

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi per il parere favorevole

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di Flutiform e denominazioni associate (vedere Allegato I)

Flutiform 50/5, 125/5 e 250/10 microgrammi sospensione pressurizzata per inalazione è una nuova combinazione a dose fissa di due sostanze attive ben note, fluticasone propionato e formoterolo fumarato. La destinazione d'uso è nel trattamento dell'asma e la formula è una sospensione pressurizzata per inalazione in tre potenze, somministrata attraverso un inalatore pressurizzato dotato di dosimetro (metered dose inhaler, pMDI).

Fluticasone propionato è un glucocorticoide inalato con alta attività antinfiammatoria locale e una bassa incidenza di effetti indesiderati rispetto a quelli che si osservano con i corticosteroidi orali. È stato dimostrato che fluticasone propionato riduce i sintomi e l'aggravamento dell'asma e fa diminuire la reattività delle vie aeree all'istamina e alla metacolina in pazienti con vie aeree iperattive.

Formoterolo fumarato è un antagonista β_2 adrenergico selettivo a lunga azione ed esercita un effetto preferenziale sui recettori β_2 adrenergici sulla muscolatura liscia dei bronchi producendo rilassamento e broncodilatazione. Formoterolo fumarato si utilizza inalato per via orale nel trattamento di pazienti con ostruzione reversibile delle vie aeree. Dopo l'inalazione orale di formoterolo fumarato la broncodilatazione è rapida, entro 1 – 3 minuti e la broncodilatazione successiva a una singola dose dura per 12 ore. Formoterolo fumarato è particolarmente utile in pazienti con ostruzione reversibile delle vie aeree che continuano ad avere sintomi nonostante il trattamento con un agente antinfiammatorio come un corticosteroide inalato.

I prodotti sono per inalazione orale e la terapia combinata di un glucocorticoide inalato e di un antagonista β_2 adrenergico selettivo a lunga azione è ben nota per il trattamento regolare di adulti e ragazzi con asma laddove l'uso di una tale combinazione è considerato appropriato. La specifica formulazione di una combinazione a dose fissa di queste ben note sostanze attive, fluticasone propionato e formoterolo fumarato, è però nuova.

L'indicazione richiesta è il trattamento regolare dell'asma quando è appropriato l'uso di un prodotto di combinazione (un corticosteroide inalato e un antagonista β_2 a lunga azione).

- Per pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi inalati e antagonista β_2 a breve azione inalato 'al bisogno'. [Indicazione "iniziale"]

Oppure

- Per pazienti già adeguatamente controllati sia con un corticosteroide inalato che con un antagonista β_2 a lunga azione. [Indicazione "di passaggio"]

Fu esposto il programma di sviluppo clinico di Flutiform per valutarne l'efficacia e la sicurezza nella popolazione di pazienti a cui è destinato.

Il programma complessivo comprendeva 18 studi e includeva circa 5000 pazienti. I cinque studi pivotal di fase III su Flutiform inclusero circa 2500 pazienti e il database della sicurezza comprende oltre 1900 pazienti trattati con Flutiform.

Gli studi clinici pivotal furono concepiti per confrontare l'efficacia e la sicurezza di Flutiform con i singoli componenti somministrati separatamente e con i singoli componenti somministrati assieme ma inalati da inalatori separati. Studi di supporto confrontarono l'efficacia e la sicurezza di Flutiform con altre terapie di combinazione. Il programma di sviluppo valutò anche l'efficacia e la sicurezza di Flutiform somministrato con o senza un distanziatore e indagò l'efficacia e la sicurezza di Flutiform nei relativi sottogruppi.

Lo Stato membro obiettante affermò che la prova che il controllo dell'inflammation da parte di fluticasone in questo nuovo prodotto di combinazione a dose fissa sia simile a fluticasone come monoterapia o in combinazione con altri antagonisti β_2 a lunga azione non è stata data né in studi farmacocinetici né in studi clinici. In entrambe le indicazioni rivendicate il corticosteroide inalato (ICS) precedentemente usato è sostituito in Flutiform dal corticosteroide inalato per il quale è richiesta tale prova.

Sulla base dei risultati degli studi farmacocinetici e clinici lo Stato membro obiettante affermò che la prova della biodisponibilità equivalente o del controllo dell'inflammation non è definita perché:

- Nei dati farmacocinetici presentati, l'esposizione sistemica di fluticasone era inferiore (67%) dopo l'inalazione di Flutiform rispetto a dopo l'inalazione contemporanea di fluticasone e formoterolo da pMDI di monoprodotto.

I progetti degli studi clinici non erano adeguati a stabilire il controllo equivalente dell'inflammation perché, al fine di distinguere una potenziale differenza tra due prodotti ICS, i parametri indicati sono gli aggravamenti (aggravamenti particolarmente severi). Per distinguere una potenziale differenza è necessario uno studio di lunga durata, per es. 6-12 mesi. Nessuna delle sperimentazioni cliniche presentate era di tale durata.

Nel quadro della procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 29, par. 4, al richiedente fu chiesto di rispondere a quanto segue: *“Alla luce dei dati farmacocinetici disponibili che mostrano una più bassa esposizione sistemica del componente fluticasone propionato di questo prodotto di combinazione a dose fissa, c'è timore che i pazienti che ricevono questa combinazione a dose fissa sia nell'indicazione di 'passaggio' che nell'indicazione 'iniziale' possano a lungo termine non riscontrare lo stesso livello di efficacia nel controllo dell'asma. Il richiedente deve discutere questo timore alla luce della durata relativamente breve dello studio clinico e del fatto che il componente formoterolo fumarato nella combinazione a dose fissa potrebbe aver mascherato una perdita di controllo controllando sintomi e bronco dilatazione”*.

Dati farmacocinetici (PK)

Lo studio PK (studio FLT1501) che ha dato origine ai timori fu condotto per valutare la sicurezza comparativa di Flutiform in confronto a pMDI di monoprodotto presenti sul mercato. A circa 20 soggetti di ciascun braccio di questo studio a gruppi paralleli fu somministrato Flutiform 500/20 (fluticasone propionato 500 μ g e formoterolo fumarato 20 μ g) oppure pMDI di fluticasone propionato GSK 500 μ g + pMDI di formoterolo fumarato Novartis 24 μ g. La biodisponibilità relativa di fluticasone propionato a stato stazionario fu del 67% dopo la somministrazione di Flutiform rispetto a pMDI di fluticasone propionato GSK.

I dati PK dello studio FLT1501 furono messi a confronto con una serie di dati farmacodinamici (PD) corrispondenti derivati dallo studio FLT3503. Questi studi PK e PD includevano entrambi le stesse potenze/dosi di pMDI di Flutiform, fluticasone propionato GSK e pMDI di formoterolo fumarato Novartis e tutti i prodotti in entrambi gli studi erano somministrati attraverso lo stesso distanziatore consentendo così un valido confronto dei dati PK e PD. Questo confronto dimostrò che, nonostante una biodisponibilità relativamente inferiore di fluticasone propionato, gli effetti sul FEV₁ pre-dose (che nello studio FLT3503 era mediato in modo dimostrabile da fluticasone propionato da solo) erano numericamente maggiori con Flutiform 500 μ g/20 μ g rispetto a fluticasone propionato GSK (sia da solo che assieme a formoterolo fumarato 24 μ g Novartis). Anche l'inclusione di una seconda dose inferiore di Flutiform (100 μ g/10 μ g) nello studio PD fu istruttiva. Gli effetti con la dose bassa di Flutiform (100 μ g/10 μ g) sul FEV₁ pre-dose erano simili a quelli con la dose alta di fluticasone propionato 500 μ g GSK (da solo o in combinazione con formoterolo fumarato 24 μ g).

Dati in letteratura indicano che, anche se i dati PK riflettono in modo accurato la deposizione polmonare comparativa del farmaco per Flutiform rispetto a pMDI di fluticasone propionato GSK, tali differenze non hanno rilevanza clinica. Inoltre, la discordanza tra i dati PK e PD per Flutiform suggerisce che i dati PK non riflettono in modo accurato la deposizione polmonare comparativa e non sono un valido surrogato dell'effetto clinico. Il richiedente presentò alcuni motivi che potevano potenzialmente spiegare tale discordanza: potrebbe essere una funzione della deviazione del PK polmonare del prodotto inalato oralmente (orally inhaled product, OIP) dai principi PK standard, cioè a differenza dell'analisi PK convenzionale (per es. per compresse) le concentrazioni di OIP nel sangue sono un surrogato "post-evento" (piuttosto che un "pre-evento") dell'efficacia e l'analisi PK standard non definisce necessariamente la residenza del farmaco al sito d'azione polmonare.

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) notò che le differenze di grandezza osservate tra Flutiform e fluticasone propionato GSK nello studio FLT1501 (biodisponibilità relativa del 67%) sono entro lo stesso intervallo di varianza osservato tra paziente e paziente (da inalazione a inalazione) tra lotti diversi dello stesso prodotto e tra diversi inalatori contenenti la stessa sostanza o più di una stessa sostanza attiva e che sono senza conseguenze cliniche avverse e quindi probabilmente non sono clinicamente rilevanti. Inoltre, il confronto di questi dati PK con i dati PD, studio FLT3503, mostra che, nonostante la biodisponibilità relativamente bassa di fluticasone propionato in questo nuovo prodotto di combinazione a dose fissa, gli effetti su FEV₁ pre-dose (che erano mediati in modo dimostrabile da fluticasone propionato da solo nello studio FLT3503) erano numericamente maggiori con Flutiform 500µg/20µg rispetto a fluticasone propionato GSK (sia somministrato da solo che somministrato assieme a formoterolo fumarato 24µg Novartis). Lo studio FLT 3503 prevedeva anche un confronto con una dose più bassa di Flutiform e gli effetti riscontrati con questa dose più bassa di Flutiform (100µg/10µg) su FEV₁ pre-dose erano simili a quelli osservati con fluticasone propionato 500µg GSK ad alto dosaggio (sia somministrato da solo che somministrato assieme a formoterolo fumarato 24µg). Il CHMP fu dell'opinione che questi risultati suggeriscono che i dati PK derivati dallo studio FLT1501 non riflettono in modo accurato la deposizione polmonare e quindi in questo studio non sono un valido surrogato dell'efficacia clinica di Flutiform.

Ancora, il CHMP notò che l'esigenza di dimostrare l'equivalenza farmacocinetica o l'equivalenza terapeutica rispetto a un prodotto di riferimento non è un requisito per questo sviluppo presentato ai sensi della direttiva 2001/83/CE, Articolo 10b richiesta di combinazione fissa – che richiede *somministrazione completa e qualità completa, dati non-clinici e clinici solo sulla combinazione*; la specifica combinazione di queste due sostanze attive ben note, fluticasone propionato e formoterolo fumarato, è nuova e quindi non deve essere dimostrata l'equivalenza/l'equivalenza terapeutica.

Mascheramento di qualunque effetto clinico minore del corticosteroide da parte dell'antagonista β₂ a lunga azione

Dei cinque studi pivotal presentati assieme a questa richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, tre erano concepiti in modo da facilitare un esame rigoroso, internamente convalidato, riguardo a se l'antagonista β₂ a lunga azione formoterolo fumarato "maschera" gli effetti corticosteroide deficienti di Flutiform su FEV₁ pre-dose. Questo endpoint (cioè la modifica di FEV₁ dalla pre-dose al basale) fu concepito *a priori* come l'endpoint primario per valutare l'effetto del corticosteroide.

Il richiedente affermò che la scelta di questo endpoint è in linea con la Nota di orientamento sull'indagine clinica di medicinali per il trattamento dell'asma - CPMP/EWP/2922/01); è accettato come endpoint appropriato alla misurazione degli effetti del corticosteroide inalato come da linee guida OIP CHMP (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1) ed è sostenuto come endpoint essenziale negli studi sull'asma da un comitato congiunto di esperti dell'American Thoracic Society e della European Respiratory Society (ATS/ERS).

La valutazione dei dati FEV₁ pre-dose nei tre studi specificati ha dimostrato che in due dei tre studi formoterolo fumarato non ha alcun effetto su FEV₁ pre-dose mentre nel terzo studio ci fu qualche effetto residuo di formoterolo sul FEV₁ pre-dose ma esso era insufficiente a spiegare la differenza dell'effetto del trattamento FEV₁ pre-dose tra Flutiform e pMDI di fluticasone propionato.

Il CHMP supportò i progetti dello studio clinico nel programma di sviluppo clinico di fase III e l'uso di FEV₁ pre-dose come endpoint primario dell'efficacia rispetto all'effetto del corticosteroide. Il comitato fu anche dell'opinione che gli effetti del corticosteroide riscontrati con Flutiform non sono inferiori a quelli osservati con pMDI di fluticasone propionato GSK e che formoterolo fumarato non "maschera" in modo apprezzabile alcun effetto minore del corticosteroide. La chiara minore disponibilità sistemica di fluticasone propionato in Flutiform in confronto a pMDI di fluticasone propionato GSK non sembrerebbe avere come conseguenza un effetto clinico minore. I risultati clinici suggeriscono che fluticasone propionato in Flutiform non è inferiore negli effetti clinici a fluticasone propionato GSK.

Controllo dell'asma e aggravamenti

Il controllo dell'asma è uno dei due principali obiettivi nel trattamento dell'asma (l'altro è la riduzione del rischio di aggravamento). È un concetto multidimensionale che comprende sintomi, risvegli notturni, uso di farmaci di soccorso, funzionalità polmonare e limitazione delle attività. Parecchi endpoint che riflettono queste diverse sfaccettature del controllo dell'asma sono modulati da antagonisti β -a lunga azione.

I dati presentati dal richiedente dimostravano che il controllo dell'asma con Flutiform è superiore a quello con pMDI di fluticasone propionato da solo e che il controllo dell'asma con Flutiform è simile a quello con pMDI di fluticasone propionato + pMDI di formoterolo fumarato. Per quanto riguarda la durata degli studi pivotal (8-12 settimane), i dati in letteratura supportano l'opinione che gli effetti del trattamento sulle variabili del controllo dell'asma sono al loro massimo entro tre mesi e sono mantenuti successivamente. Il richiedente, quindi, rivendicò che i risultati del controllo dell'asma derivati da studi pivotal devono logicamente essere estrapolati al termine più lungo.

La questione posta dal CHMP implicava che la biodisponibilità relativa del 67% del componente fluticasone propionato di Flutiform rispetto a pMDI di fluticasone propionato GSK può tradursi in un minore effetto del corticosteroide inalato e che questo effetto minore sarebbe meglio valutato in uno studio sugli aggravamenti a 6 – 12 mesi. Questa ipotesi aveva a sua volta portato a timori riguardo alla durata di 8 - 12 settimane degli studi del richiedente. Inoltre fu proposto che gli aggravamenti "severi" sono la variabile di aggravamento maggiormente discriminante.

Il richiedente, però, non ha trovato alcuna evidenza in letteratura a supporto di questa opinione. In studi che confrontavano una duplice dose multipla di fluticasone propionato, la risposta alla dose in caso di aggravamenti non è stata mai dimostrata. Tra questi ci sono due studi pubblicati che avevano reclutato specificamente pazienti con una storia di aggravamenti recenti e che fu condotto su un periodo da 6 a 12 mesi (Ind 2003; Verona 2003). Questi risultati non implicano che modeste differenze nel rilascio polmonare di corticosteroide inalato avranno come conseguenze differenze nel rischio di aggravamento.

Per quanto riguarda l'ipotesi che aggravamenti "severi" siano la variabile ottimale con cui esaminare potenziali differenze nell'effetto del corticosteroide inalato, il richiedente ha commentato che la letteratura non supporta questo punto di vista. La letteratura non offre nemmeno alcun supporto al concetto che gli aggravamenti riscontrati nell'ambito degli studi clinici del richiedente potrebbero essere non adeguati. Il gruppo leader mondiale di esperti nel settore della respirazione (ATS/ERS) ha recentemente proposto definizioni standardizzate di aggravamenti clinicamente rilevanti da usare nelle sperimentazioni future. Gli aggravamenti riscontrati negli studi del richiedente sono in linea con quelli descritti da ATS/ERS (anche se esistono differenze nella terminologia).

Passando ai dati disponibili negli studi del richiedente, per il confronto “iniziale” le probabilità di “qualunque” aggravamento erano superiori del 33% nei pazienti trattati con fluticasone propionato rispetto a quelli trattati con Flutiform ($p=0,019$) mentre il tasso di aggravamento annuale era superiore del 49% nei pazienti trattati con fluticasone propionato rispetto a quelli trattati con Flutiform ($p=0,004$). Questi dati furono generati dagli studi pivotal di 8 – 12 settimane e dimostrano i benefici protettivi di Flutiform contro gli aggravamenti rispetto alla monoterapia con fluticasone propionato. Fonti pubblicate indicano che queste differenze di trattamento rimarrebbero al peggio statiche e al meglio migliorerebbero a favore di Flutiform a più lungo termine.

Per quanto riguarda l’indicazione “di passaggio”, la proporzione di pazienti che riscontrano aggravamenti nello studio pivotal “di passaggio” (studio FLT3503) era simile nei pazienti trattati con Flutiform e fluticasone propionato + formoterolo fumarato (rispettivamente 36,4% e 35,3%) anche se questa analisi mancava di capacità di discriminazione perché la proporzione di pazienti trattati con fluticasone propionato in monoterapia che riscontravano aggravamenti era simile (37,4%). In questo studio, un’analisi dei tassi di aggravamenti annuali, però, fu in grado di differenziare gli effetti dei trattamenti con ICS-LABA (corticosteroide inalato - antagonista β_2 a lunga azione) ad alto dosaggio (Flutiform 500 μ g/20 μ g e fluticasone propionato 500 μ g + formoterolo fumarato 24 μ g) dal trattamento ICS-LABA a basso dosaggio (fluticasone propionato 100 μ g/10 μ g) e fluticasone propionato 500 μ g in monoterapia. Un rapporto del tasso di aggravamento annuale di 0,98, cioè molto vicino all’unità, per il confronto di Flutiform 500 μ g/20 μ g con fluticasone propionato 500 μ g + formoterolo fumarato 24 μ g suggeriva quindi una non inferiorità ma non era statisticamente definitivo. I dati degli aggravamenti erano però supportati da sintomi notturni e da interruzioni del trattamento a causa di mancanza di dati sull’efficacia. Questi endpoint erano causati in modo dimostrabile da corticosteroide inalato e/o in risposta alla dose di corticosteroide inalato e fornivano tutta rigorosa prova statistica che gli effetti del corticosteroide inalato di Flutiform non erano minori di quelli di fluticasone propionato + formoterolo fumarato. I dati FEV₁ pre-dose di questo studio, che erano ancora una volta un effetto dimostrabile mediato dal corticosteroide inalato, non dettero prova di un minore effetto del corticosteroide inalato con Flutiform rispetto a quello osservato con fluticasone propionato + formoterolo fumarato.

Per quanto riguarda la terapia “di passaggio”, il CHMP accettò le discussioni presentate dal richiedente e fu dell’opinione che gli effetti clinici di Flutiform rispetto al controllo dell’asma e al rischio di aggravamenti sono comparabili con/simili a gli effetti clinici di fluticasone propionato GSK e formoterolo fumarato Novartis somministrati contemporaneamente.

La grandezza dei cambiamenti osservati su una gamma di endpoint secondari aiuta a quantificare la rilevanza clinica degli effetti osservati sulla funzionalità polmonare e sul tasso di aggravamento. In una vasta gamma di endpoint come interruzione per mancanza di efficacia, giornate senza sintomi e quantitativo di farmaci di *soccorso*, le dimensioni dell’effetto riscontrato sono clinicamente importanti. Questi risultati devono essere messi assieme ai risultati che dimostrano che gli effetti clinici di Flutiform sono comparabili con gli effetti clinici di fluticasone propionato GSK e formoterolo fumarato Novartis somministrati contemporaneamente. Questo offre ulteriore supporto alla rilevanza clinica degli effetti osservati con Flutiform.

Per quanto riguarda l’indicazione “iniziale”, ancora una volta il CHMP accettò le discussioni presentate dal richiedente e fu dell’opinione che gli effetti clinici di Flutiform rispetto al controllo dell’asma sono superiori agli effetti clinici di fluticasone propionato GSK somministrato da solo. I dati presentati in riferimento agli aggravamenti dimostrano un maggior beneficio protettivo di Flutiform in confronto a fluticasone propionato GSK somministrato da solo – le probabilità che si presenti qualunque aggravamento erano superiori del 33% e il tasso di aggravamento annuale era superiore del 49% in pazienti che ricevevano fluticasone propionato GSK rispetto a quelli che ricevevano Flutiform, rispettivamente $p=0,019$ e $p=0,004$.

Valore predittivo dei dati FEV₁

Per rispondere ulteriormente ai timori sollevati riguardo alla durata degli studi clinici del richiedente e come integrazione ai dati sugli aggravamenti e ad altri dati clinici, il richiedente esaminò i dati FEV₁ e il loro valore predittivo.

Nel suo recente Consensus Statement on Asthma Control and Exacerbations, l'ATS/ERS identificò FEV₁ pre-dose come endpoint essenziale negli studi sull'asma e predittore del rischio di aggravamento futuro. Questa raccomandazione fu fatta sulla base di diversi studi pubblicati che hanno dimostrato il valore predittivo di FEV₁ pre-dose e randomizzato/post-dose sia sul medio che sul lungo termine. Gli studi a breve e lungo termine del richiedente hanno dimostrato la stessa associazione tra FEV₁ e rischio di aggravamento futuro.

Oltre a quanto suddetto, in diversi studi pubblicati si osserva che FEV₁ è al suo massimo dopo circa 8 - 12 settimane di trattamento basato su corticosteroide inalato ed è stabile successivamente. Ancora una volta, un pattern simile si evidenziava dallo studio a lungo termine del richiedente.

Esaminando i dati degli studi clinici del richiedente: per l'indicazione "iniziale" gli effetti FEV₁ pre-dose e post-dose a 8 - 12 settimane erano significativamente maggiori con Flutiform rispetto a fluticasone propionato; per l'indicazione "di passaggio" sia gli effetti FEV₁ pre-dose che post-dose erano numericamente a favore di Flutiform rispetto a fluticasone propionato + formoterolo fumarato (in confronti sia tra popolazione per protocol che tra popolazione Intention-to-Treat).

In conclusione, dato il valore predittivo a lungo termine di FEV₁, data la natura statistica di FEV₁ dopo 8 - 12 settimane di trattamento e dati i pattern dei dati FEV₁ osservati nei cinque studi pivotal, il CHMP considera che non ci sia alcun motivo per prevedere che il rischio di aggravamento a lungo termine con Flutiform possa essere superiore a quello con fluticasone propionato da solo (l'indicazione "iniziale") o fluticasone propionato in combinazione con formoterolo fumarato (l'indicazione "di passaggio"). Queste conclusioni basate su una valutazione indiretta del rischio di aggravamento futuro sono in linea e supportano quelle basate su una osservazione diretta dei tassi di aggravamento nel corso di studi clinici.

Il CHMP fu dell'opinione che non sono necessari dati clinici generati in un periodo da 6 a 12 mesi per spiegare ulteriormente il livello di controllo dell'asma e valutare ulteriormente i tassi di aggravamento osservati con Flutiform in confronto a fluticasone propionato somministrato in concomitanza con formoterolo fumarato o somministrato da solo.

Motivi per il parere favorevole

Premesso che

- il comitato ha considerato la notifica della procedura di deferimento avviata dal Regno Unito ai sensi dell'articolo 29(4) della direttiva del consiglio 2001/83/CE.
- Il comitato ha esaminato tutti i dati disponibili presentati dal richiedente per affrontare potenziali gravi rischi per la salute pubblica, in particolare l'efficacia riguardo al controllo dell'asma a lungo termine.
- Il comitato ha considerato che la sicurezza e l'efficacia complessive siano state sufficientemente dimostrate dagli studi presentati.
- Il comitato ha quindi concluso che il rapporto benefici-rischi di Flutiform nelle indicazioni richieste è favorevole.

Il CHMP ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la quale riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo restano come nelle versioni finali a cui si era giunti durante la procedura del gruppo di coordinamento come menzionato nell'allegato II per Flutiform e denominazioni associate (vedere allegato I).