado son las exacerbaciones (en concreto, las exacerbaciones graves). Para apreciar una posible diferencia es necesario realizar un estudio de larga duración, por ejemplo de 6-12 meses. Ninguno de los ensayos clínicos presentados tenía esta duración.

En el marco del procedimiento de arbitraje conforme al artículo 29 (4), se pidió al Solicitante que respondiera a las preguntas siguientes: *«A la luz de los datos farmacocinéticos disponibles que indican una exposición sistémica menor del componente propionato de fluticasona de este producto de combinación a dosis fijas, existen reservas sobre que los pacientes tratados con esta combinación a dosis fijas, ya sea para la indicación de «sustitución» o para la indicación de «intensificación», pueden no experimentar el mismo nivel de eficacia con respecto al control del asma a largo plazo. El Solicitante deberá tratar estas reservas en vista de la duración relativamente corta del estudio clínico y debido al hecho de que el componente fumarato de formoterol en esta combinación a dosis fijas podría haber enmascarado una pérdida de control de los síntomas y la broncodilatación.»*

Datos farmacocinéticos (FC)

El estudio FC (Estudio FLT1501) que ha dado lugar a las reservas se realizó para evaluar la seguridad comparativa de Flutiform frente a los IPD de monoproducto comercializados. Aproximadamente 20 pacientes de cada rama de este estudio con grupos paralelos recibieron Flutiform 500/20 (500 µg de propionato de fluticasona y 20 µg de fumarato de formoterol) o 500 µg de propionato de fluticasona de GSK en IPD + 24 µg de fumarato de formoterol de Novartis en IPD. La biodisponibilidad relativa del propionato de fluticasona en estado de equilibrio fue del 67 % tras la administración de Flutiform en comparación con el propionato de fluticasona de GSK en IPD.

Los datos sobre FC del Estudio FLT1501 se compararon con el correspondiente grupo de datos sobre farmacodinámica (FD) del Estudio FLT3503. En estos estudios de FC y FD se incluyeron las mismas concentraciones/dosis de Flutiform, de propionato de fluticasona de GSK en IPD y de fumarato de formoterol de Novartis en IPD, y, en ambos estudios, todos los productos se administraron a través del mismo dispositivo espaciador, permitiendo de este modo realizar una comparación válida de los datos de FC y FD. Mediante esta comparación se demostró que, a pesar de la menor biodisponibilidad relativa del propionato de fluticasona, el efecto sobre el VEM₁ previo a la dosis (que en el estudio FLT3503 se demostró que estaba mediado únicamente por el propionato de fluticasona) fue numéricamente mayor con 500 µg/20 µg de Flutiform que con 500 µg de propionato de fluticasona de GSK (bien en monoterapia o

bien junto con 24 µg de fumarato de formoterol de Novartis). La inclusión de una segunda dosis menor de Flutiform (100 µg/10 µg) en el estudio de FD también fue ilustrativa. Los efectos con la dosis baja de Flutiform (100 µg/10 µg) sobre el VEM₁ previo a la dosis fueron similares a los observados con la dosis alta de 500 µg de propionato de fluticasona de GSK (solo o combinado con 24 µg de fumarato de formoterol).

Los datos de referencias bibliográficas indican que, aunque los datos de FC reflejen de modo preciso el depósito pulmonar comparativo del fármaco para Flutiform frente al propionato de fluticasona de GSK en IPD, estas diferencias no tienen importancia desde el punto de vista clínico. Además, la falta de concordancia entre los datos de FC y FD para Flutiform sugiere que los datos de FC no reflejan de forma precisa el depósito pulmonar comparativo y no son un sustituto válido del efecto clínico. El Solicitante presentó algunas razones que podrían explicar dicha falta de concordancia: podría deberse a la desviación de la FC pulmonar del producto de inhalación oral (PIO) de los principios de la FC estándar, es decir, al contrario que los análisis FC convencionales (p. ej., para comprimidos), las concentraciones en sangre de los PIO son un marcador de la eficacia «posterior al acontecimiento» (y no «previo al acontecimiento» y los análisis FC estándar no necesariamente definen la permanencia del fármaco en el lugar de actividad en los pulmones.

El CHMP observó que las diferencias de magnitud observadas entre Flutiform y el propionato de fluticasona de GSK en el Estudio FLT1501 (67 % de biodisponibilidad relativa) están dentro del mismo intervalo de varianza que se observa en los pacientes (de una inhalación a otra), entre lotes diferentes del mismo producto y entre inhaladores diferentes que contienen el mismo principio activo o más de uno de los mismos principios activos, y no presentan consecuencias clínicas adversas, y, por tanto, es probable que sean irrelevantes desde el punto de vista clínico. Además, la comparación de estos datos de FC con los datos de FD, realizada en el Estudio FLT3503, demuestra que, a pesar de la menor biodisponibilidad relativa del propionato de fluticasona en este nuevo producto de combinación a dosis fijas, el efecto sobre el VEM₁ previo a la dosis (que en el estudio FLT3503 se demostró que estaba mediado únicamente por el propionato de fluticasona) fue numéricamente mayor con 500 µg/20 µg de Flutiform que con 500 µg de propionato de fluticasona de GSK (bien en monoterapia o bien junto con 24 µg de fumarato de formoterol de Novartis). En el Estudio FLT3503 también se incluyó una comparación con una dosis menor de Flutiform y los efectos observados con esta dosis menor de Flutiform (100 µg/10 µg) sobre el VEM₁ previo a la dosis fueron similares a los observados con la dosis alta de 500 µg de propionato de fluticasona de GSK (solo en combinación con 24 µg de fumarato de formoterol). El CHMP dictaminó que estos hallazgos sugieren que los datos FC del estudio FLT1501 no reflejan el depósito pulmonar de un modo preciso y, por tanto, en este estudio no son un sustituto válido de la eficacia clínica de Flutiform.

Además, el CHMP observó que la necesidad de demostrar equivalencia farmacocinética o equivalencia terapéutica con un producto de referencia no es un requisito para este desarrollo, que se presentó conforme a la Directiva 2001/83/CE, Artículo 10b, aplicación de combinación fija *que requiere datos clínicos y no clínicos completos administrativos y de calidad únicamente para la combinación*; la combinación específica de estos dos principios activos bien conocidos, propionato de fluticasona y fumarato de formoterol, es nueva y, por tanto, no se tiene que demostrar la equivalencia/equivalencia terapéutica.

Enmascaramiento de cualquier efecto clínico por corticoides producido por el agonista β_2 de acción prolongada

De los cinco estudios fundamentales presentados con esta Solicitud de Autorización de Comercialización, tres tenían un diseño tal que facilitaban un análisis riguroso y con validez interna en cuanto a que el agonista β_2 de acción prolongada, fumarato de formoterol, «enmascara» los efectos de los que carece el corticoide de Flutiform sobre el VEM₁ previo a la dosis. Este criterio de valoración (es decir, el cambio en

el VEM₁ con respecto al basal, antes de la dosis) se diseñó a priori como criterio de valoración principal para evaluar el efecto de los corticoides.

El Solicitante indicó que la elección de este criterio de valoración es consistente con la Nota explicativa sobre Investigación Clínica de Medicamentos para el tratamiento del asma CPMP/EWP/2922/01); está aceptado como criterio de valoración adecuado para medir el efecto de los corticoides inhalados según las Directrices sobre PIO del CHMP (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1); y está recomendado como criterio de valoración esencial en los estudios del asma por un comité conjunto de expertos de la Sociedad Torácica Americana y de la Sociedad Respiratoria Europea (ATS/ERS).

La evaluación de los datos sobre VEM₁ previo a la dosis en los tres estudios especificados demostró que, en dos de ellos, el fumarato de formoterol no tenía ningún efecto sobre el VEM₁ previo a la dosis, mientras que en el tercer estudio sí había algún efecto residual aunque insuficiente para explicar la magnitud de la diferencia del efecto del tratamiento sobre el VEM₁ previo a la dosis entre Flutiform y el propionato de fluticasona en IPD.

El CHMP avaló los diseños de los estudios clínicos dentro del programa del desarrollo clínico de fase III y el uso del VEM₁ previo a la dosis como criterio de valoración principal de la eficacia con respecto al efecto de los corticoides. Asimismo, el Comité dictaminó que los efectos del corticoide observados con Flutiform no son menores que los observados con el propionato de fluticasona de GSK en IPD y que el fumarato de formoterol no «enmascara» apreciablemente ningún efecto menor por parte del corticoide. La aparente disponibilidad sistémica menor del propionato de fluticasona presente en Flutiform en comparación con el propionato de fluticasona de GSK en IPD no parece dar lugar a un efecto clínico menor. Los hallazgos clínicos sugieren que el propionato de fluticasona presente en Flutiform no es inferior con respecto a los efectos clínicos con el propionato de fluticasona de GSK.

Control del asma y exacerbaciones

Uno de los dos principales objetivos del tratamiento en el asma es el control del asma (siendo el otro la reducción del riesgo de exacerbaciones). Es un concepto multidimensional que incorpora síntomas, despertares nocturnos, uso de medicamentos de rescate, función pulmonar y la limitación de la actividad. Varios criterios de valoración que reflejan estas diferentes facetas del control del asma están modulados por los agonistas β de acción prolongada.

Los datos presentados por el Solicitante demostraron que, con Flutiform, el control del asma es superior al obtenido con el propionato de fluticasona en IPD solo y que es similar al obtenido con el propionato de fluticasona en IPD + fumarato de formoterol en IPD. Con respecto a la duración de los estudios fundamentales (8-12 semanas), los datos bibliográficos avalan la hipótesis de que los efectos del tratamiento sobre las variables para el control del asma alcanzan su máximo a los 3 meses y se mantienen posteriormente. Por tanto, el solicitante mantuvo que los resultados sobre el control del asma obtenidos en los estudios troncales deberían extrapolarse al control del asma a más largo plazo.

El CHMP planteó la cuestión de que el 67 % de biodisponibilidad relativa del componente propionato de fluticasona de Flutiform frente al propionato de fluticasona de GSK en IPD se podría traducir en un menor efecto del corticoide inhalado y que dicho efecto menor se evaluaría mejor en un estudio de exacerbaciones a 6-12 meses. A su vez, esta hipótesis ha llevado a plantear reservas sobre las 8-12 semanas de duración de los estudios realizados por el Solicitante. Además, se propuesto que las exacerbaciones «graves» son la variable más representativa de las exacerbaciones.

No obstante, el Solicitante no ha encontrado pruebas bibliográficas que avalen esta opinión. En los estudios de comparación de una dosis doble múltiple de propionato de fluticasona no se ha demostrado en ningún momento una respuesta dependiente de la dosis con respecto a las exacerbaciones. Entre ellos se

incluyen dos estudios publicados en los que participaron específicamente pacientes con antecedentes recientes de exacerbaciones y cuya duración fue de entre 6 y 12 meses (Ind 2003; Verona 2003). Estos resultados no implican que pequeñas diferencias en la liberación pulmonar de los corticoides inhalados den lugar a diferencias en el riesgo de sufrir exacerbaciones.

Con respecto al comentario de que las exacerbaciones «graves» son la variable óptima para analizar las posibles diferencias en el efecto de los corticoides inhalados, el solicitante indicó que no hay nada en las referencias bibliográficas que lo avalen. Asimismo, la bibliografía disponible tampoco ofrece nada que avale la idea de que las exacerbaciones observadas en los estudios clínicos del Solicitante pudieran no ser adecuadas. Recientemente, el principal grupo de expertos mundiales en enfermedades respiratorias (ATS/ERS) ha propuesto definiciones normalizadas de las exacerbaciones clínicamente relevantes para su uso en los futuros ensayos. Las exacerbaciones observadas en los estudios del Solicitante son consistentes con las descritas por los expertos de las sociedades ATS/ERS (aunque sí existen diferencias en lo que respecta a la terminología).

En relación con los datos obtenidos en los estudios del Solicitante, para la comparación de la «intensificación», la probabilidad de sufrir «alguna» exacerbación fue un 33 % mayor en los pacientes tratados con propionato de fluticasona que en los que recibieron Flutiform ($p=0,019$), mientras que el índice anual de exacerbaciones fue un 49 % mayor en el primer grupo de pacientes que en el segundo ($p=0,004$). Estos datos procedían de los cinco estudios fundamentales de 8-12 semanas de duración y demuestran el efecto protector de Flutiform frente a las exacerbaciones frente a la monoterapia con propionato de fluticasona. En las publicaciones se indica que, en el peor de los casos, estas diferencias en los tratamientos permanecerían invariables y, en el mejor de los casos, mejorarían a favor de Flutiform a más largo plazo.

Con respecto a la indicación de «cambio», la proporción de pacientes que experimentan exacerbaciones en el estudio fundamental de «cambio» (estudio FLT3503) fue similar en los pacientes tratados con Flutiform y en los que recibieron propionato de fluticasona + fumarato de formoterol (36,4 % y 35,3 %, respectivamente), aunque este análisis carecía de capacidad de discriminación, ya que la proporción de pacientes tratados con propionato de fluticasona en monoterapia que experimentan exacerbaciones fue similar (37,4 %). No obstante, mediante un análisis de los índices de exacerbación anualizados en este estudio se pudo diferenciar entre los efectos de los tratamientos con dosis elevadas de ICS-LABA (corticoide inhalado-agonista β_2 de acción prolongada) (Flutiform 500 μg /20 μg y propionato de fluticasona 500 μg + fumarato de formoterol 24 μg) y el tratamiento con dosis bajas de ICS—LABA (propionato de fluticasona 100 μg /10 μg) y propionato de fluticasona 500 μg en monoterapia. Por tanto, una proporción del índice de exacerbaciones anual de 0,98, es decir muy cercano a la unidad para la comparación de Flutiform 500 μg /20 μg frente a propionato de fluticasona 500 μg + fumarato de formoterol 24 μg , indica no inferioridad, pero este dato no es estadísticamente definitivo. No obstante, los datos sobre exacerbaciones están respaldados por los síntomas nocturnos y los datos sobre interrupciones del tratamiento debidas a la falta de eficacia. Se demostró que estos criterios de valoración estaban dirigidos por los corticoides inhalados y/o respondían a la dosis de corticoides inhalados y todos proporcionaban pruebas estadísticas rigurosas de que los efectos del corticoide inhalado de Flutiform no eran inferiores a los observados con propionato de fluticasona + fumarato de formoterol. Los datos de VEM₁ previo a la dosis de este estudio, de nuevo un efecto demostrable del corticoide inhalado, no proporcionaron pruebas de un menor efecto del corticoide inhalado con Flutiform que el observado con propionato de fluticasona + fumarato de formoterol.

Con respecto a la terapia de «cambio», el CHMP aceptó los comentarios presentados por el Solicitante y fue de la opinión de que los efectos clínicos de Flutiform con respecto al control del asma y el riesgo de exacerbaciones son comparables o similares a los efectos clínicos del propionato de fluticasona de GSK y del fumarato de formoterol de Novartis administrados a la vez.

La magnitud de los cambios observados en una serie de criterios de valoración secundarios permite cuantificar la importancia clínica de los efectos observados sobre la función pulmonar y el índice de exacerbaciones. En un amplio abanico de criterios de valoración, como, por ejemplo, la interrupción del tratamiento por falta de eficacia, los días y noches sin síntomas y la cantidad de medicación de rescate necesaria, el tamaño del efecto observado es clínicamente importante. Estos hallazgos deben considerarse junto con los resultados que muestran que los efectos clínicos de Flutiform son comparables a los efectos clínicos del propionato de fluticasona de GSK y del fumarato de formoterol de Novartis administrados a la vez. Esto también respalda la importancia clínica de los efectos observados con Flutiform.

Con respecto a la indicación de «intensificación», de nuevo el CHMP aceptó los comentarios presentados por el Solicitante y fue de la opinión de que los efectos clínicos de Flutiform con respecto al control del asma son superiores a los efectos clínicos del propionato de fluticasona de GSK administrado solo. Los datos presentados con respecto a las exacerbaciones demuestran un incremento del beneficio de protección con Flutiform frente al propionato de fluticasona de GSK administrado solo, la probabilidad de que se produzca alguna exacerbación fue un 33 % mayor y el índice de exacerbación anual fue un 49 % mayor en los pacientes tratados con propionato de fluticasona de GSK que en los pacientes que recibieron Flutiform, $p = 0,019$ y $p = 0,004$, respectivamente.

Valor de predicción de los datos del VEM₁

Para abordar las reservas surgidas en relación con la duración de los estudios clínicos del Solicitante y complementar los datos sobre exacerbaciones, además de otros datos clínicos, el Solicitante revisó los datos de VEM₁ y su valor de predicción.

En su reciente Declaración de Consenso sobre el Control del Asma y las Exacerbaciones, los expertos de TAS/ERS identificaron el VEM₁ previo a la dosis como criterio de valoración esencial para los estudios de asma y como factor de predicción del riesgo de futuras exacerbaciones. Esta recomendación se efectuó basándose en varios estudios publicados en los que se ha demostrado el valor de predicción del VEM₁ previo a la dosis y aleatorio/posterior a la dosis tanto a medio como a largo plazo. En los propios estudios a corto y a largo plazo del Solicitante se ha demostrado la misma asociación entre el VEM₁ y el riesgo de futuras exacerbaciones.

Además, también se dispone de la observación realizada en varios estudios publicados de que el VEM₁ es máximo tras el tratamiento basado en corticoides inhalados durante de 8 a 12 semanas y que posteriormente se mantiene. De nuevo, a partir del estudio a largo plazo del Solicitante se pone de manifiesto un patrón similar.

Volviendo a los datos de los estudios clínicos del Solicitante: para la indicación de «intensificación», los efectos sobre el VEM₁ previo a la dosis y posterior a la dosis a las 8-12 semanas fueron significativamente mayores con Flutiform que con propionato de fluticasona; para la indicación de «cambio», los efectos sobre el VEM₁ previo a la dosis y posterior a la dosis fueron favorables en términos numéricos a Flutiform, frente al propionato de fluticasona + fumarato de formoterol (en las comparaciones entre las poblaciones tanto por protocolo como por intención de tratar).

En conclusión, dado el valor de predicción a largo plazo del VEM₁, dada la naturaleza estática del VEM₁ tras 8-12 semanas de tratamiento y dado el patrón de los datos del VEM₁ observados en los cinco estudios fundamentales, el CHMP considera que no hay razones para pensar que el riesgo de exacerbaciones a largo plazo con Flutiform pueda superar al riesgo con propionato de fluticasona administrado en monoterapia (indicación de «intensificación») o con propionato de fluticasona combinado con fumarato de formoterol (indicación de «cambio»). Estas conclusiones basadas en una evaluación indirecta del riesgo de futuras exacerbaciones son consistentes y avalan las basadas en la observación directa de los índices de exacerbación durante los estudios clínicos.

El CHMP fue de la opinión de que no se requieren datos clínicos generados en 6-12 meses para proporcionar aclaración adicional del nivel de control del asma y para evaluar también los índices de exacerbación observados con Flutiform en comparación con el propionato de fluticasona administrado junto con fumarato de formoterol o administrado en monoterapia.

Motivos del dictamen positivo

Considerando que:

- el Comité ha considerado la notificación del procedimiento de arbitraje iniciado por el Reino Unido conforme al Artículo 29(4) de la Directiva del Consejo 2001/83/CE.
- el Comité ha revisado todos los datos disponibles presentados por el solicitante para abordar el potencial de un riesgo grave para la salud pública, en concreto la eficacia con respecto al control del asma a largo plazo.
- el Comité ha considerado que con los estudios presentados se ha probado suficientemente la seguridad y la eficacia globales.
- por tanto, el CHMP ha concluido que la relación riesgo/beneficio de Flutiform en las indicaciones aplicadas es favorable.

El CHMP ha recomendado conceder la autorización de comercialización. El resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto válidos siguen siendo las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación que se mencionan en Anexo III de la documentación de Flutiform y denominaciones asociadas (Ver Anexo I).