

II priedas

Mokslinės išvados ir teigiamos nuomonės pagrindas

Mokslinės išvados

Flutiform ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio įvertinimo bendroji santrauka

Flutiform 50/5, 125/5 ir 250/10 mikrogramų suslėgta inhaliacinė suspensija yra naujas dviejų gerai žinomų veikliųjų vaistinių medžiagų – flutikazono propionato ir formoterolio fumarato – fiksuotų dozių derinys. Šis vaistas skiriamas astmai kontroliuoti, jis gaminamas trijų stiprumų suslėgtos inhaliacinės suspensijos forma ir vartojamas naudojant dozuotą suspausto oro inhaliatorių (DSOI).

Flutikazono propionatas yra inhaliuojamasis gliukokortikosteroidas, turintis stiprų vietinį prieš uždegiminį poveikį ir rečiau nei geriamieji kortikosteroidai sukeliantis nepageidaujamus reiškinius. Nustatyta, kad flutikazono propionatas malšina astmos simptomus ir paūmėjimus pacientams, turintiems padidėjusį kvėpavimo takų reaktyvumą, ir slopina jų kvėpavimo takų reaktyvumą į histaminą ir metacholiną.

Formoterolio fumaratas yra selektyvusis ilgo veikimo β_2 adrenerginis agonistas, kuris visų pirma veikia bronchų lygiųjų raumenų paviršiuje esančius β_2 adrenerginius receptorių, taip atpalaiduodamas raumenis ir išplėsdamas bronchus. Formoterolio fumaratas įkvėpiamas per burną ir skiriamas gydant pacientus, kuriems nustatyta grįžtamoji kvėpavimo takų obstrukcija. Per burną įkvėpus formoterolio, bronchai greitai – per 1–3 minutes – išsiplečia; įkvėpus vieną dozę, bronchai išlieka išsiplėtę 12 valandų. Formoterolio fumaratas ypač naudingas pacientams, kuriems nustatyta grįžtamoji kvėpavimo takų obstrukcija ir kuriems pasireiškiantys simptomai neišnyksta, nepaisant gydymo prieš uždegiminiu vaistu, kaip antai inhaliuojamuoju kortikosteroidu.

Tai yra per burną įkvėpiami preparatai; inhaliuojamojo gliukokortikosteroido ir selektyviojo ilgo veikimo β_2 adrenerginio agonisto derinys plačiai vartojamas taikant įprastinį gydymą astma sergantiems suaugusiems ir vaikams, kai toks derinys laikomas tinkamu vartoti. Tačiau specialus šių dviejų gerai žinomų veikliųjų medžiagų flutikazono propionato ir formoterolio fumarato fiksuotų dozių derinys yra naujas preparatas.

Indikacija, kurios patvirtinimo siekia pareiškėjas, yra įprastinis astmos gydymas, skiriant sudėtinį preparatą (inhaliuojamąjį kortikosteroidą ir ilgo veikimo β_2 agonistą):

- pacientams, kuriems nepakanka inhaliuojamųjų kortikosteroidų ir pagal poreikį įkvėpiamo trumpo veikimo β_2 agonisto astmos simptomams kontroliuoti [„intensyvesnio gydymo“ (angl. *Step up*) indikacija];

arba

- pacientams, kuriems pasireiškiantys astmos simptomai jau tinkamai kontroliuojami kartu vartojamais kortikosteroidu ir ilgo veikimo β_2 agonistu [„pakeitimo“ (angl. *Switch*) indikacija].

Flutiform klinikinių tyrimų programa pradėta siekiant įvertinti šio vaisto veiksmingumą ir saugumą numatytoje pacientų populiacijoje.

Visą tyrimų programą sudarė 18 užbaigtų tyrimų, joje dalyvavo beveik 5000 pacientų. Penkiuose pagrindiniuose Flutiform III fazės tyrimuose dalyvavo maždaug 2500 pacientų, o į Flutiform saugumo duomenų bazę įtraukta per 1900 Flutiform gydytų pacientų.

Pagrindiniais klinikiniais tyrimais siekta palyginti Flutiform ir atskirai – arba kartu, bet iš atskirų inhaliatorių – vartojamų jo pavienių sudedamųjų dalių veiksmingumą ir saugumą. Atliekant pagalbinis tyrimus, buvo lyginamas Flutiform ir kitų rūšių kombinacinės terapijos veiksmingumas ir saugumas. Vykdamas šio vaisto kūrimo programą taip pat vertintas su tarpine arba be jos vartojamo Flutiform veiksmingumas ir saugumas bei tirtas Flutiform veiksmingumas ir saugumas atitinkamuose pogrupiuose.

Prieštaraujančioji valstybė narė teigė, kad nei farmakokinetiniais, nei klinikiniais tyrimais neįrodyta, kad šio naujo fiksuotų dozių sudėtinio preparato sudėtyje esančiu flutikazonu uždegimas kontroliuojamas panašiai, kaip taikant flutikazono monoterapiją arba flutikazoną vartojant kartu su kitais ilgo veikimo β_2 agonistais. Atliekant tyrimus, pagal abi paraiškoje nurodytas indikacijas anksčiau vartotas inhaliuojamasis kortikosteroidas (IK) pakeistas Flutiform sudėtyje esančiu inhaliuojamuoju kortikosteroidu, dėl kurio ir reikia pateikti tokius įrodymus.

Remdamasi farmakokinetinių ir klinikinių tyrimų rezultatais, prieštaraujančioji valstybė narė teigė, kad biologinio įsisavinamumo ir uždegimo kontrolės lygiavertiškumas neįrodytas, nes:

- iš pateiktų farmakokinetinių tyrimų duomenų matyti, jog įkvėpus Flutiform, sisteminis flutikazono poveikis buvo silpnesnis (67 proc.), nei kartu, bet iš atskirų vieno preparato dozuotų suspausto oro inhaliatorių įkvėpus flutikazono ir formoterolio.

Siekiant patvirtinti uždegimo kontrolės lygiavertiškumą, pasirinkti netinkami klinikinių tyrimų modeliai, nes kaip parametras, pagal kurį siekta nustatyti galimus dviejų inhaliuojamųjų kortikosteroidų preparatų skirtumus, nurodyti astmos paūmėjimai (ypač sunkūs paūmėjimai). Siekiant nustatyti galimus skirtumus, būtina atlikti ilgalaikį, pvz., 6-12 mėnesių trukmės, tyrimą. Nė vienas iš pateiktų klinikinių tyrimų nėra tokios trukmės.

Įgyvendinant 29 straipsnio 4 dalyje numatytą kreipimosi procedūrą, pareiškėjui pateiktas toks prašymas: *„Atsižvelgiant į turimus farmakokinetinių tyrimų duomenis, iš kurių matyti, kad fiksuotų dozių sudėtinio preparato sudėtyje esančio flutikazono propionato sisteminis poveikis yra silpnesnis, rūpestį kelia tai, kad pacientų, pagal „pakeitimo“ ar „intensyvesnio gydymo“ indikaciją vartojančių šį fiksuotų dozių derinį, gydymas ilgalaikės astmos kontrolės požiūriu gali būti ne toks veiksmingas. Pareiškėjas turėtų aptarti šį rūpestį keliantį klausimą, atsižvelgdamas į tai, kad klinikinis tyrimas yra palyginti nedidelės trukmės, ir į tai, kad šiame fiksuotų dozių sudėtiname preparate esantis formoterolio fumaratas galėjo „užmaskuoti“ galimą mažesnę šio vaistinio preparato poveikį, vertinant pagal simptomų palengvėjimą ir bronchų išsiplėtimą.“*

Farmakokinetinių tyrimų duomenys

Farmakokinetinis tyrimas (tyrimas FLT1501), dėl kurio iškilo abejonių, atliktas siekiant įvertinti ir palyginti Flutiform ir rinkoje esančių pavienių preparatų dozuotuose suspausto oro inhaliatoriuose santykinį saugumą. Maždaug 20 prie kiekvienos iš šio paralelinių grupių tyrimo atšakos priskirtų tiriamųjų paskirtas Flutiform 500/20 (500 μ g flutikazono propionato ir 20 μ g formoterolio fumarato) arba 500 μ g „GSK“ flutikazono propionato (DSOI) ir 24 μ g „Novartis“ formoterolio fumarato (DSOI). Palyginti su „GSK“ flutikazono propionatu (DSOI), įkvėpus Flutiform, santykinis flutikazono propionato biologinis įsisavinamumas pastoviam būvyje buvo 67 proc..

Farmakokinetiniai tyrimo FLT1501 duomenys buvo lyginami su susijusiais farmakodinaminiais tyrimo FLT3503 duomenimis. Atliekant abu šiuos tyrimus, buvo naudojami tokių pat stiprumų preparatas Flutiform, „GSK“ flutikazono propionatas (DSOI) ir „Novartis“ formoterolio fumaratas ir tokios pat jų dozės; be to, visi preparatai buvo vartojami naudojant tokią pat tarpinę, kad būtų galima veiksmingai palyginti atliekant šiuos tyrimus gautus farmakokinetinius ir farmakodinامينius duomenis. Palyginus šiuos duomenis, nustatyta, kad nepaisant mažesnio santykinio biologinio įsisavinamumo, Flutiform 500/20 μ g sudėtyje esančio flutikazono propionato poveikis forsuotam iškvėpimo tūriui per 1 sekundę (angl. *Forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁), nustatytam iki įkvėpiant vaistinio preparato (atliekant tyrimą FLT3503, įrodyta, kad būtent flutikazono propionatas veikia FEV₁), buvo kiekybiškai didesnis, nei vartojant 500 μ g „GSK“ flutikazono propionato (vieną arba kartu su 24 μ g „Novartis“ formoterolio fumarato). Į farmakodinaminį tyrimą įtraukus antrą – mažesnę (100/10 μ g) - Flutiform dozę, taip pat gauta naudingos informacijos. Nedidelės (100/10 μ g) Flutiform dozės poveikis FEV₁ iki įkvėpiant vaistinio preparato buvo panašus į didelės 500 μ g „GSK“

flutikazono propionato (jį vartojant vieną arba kartu su 24 µg „Novartis“ formoterolio fumarato) dozės poveikį.

Iš literatūroje skelbiamų duomenų matyti, kad net jei farmakokinetiniai duomenys tiksliai parodo palyginamąją Flutiform ir „GSK“ flutikazono propionato depoziciją plaučiuose (DP, angl. *pulmonary drug deposition*), tokie skirtumai kliniškai nereikšmingi. Be to, tai, kad Flutiform farmakokinetiniai ir farmakodinaminiai duomenys nesutampa, leidžia manyti, farmakokinetiniai duomenys netiksliai rodo palyginamąją vaisto depoziciją plaučiuose ir kad jų negalima naudoti kaip pakaitinių duomenų klinikiniam poveikiui vertinti. Pareiškėjas nurodė kelias priežastis, kuriomis būtų galima paaiškinti tokių duomenų neatitikimą: Tai gali būti susiję su per burną įkvėpto preparato (angl. *orally inhaled product*, OIP) farmakokinetinių savybių plaučiuose nuokrypio nuo standartinių farmakokinetinių principų funkcija, t. y. priešingai nei atliekant įprastinę farmakokinetinę (pvz., tablečių farmakokinetinių duomenų) analizę, vertinant veiksmingumą, OIP koncentracija kraujyje laikoma „po įvykio“ (angl. *post-event*), o ne „prieš įvykį“ (angl. *pre-event*) gautais pakaitiniais duomenimis, o standartinė farmakokinetinė analizė ne visada parodo vaisto buvimo veikiamoje plaučių dalyje charakteristikas.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) atkreipė dėmesį, kad atliekant tyrimą FLT1501 nustatyti Flutiform ir „GSK“ flutikazono propionato poveikio skirtumai (santykinis biologinis įsisavinamumas – 67 proc.) patenka į tą patį dispersijos spektrą, kaip ir skirtumai, nustatyti lyginant pavienius pacientus (po kiekvienos inhaliacijos), skirtingas to paties preparato serijas ir skirtingus inhaliatorius su tokia pat arba daugiau nei viena tokia pat veikliąja medžiaga, ir šie skirtumai neturėjo jokių nepalankių klinikinių pasekmių, todėl panašu, kad šie skirtumai nėra kliniškai reikšmingi. Be to, palyginus šiuos farmakokinetinius ir farmakodinaminis duomenis (tyrimas FLT3503), nustatyta, kad nepaisant mažesnio šiame naujame fiksuotų dozių sudėtiname preparate esančio flutikazono propionato santykinio biologinio įsisavinamumo, Flutiform 500/20 µg sudėtyje esančio flutikazono propionato poveikis FEV₁ iki įkvėpiant vaistinio preparato (atliekant tyrimą FLT3503, įrodyta, kad būtent flutikazono propionatas veikia FEV₁) buvo kiekybiškai didesnis, nei vartojant 500 µg „GSK“ flutikazono propionato (vieną arba kartu su 24 µg „Novartis“ formoterolio fumarato). Atliekant tyrimą FLT3503, taip pat vertintas mažesnės (100/10 µg) Flutiform dozės poveikis FEV₁ iki įkvėpiant vaistinio preparato, ir nustatyta, kad jos poveikis panašus į didelės 500 µg „GSK“ flutikazono propionato (jį vartojant vieną arba kartu su 24 µg „Novartis“ formoterolio fumarato) dozės poveikį. CHMP laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į šiuos rezultatus, galima teigti, jog atliekant tyrimą FLT1501 gauti farmakokinetiniai duomenys tiksliai neparodo vaistinio preparato depozicijos plaučiuose, todėl šiame tyrime jų negalima naudoti kaip pakaitinių duomenų Flutiform klinikiniam veiksmingumui vertinti.

CHMP taip pat atkreipė dėmesį, kad pagal šią procedūrą, kuri pradėta vadovaujantis Direktyva 2001/83/EB, nereikia įrodyti vaistinio preparato farmakokinetinio ar terapinio lygiavertiškumo referenciniam preparatui (pagal 10 straipsnio b punktą pateikiant paraišką dėl fiksuoto derinio, reikia pateikti išsamius administracinius ir išsamius kokybinius, ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų duomenis apie derinį); šis specialus dviejų gerai žinomų veikliųjų medžiagų – flutikazono propionato ir formoterolio fumarato – derinys yra naujas preparatas, todėl įrodyti jo lygiavertiškumo ir (arba) terapinio lygiavertiškumo nereikia.

Ar ilgo veikimo β₂ agonistas maskuoja galimą silpnesnį kortikosteroido klinikinį poveikį?

Iš penkių pagrindinių tyrimų, kurie pateikti kartu su šia paraiška dėl rinkodaros teisės suteikimo, trys tyrimai buvo suplanuoti taip, kad būtų galima išsamiai ir veiksmingai ištirti, ar ilgo veikimo β₂ agonistas formoterolio fumaratas „maskuoja“ silpnesnį Flutiform sudėtyje esančio kortikosteroido poveikį FEV₁ iki įkvėpiant vaistinio preparato. Šis kritinis atskaitos taškas (t. y. FEV₁ pokytis, palyginti su FEV₁ iki įkvėpiant vaistinio preparato gydymo pradžioje) buvo numatytas *a priori*, kaip pirminis kritinis atskaitos taškas kortikosteroido poveikiui įvertinti.

Pareiškėjas teigė, kad šis kritinis atskaitos taškas pasirinktas atsižvelgiant pastabą dėl vaistinių preparatų nuo astmos klinikinių tyrimų rekomendacijų (angl. *Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for Treatment of Asthma*, CPMP/EWP/2922/01); šį rodiklį galima naudoti kaip kritinį atskaitos tašką įkvėpto kortikosteroido poveikiui vertinti, kaip nurodyta CHMP gairėse dėl per burną įkvėpiamų preparatų (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1); be to, jungtinis Amerikos krūtinės ląstos ligų gydytojų draugijos (angl. *American Thoracic Society*, ATS) ir Europos kvėpavimo ligų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) ekspertų komitetas ragina atliekant astmos tyrimus naudoti šį rodiklį kaip svarbiausią kritinį atskaitos tašką.

Įvertinus trijų nurodytų tyrimų metu gautus FEV₁ iki įkvėpiant vaistinio preparato duomenis, nustatyta, kad atliekant du iš šių tyrimų, formoterolio fumaratas neturėjo įtakos šiam rodikliui, o atliekant trečiąjį tyrimą, nustatytas nedidelis liekamasis poveikis, tačiau jis buvo ne toks didelis, kad juo būtų galima paaiškinti Flutiform ir flutikazono propionato (DSOI) poveikio FEV₁ iki įkvėpiant vaistinio preparato dydžio skirtumus.

CHMP palankiai įvertino pareiškėjo pasirinktus III fazės klinikinės vaistų kūrimo programos klinikinių tyrimų modelius ir tai, kad FEV₁ iki įkvėpiant vaistinio preparato buvo pasirinktas kaip pirminis kritinis atskaitos taškas su kortikosteroido poveikiu susijusiam veiksmingumui įvertinti. Komitetas taip pat laikėsi nuomonės, kad kortikosteroido poveikis vartojant Flutiform yra ne silpnėjęs, nei vartojant „GSK“ flutikazono propionatą, ir kad formoterolio fumaratas pastebimai „nemaskuoja“ galimo silpnėjęs kortikosteroido poveikio. Akivaizdus mažesnis Flutiform esančio flutikazono propionato sisteminis įsisavinamumas, palyginti su „GSK“ flutikazono propionatu (DSOI), neturėtų lemti mažesnio jo klinikinio poveikio. Atsižvelgiant klinikinių tyrimų rezultatus, galima teigti, kad pagal klinikinį poveikį Flutiform esantis flutikazono propionatas ne prastesnis už „GSK“ flutikazono propionatą.

Astmos kontroliavimas ir paūmėjimai

Gydant astma sergančius pacientus, vienas iš pagrindinių tikslų – astmos kontroliavimas (kitas tikslas – mažinti ligos paūmėjimo riziką). Tai yra daugiasluoksnė sąvoka, kuri apima simptomus, prabudimus naktį, skubios pagalbos vaistų vartojimą, plaučių veiklą ir veiklos ribojimą. Keli kritiniai atskaitos taškai, kurie rodo šiuos skirtingus astmos kontrolės aspektus, moduluojami ilgo veikimo β agonistais.

Pareiškėjo pateikti duomenys patvirtino, kad vartojant Flutiform, astma kontroliuojama veiksmingiau, nei vartojant vieną flutikazono propionatą (DSOI) ir panašiai kaip vartojant flutikazono propionatą (DSOI) su formoterolio fumaratu (DSOI). Dėl pagrindinių tyrimų trukmės (8–12 savaičių) – literatūroje pritariama nuomonei, kad gydymo priemonių poveikis astmos kontrolės kintamiesiems didžiausias pirmus 3 mėnesius ir vėliau lieka toks pat. Todėl pareiškėjas teigė, kad atliekant pagrindinius tyrimus gautus astmos kontrolės rezultatus būtų logiška ekstrapoliuoti ilgesniam laikotarpiui.

Užduodamas klausimą, CHMP turėjo omeny, kad Flutiform esančio flutikazono propionato santykinis 67 proc. biologinis įsisavinamumas (palyginti su „GSK“ flutikazono propionatu (DSOI) gali pavirsti mažesniu įkvėpto kortikosteroido poveikiu ir kad šį mažesnį poveikį būtų geriausia įvertinti atliekant 6–12 mėnesių trukmės astmos paūmėjimo atvejų tyrimą. Savo ruožtu dėl šios hipotezės iškilo abejonių dėl pareiškėjo pateiktų 8–12 savaičių tyrimų trukmės. Be to, teigta, kad „sunkūs paūmėjimai“ yra tiksliausi diskriminaciniai paūmėjimų kintamieji.

Tačiau pareiškėjui nepavyko literatūroje rasti įrodymų tokiai nuomonei pagrįsti. Atliekant tyrimus, kurių metu buvo vertinamas dvigubos flutikazono propionato dozės poveikis, vaistinio preparato dozės įtakos ligos paūmėjimams nenustatyta. Pareiškėjas nurodė du literatūroje paskelbtus 6–12 mėnesių tyrimus (*Ind 2003; Verona 2003*), į kuriuos buvo įtraukti pacientai, kuriems neseniai pasireiškė ligos paūmėjimai. Atsižvelgiant į šiuos rezultatus, galima teigti, kad nedideli į plaučius įkvėpto kortikosteroido patekimo į audinius skirtumai neturės įtakos ligos paūmėjimų rizikai.

Dėl pasiūlymo, kad „sunkūs paūmėjimai“ yra optimalus kintamasis tiriant galimus įkvėpto kortikosteroido poveikio skirtumus, pareiškėjas paaiškino, kad literatūroje nėra duomenų tokiai nuomonei pagrįsti. Literatūroje taip pat nėra duomenų, kurie patvirtintų nuomonę, kad pareiškėjo atliktų klinikinių tyrimų metu užregistruoti paūmėjimo atvejai gali būti netinkami. Svarbiausia pasaulinė kvėpavimo ligų ekspertų grupė (ATS/ERS) neseniai pateikė standartizuotas kliniškai reikšmingų paūmėjimų apibrėžtis, kurias reikėtų vartoti atliekant būsimus tyrimus. Atliekant pareiškėjo pateiktus tyrimus užfiksuoti ligos paūmėjimai atitinka šios ekspertų grupės aprašytus paūmėjimo atvejus (nors terminologija šiek tiek skiriasi)

Kalbant apie turimus pareiškėjo pateiktų tyrimų duomenis, pagal „intensyvesnio gydymo“ indikaciją flutikazono propionatą vartojusių pacientų grupėje nustatyta 33 proc. daugiau „įvairių“ ligos paūmėjimų, nei Flutiform gydytų pacientų grupėje ($p=0,019$), o metinis paūmėjimų rodiklis flutikazono propionato grupėje buvo 49 proc. didesnis, nei Flutiform grupėje ($p=0,004$). Šie duomenys, kurie surinkti atliekant minėtus penkis pagrindinius 8–12 savaičių tyrimus, patvirtina, kad Flutiform geriau apsaugo nuo ligos paūmėjimų, nei flutikazono propionato monoterapija. Iš paskelbtų šaltinių matyti, kad blogiausiu atveju, šie gydymo priemonių poveikio skirtumai nesikeistų, o geriausiu atveju jie keistųsi į gerą Flutiform naudai.

Dėl „pakeitimo“ indikacijos – atliekant pagrindinį šios indikacijos tyrimą (FLT3503), ligos paūmėjimas nustatytas maždaug tiek pat pagal šią indikaciją Flutiform ir flutikazono propionatą su formoterolio fumaratu gydytų pacientų (36,4 ir 35,3 proc.), tačiau šiai analizei nepakanka diskriminacinės galios, nes pacientų, kuriems taikyta flutikazono propionato monoterapija, grupėje nustatyta maždaug tiek pat ligos paūmėjimo atvejų (37,4 proc.). Nepaisant to, atliekant metams ekstrapoliuotą šio tyrimo metu užregistruotų paūmėjimų duomenų analizę, pavyko nustatyti didelės įkvėpto kortikosteroido – ilgo veikimo β_2 agonisto (IKIVBA) – dozės (500/20 μ g Flutiform ir 500 μ g flutikazono propionato su 24 μ g formoterolio fumarato) ir nedidelės IKIVBA dozės (100/10 μ g flutikazono propionato) bei flutikazono propionato 500 μ g monoterapijos poveikio skirtumus. Todėl atsižvelgiant į metinių paūmėjimų – vartojant 500/20 μ g Flutiform ir 500 μ g flutikazono propionato su 24 μ g formoterolio fumarato – rodiklių santykį (0,98, t. y. beveik lygus 1), galima teigti, kad šio vaistinio preparato poveikis ne prastesnis už ankstesnį derinį, tačiau statistiškai tai nėra visiškai tikslu. Tačiau, renkant duomenis apie ligos paūmėjimus, atsižvelgta į nakties metu pasireiškusius simptomus ir nutraukto gydymo dėl nepakankamo veiksmingumo atvejus. Šie kritiniai atskaitos taškai akivaizdžiai priklausė nuo inhaliuojamojo kortikosteroido ir (arba) jo dozės; atsižvelgiant į visus šiuos rodiklius, gauti išsamūs statistiniai duomenys, kurie patvirtina, kad įkvėpto Flutiform esančio kortikosteroido poveikis buvo ne mažesnis, nei vartojant flutikazono propionatą su formoterolio fumaratu. Atliekant šį tyrimą surinkti FEV₁ iki įkvėpiant vaistinio preparato duomenys, kurie taip pat akivaizdžiai priklausė nuo įkvėpto kortikosteroido poveikio, patvirtino, kad įkvėpto Flutiform esančio kortikosteroido poveikis ne mažesnis, nei vartojant flutikazono propionatą su formoterolio fumaratu

Dėl gydymo pagal „pakeitimo“ indikaciją – CHMP palankiai įvertino pareiškėjo pateiktus duomenų aptarimo rezultatus ir laikėsi nuomos, kad vertinant pagal astmos kontrolę ir paūmėjimų riziką Flutiform klinikinis poveikis panašus į kartu vartojamų „GSK“ flutikazono propionato ir „Novartis“ formoterolio fumarato poveikį.

Įvairių antrinių kritinių atskaitos taškų pokyčių skirtumai padeda kiekybiškai įvertinti klinikinį nustatyto poveikio plaučių veiklai ir ligos paūmėjimų rodikliui reikšmingumą. Vertinant pagal įvairius kritinius atskaitos taškus, kaip antai gydymo nutraukimą dėl nepakankamo gydymo veiksmingumo, dienas ir naktis, kai nepasireiškė astmos simptomai, ir suvartotų skubios pagalbos vaistų kiekį, nustatyto poveikio dydis yra kliniškai svarbus. Šiuos rezultatus reikėtų vertinti kartu su rezultatais, kurie patvirtina, kad klinikinis Flutiform poveikis panašus į kartu vartojamų „GSK“ flutikazono propionato ir „Novartis“ formoterolio fumarato klinikinį poveikį. Tai dar kartą patvirtina Flutiform poveikio klinikinį reikšmingumą.

Dėl „intensyvesnio gydymo“ indikacijos – CHMP taip pat palankiai įvertino pareiškėjo pateiktus duomenų aptarimo rezultatus ir laikėsi nuomonės, kad vertinant pagal astmos kontrolę Flutiform klinikinis poveikis pranašesnis už vartojamo vieno „GSK“ flutikazono propionato poveikį. Pateikti su ligos paūmėjimais susiję duomenys patvirtina, kad Flutiform geriau apsaugo nuo ligos paūmėjimų, nei vartojamas vienas „GSK“ flutikazono propionatas: „GSK“ flutikazono propionatą vartojusių pacientų grupėje nustatyta 33 proc. daugiau ligos paūmėjimo atvejų, nei tarp vartojusių Flutiform, o metinis paūmėjimų rodiklis šioje grupėje buvo 49 proc., nei vartojant Flutiform ($p=0,019$ ir $p=0,004$)

FEV₁ duomenų prognozuojamoji vertė

Siekdamas išsklaidyti abejones dėl pateiktų klinikinių tyrimų trukmės bei papildyti duomenis apie ligos paūmėjimo atvejus ir kitus klinikinius duomenis, pareiškėjas peržiūrėjo FEV₁ duomenis ir jų prognozuojamąją vertę.

Neseniai paskelbtame konsensuso pareiškimе dėl astmos kontrolės ir paūmėjimų ATS ir ERS ekspertų grupė nurodė FEV₁ iki įkvėpiant vaistinio preparato kaip pagrindinį kritinį atskaitos tašką atliekant astmos tyrimus ir kaip veiksnį, pagal kurį galima prognozuoti būsimą paūmėjimų riziką. Ši rekomendacija pateikta remiantis keliais paskelbtais tyrimais, kurie patvirtino iki įkvėpiant vaistinio preparato bei atsitiktinai ir (arba) įkvėpus vaistinio preparato nustatyto FEV₁ prognozuojamąją vertę atliekant vidutinio laikotarpio ir ilgalaikius tyrimus. Pareiškėjo trumpalaikiai ir ilgalaikiai tyrimai patvirtino tokią pat FEV₁ ir būsimos paūmėjimų rizikos sąsają.

Be kita ko, pateiktas pastebėjimas, jog keli paskelbti tyrimai patvirtina, kad didžiausias FEV₁ nustatomas po maždaug 8-12 savaičių gydymo kortikosteroidais, vėliau šis rodiklis nebesikeičia. Pareiškėjo atlikto ilgalaikio tyrimo metu taip pat nustatyti panašūs rezultatai.

Kalbant apie pareiškėjo klinikinių tyrimų duomenis – dėl „intensyvesnio gydymo“ indikacijos, Flutiform poveikis FEV₁ iki įkvėpiant ir įkvėpus vaistinio preparato praėjus 8–12 gydymo savaičių buvo reikšmingai didesnis, nei vartojant flutikazono propionatą; taikant gydymą pagal „pakeitimo“ indikaciją, Flutiform poveikis šiems rodikliams taip pat buvo kiekybiškai palankesnis, palyginti su flutikazono propionato ir formoterolio fumarato deriniu (lyginant ir protokole nustatytas (angl. *per-protocol*), ir numatytas gydyti (angl. *intention-to-treat*) pacientų grupes).

Taigi, atsižvelgdamas į ilgalaikę FEV₁ prognozuojamąją vertę, į tai, kad po 8-12 savaičių gydymo FEV₁ nebesikeičia, ir į penkių pagrindinių tyrimų metu sukauptų FEV₁ duomenų ypatumus, CHMP laikosi nuomonės, jog nėra pagrindo manyti, kad vartojant Flutiform, ilgalaikę paūmėjimų riziką bus didesnė nei vartojant vieną flutikazono propionatą (pagal „intensyvesnio gydymo“ indikaciją) arba kartu vartojant flutikazono propionatą ir formoterolio fumaratą (pagal „pakeitimo“ indikaciją). Šios netiesioginiu būsimos paūmėjimų rizikos vertinimu grindžiamos išvados neprieštarauja tiesioginiu paūmėjimų rodiklių stebėjimu klinikinių tyrimų metu pagrįstoms išvadoms ir jas patvirtina.

CHMP laikėsi nuomonės, kad pareiškėjui nebūtina atlikti tolesnių 6-12 mėnesių klinikinių tyrimų siekiant sukaupti daugiau informacijos apie Flutiform ir flutikazono propionato, vartojamo vieno arba kartu su formoterolio fumaratu, poveikį kontroliuojant astmą bei išsamiau įvertinti ligos paūmėjimų rodiklius.

Teigiamos nuomonės pagrindas

Kadangi

- Komitetas apsvarstė pranešimą apie kreipimosi procedūrą, kurią pradėjo Jungtinė Karalystė, vadovaudamasi Tarybos direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalimi;

- Komitetas peržiūrėjo visus turimus duomenis, kuriuos pateikė pareiškėjas, siekdamas išspręsti galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai klausimą, visų pirma susijusį su vaistų veiksmingumu siekiant užtikrinti ilgalaikę astmos kontrolę;
- Komitetas laikėsi nuomonės, kad pateiktų tyrimų pakanka bendram vaistų saugumui ir veiksmingumui įrodyti;
- todėl Komitetas padarė išvadą, kad pagal paraiškoje nurodytas indikacijas vartojamo Flutiform naudos ir rizikos santykis yra teigiamas;

CHMP rekomendavo suteikti Flutiform ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis lieka tokie pat, kaip jų galutiniai variantai, suderinti koordinavimo grupės procedūros metu, kaip minėta III priede, rinkodaros teisę.