

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pozitīva atzinuma pamatojums

Flutiform un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Flutiform 50/5, 125/5 un 250/10 mikrogrami aerosols zem spiediena, suspensija ir jauna divu labi zināmu zāļu aktīvo vielu flutikazona propionāta un formoterola fumarāta fiksētu devu kombinācija. To ir paredzēts lietot astmas ārstēšanai. Tā ir pieejama kā inhalāciju suspensija zem spiediena trīs stiprumsos, un to ievada ar dozētu inhalatoru zem spiediena (*pMDI*).

Flutikazona propionāts ir inhalējams glikokortikosteroīds ar izteiktu lokālu pretiekaisuma darbību un mazāku blakusparādību sastopamību nekā perorāliem kortikosteroīdiem. Pierādīts, ka flutikazona propionāts mazina astmas simptomus un paasinājumus, kā arī elpceļu reaktivitāti pret histamīnu un metaholīnu pacientiem ar pārmērīgi jutīgiem elpceļiem.

Formoterola fumarāts ir selektīvs ilgstošas darbības β_2 adrenerģisks agonists un tam galvenokārt piemīt ietekme uz β_2 adrenerģiskiem receptoriem bronhu gludajā muskulatūrā, nodrošinot to atslābšanu un bronhodilatāciju. Formoterola fumarātu lieto perorālas inhalācijas veidā, ārstējot pacientus ar atgriezenisku elpceļu nosprostošumu. Pēc formoterola perorālas inhalācijas bronhodilatācijas sākums ir straujš, 1–3 minūšu laikā, un bronhodilatācija pēc vienreizējas devas lietošanas ilgst 12 stundu. Formoterola fumarāts ir praktiski noderīgs pacientiem ar atgriezenisku elpceļu nosprostošumu, kuriem aizvien rodas simptomi, neraugoties uz ārstēšanu ar tādu pretiekaisuma līdzekli kā inhalējamais kortikosteroīds.

Preparāti ir perorāli inhalējami izstrādājumi un kombinēta terapija ar inhalējamu glikokortikosteroīdu un selektīvu ilgstošas darbības β_2 adrenoreceptoru agonistu ir labi apstiprināta regulārai astmas terapijai pieaugušajiem un bērniem, ja šādas kombinācijas lietošanu uzskata par piemērotu. Taču specifiskā šo divu labi zināmo aktīvo vielu flutikazona propionāta un formoterola fumarāta fiksētu devu kombinācijas specifiskā zāļu forma ir jauna.

Iecerētā indikācija ir regulāra astmas terapija, kad ir piemērota kombinēta preparāta (inhalējama kortikosteroīda un ilgstošas darbības β_2 agonista) lietošana:

- pacientiem, kuru stāvoklis nav pietiekami kontrolēts ar inhalējamiem kortikosteroīdiem un pēc nepieciešamības inhalāciju veidā lietotu īsas darbības β_2 agonistu. [“Terapijas pastiprināšanas” indikācija]

Vai

- Pacientiem, kuru stāvoklis jau ir pietiekami kontrolēts, lietojot gan inhalējamo kortikosteroīdu, gan ilgstošas darbības β_2 agonistu. [“Terapijas maiņas” indikācija]

Flutiform klīniskās izstrādes programma bija izveidota, lai novērtētu tā efektivitāti un drošumu neatkarīgi pacientu populācijai.

Visa programma kopumā ietvēra 18 pabeigtus pētījumus un gandrīz 5000 pacientu. Piecos *Flutiform* III fāzes pamatpētījumos piedalījās aptuveni 2500 pacienti un drošuma datu bāzē iekļauta informācija par vairāk nekā 1900 ar *Flutiform* ārstētu pacientu.

Klīniskie pamatpētījumi bija veidoti, lai salīdzinātu *Flutiform* efektivitāti un drošumu ar tā atsevišķi lietotām sastāvdaļām un ar atsevišķām sastāvdaļām, kas lietotas kopā, bet inhalētas no atsevišķiem inhalatoriem. Atbalstošos pētījumos salīdzināja *Flutiform* efektivitāti un drošumu ar citām kombinētām terapijām. Izstrādes programmā novērtēja arī *Flutiform* efektivitāti un drošumu, lietojot ar krājelpu vai bez tās, un pētīja *Flutiform* efektivitāti un drošumu atbilstošās apakšgrupās.

Iebilstošā dalībvalsts norādīja, ka pierādījumi par līdzīgu flutikazona nodrošinātu iekaisuma kontroli, lietojot šā jaunā fiksētu devu kombinēta preparāta veidā, salīdzinājumā ar monoterapijas veidā lietotu flutikazonu vai ar flutikazonu, kas lietots kombinācijā ar citiem ilgstošas darbības β_2 agonistiem, nav iegūti ne farmakokinētikas pētījumos, ne klīniskos pētījumos. Abu ierosināto indikāciju gadījumā iepriekš lietotais inhalējamais kortikosteroīds (IKS) tiek aizstāts ar *Flutiform* sastāvā esošo inhalējamo kortikosteroīdu, kam nepieciešami šādi pierādījumi.

Pamatojoties uz farmakokinētikas un klīnisko pētījumu rezultātiem, iebilstošā dalībvalsts norādīja, ka ekvivalentas biopieejamības vai iekaisuma kontroles pierādījumi nav iegūti, jo:

- Iesniegtajos farmakokinētikas datos norādītā flutikazona sistēmiskā iedarbība pēc *Flutiform* inhalācijas bija mazāka (67 %) nekā pēc vienlaicīgas flutikazona un formoterola inhalācijas no *pMDI* veida monopreparāta.

Klīnisko pētījumu plānojumi nebija piemēroti, lai noteiktu ekvivalentu iekaisuma kontroli, jo, lai noteiktu iespējamās atšķirības starp diviem inhalējamiem kortikosteroīdu preparātiem, norādītajam parametram jābūt paasinājumiem (īpaši smagiem paasinājumiem). Lai noteiktu iespējamo atšķirību, jāveic ilgstošs, piemēram, 6–12 mēnešus ilgs pētījums. Neviens iesniegtais klīniskais pētījums nebija tik ilgs.

Saskaņā ar 29. panta 4. punktu veiktās pārvērtēšanas procedūras ietvaros pieteikuma iesniedzējam lūdza atbildēt uz šādu jautājumu: *“Ņemot vērā pieejamos farmakokinētikas datus, kas liecina par šā fiksētu devu kombinētā preparāta flutikazona propionāta komponentes vājāku sistēmisko iedarbību, pastāv bažas, ka pacientiem, kuri saņem šo fiksētu devu kombināciju “aizstāšanas” indikācijai vai “terapijas pastiprināšanas” indikācijai, var nebūt vērojama tāda pati efektivitāte ilgstošas astmas kontroles ziņā. Pieteikuma iesniedzējam jāizskata šīs bažas, ņemot vērā salīdzinoši nelielo klīniskā pētījuma ilgumu un faktu, ka šīs fiksētu devu kombinācijas formoterola fumarāta komponente varētu maskēt kontroles zudumu, kontrolējot simptomus un bronhodilatāciju.”*

Farmakokinētikas (FK) dati

FK pētījums (FLT1501 pētījums), kas ir radījis bažas, tika veikts, lai novērtētu *Flutiform* salīdzinošo drošumu, salīdzinot ar tirgū pieejamu *pMDI* veida monopreparātu. Aptuveni 20 pacientiem katrā šā paralēlo grupu pētījuma grupā lietoja *Flutiform* 500/20 (500 μ g flutikazona propionāta un 20 μ g formoterola fumarāta) vai 500 μ g GSK flutikazona propionāta *pMDI* + 24 μ g Novartis formoterola fumarāta *pMDI*. Flutikazona propionāta relatīvā biopieejamība līdzsvara stāvoklī pēc *Flutiform* lietošanas bija 67 % salīdzinājumā ar GSK flutikazona propionāta *pMDI*.

FLT1501 pētījuma FK datus salīdzināja ar atbilstošu FLT3503 pētījuma farmakodinamisko (FD) datu kopu. Gan šajos FK, gan FD pētījumos tika izmantots vienāds *Flutiform*, GSK flutikazona propionāta *pMDI* un Novartis formoterola fumarāta *pMDI* stiprums/devas, un visus preparātus abos pētījumos lietoja caur vienu un to pašu krājtelpu, šādi ļaujot iegūt derīgu FK un FD datu salīdzinājumu. Šis salīdzinājums parādīja, ka, neraugoties uz zemāku flutikazona propionāta relatīvo biopieejamību, ietekme uz FEV1 pirms devas lietošanas (ko FLT3503 pētījumā uzskatāmi mediēja tikai flutikazona propionāts), lietojot *Flutiform* 500 μ g/20 μ g, bija skaitliski lielāks, nekā lietojot 500 μ g GSK flutikazona propionāta (atsevišķi vai kopā ar 24 μ g Novartis formoterola fumarāta). Otrās, mazākas *Flutiform* (100 μ g/10 μ g) devas iekļaušana FD pētījumā arī bija pamācoša. Ietekme uz FEV1 pirms devas lietošanas, lietojot mazu *Flutiform* devu (100 μ g/10 μ g), bija līdzīga, kā lietojot lielu GSK flutikazona propionāta 500 μ g devu (atsevišķi vai kombinācijā ar 24 μ g formoterola fumarāta).

Literatūrā pieejamie dati liecina, ka pat tad, ja FK dati precīzi atspoguļo salīdzināmu zāļu izgulsnēšanos plaušās pēc *Flutiform* lietošanas salīdzinājumā ar GSK flutikazona propionāta *pMDI* lietošanu, šīs atšķirības nav klīniski nozīmīgas. Turklāt neatbilstība starp *Flutiform* FK un FD datiem liecina, ka FK dati precīzi neatspoguļo salīdzināmu izgulsnēšanos plaušās un nav derīgs

surogātrādītājs klīniskās ietekmes novērtēšanai. Pieteikuma iesniedzējs norādīja dažus iemeslus, ar kuriem, iespējams, varētu izskaidrot šādu neatbilstību: tā varētu būt saistīta ar iekšķīgi inhalētu preparātu (OIP) pulmonālās FK novirzi no standarta FK principiem, t.i., atšķirībā no tradicionālās FK analīzes (piemēram, tabletēm), iekšķīgi inhalēta preparāta koncentrācija asinīs ir “pēc zāļu lietošana” (nevis “pirms zāļu lietošanas”) noteikts efektivitātes surogātmarķieris un standarta FK analīzē obligāti nedefinē zāļu uzkrāšanos pulmonālajā darbības vietā.

CHMP ņēma vērā, ka daudzuma atšķirības, kas novērotas starp *Flutiform* un GSK flutikazona propionātu FLT1501 pētījumā (relatīvā biopieejamība 67 %) atbilst tādām pašām svārstību diapazonam, kā novērots pacientiem (no vienas inhalācijas līdz otrai), starp viena preparāta dažādām sērijām un starp dažādiem inhalatoriem, kas satur tādu pašu vai vairāk nekā vienu no tām pašām aktīvajām vielām, un nerada nelabvēlīgas klīniskās sekas un tādēļ varētu būt klīniski nenozīmīgas. Turklāt šo FK datu salīdzinājums ar FD datiem FLT3503 pētījumā liecina, ka, neraugoties uz mazāku flutikazona propionāta relatīvo biopieejamību šajā fiksētu devu kombinētajā preparātā, ietekme uz FEV1 pirms devas lietošanas (ko FLT3503 pētījumā uzskatāmi mediēja tikai flutikazona propionāts) *Flutiform* 500 µg/20 µg bija skaitliski lielāka, nekā lietojot 500 µg GSK flutikazona propionāta (atsevišķi vai kopā ar 24 µg *Novartis* formoterola fumarāta). FLT 3503 pētījumā bija iekļauts arī salīdzinājums ar mazāku *Flutiform* devu un ietekme, ko, lietojot šo mazāko *Flutiform* devu (100 µg/10 µg), novēroja uz FEV1 pirms devas lietošanas, bija līdzīga kā, lietojot lielu GSK flutikazona propionāta 500 µg devu (lietojot abus atsevišķi vai kombinācijā ar 24 µg formoterola fumarāta). CHMP uzskatīja, ka šie konstatējumi liecina, ka FLT1501 pētījumā iegūtie FK dati precīzi neatspoguļo uzkrāšanos plaušās un tādēļ šajā pētījumā nav uzskatāmi par *Flutiform* klīniskās efektivitātes derīgiem surogātmarķieriem.

Turklāt CHMP ņēma vērā, ka nepieciešamība pierādīt farmakokinētisko vai terapeitisko ekvivalenci atsaucies zālēm šīs izstrādes laikā nav obligāta, jo pieteikums iesniegts saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10b. pantu kā fiksētas kombinācijas pieteikums, kopā ar kuru jāiesniedz *pilnīga administratīvā informācija un pilnīgi kvalitātes, neklīniskie un klīniskie dati tikai par kombināciju*; šo divu labi zināmo aktīvo vielu - flutikazona propionāta un formoterola fumarāta - specifiskā kombinācija ir jauna un tādēļ ekvivalence/terapeitiskā ekvivalence nav jāpierāda.

Vājāka kortikosteroīdu klīniskā efekta maskēšana ar ilgstošas darbības β2 agonistu

No pieciem pamatpētījumiem, kas iesniegti kopā ar šo reģistrācijas apliecības pieteikumu, trīs bija veidoti tā, ka tie veicina stingru, iekšēji apstiprinātu izmeklēšanu, lai noskaidrotu, vai ilgstošas darbības β2 agonists formoterola fumarāts “maskē” trūkstošo *Flutiform* kortikosteroīda ietekmi uz FEV1 pirms devas lietošanas. Šis vērtējamaais rādītājs (t. i., FEV1 pārmaiņas no sākotnējā līmeņa pirms devas lietošanas) *a priori* bija noteikts kā primārais vērtējamaais rādītājs kortikosteroīdu ietekmes noteikšanai.

Pieteikuma iesniedzējs norādīja, ka šā vērtējamā rādītāja izvēle atbilst Piezīmei pie astmas līdzekļu klīniskās izpētes pamatnostādņēm (CPMP/EWP/2922/01); to atzīst par atbilstošu vērtējamam rādītājam inhalējamā kortikosteroīda efekta novērtēšanai saskaņā ar CHMP perorāli inhalējamo zāļu vadlīniju (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1); un Amerikas Krūškurvja biedrības un Eiropas Respiratorās biedrības (ATS/ERS) apvienotā ekspertu komiteja to uzskata par neaizstājamu vērtējamam rādītājam astmas pētījumos.

Veicot FEV1 datu pirms devas lietošanas novērtēšanu trīs minētajos pētījumos, pierādīja, ka divos no trim pētījumiem formoterola fumarāts neietekmēja FEV1 pirms devas lietošanas, bet trešajā pētījumā konstatēja zināmu formoterola atlieku ietekmi uz FEV1 pirms devas noteikšanas, bet ar to nebija pietiekami, lai izskaidrotu pirms devas lietošanas FEV1 terapeitiskā efekta atšķirības apjomu starp *Flutiform* un flutikazona propionāta *pMDI*.

CHMP atbalstīja klīnisko pētījumu plānojumus III fāzes klīniskās izstrādes programmā un FEV1 pirms zāļu devas lietošanu kā primāro efektivitātes vērtējamo rādītāju, analizējot kortikosteroīda ietekmi. Tāpat Komiteja uzskatīja, ka kortikosteroīdu ietekme, ko novēro, lietojot *Flutiform*, nav mazāka par to, kādu novēro, lietojot GSK flutikazona propionāta *pMDI*, un formoterola fumarāts būtiski “nemaskē” vājāku kortikosteroīda ietekmi. Šķietami mazāka flutikazona propionāta sistēmiskā pieejamība no *Flutiform* salīdzinājumā ar GSK flutikazona propionāta *pMDI* neradītu vājāku klīnisko efektu. Klīniskie konstatējumi liecina, ka *Flutiform* sastāvā esošais flutikazona propionāts nav sliktāks par GSK flutikazona propionātu klīniskās ietekmes ziņā.

Astmas kontrole un paasinājumi

Astmas kontrole ir viens no diviem galvenajiem astmas ārstēšanas mērķiem (otrs ir paasinājumu riska mazināšana). Tā ir vairākdimensiju koncepcija, kas ietver simptomus, pamošanās reižu skaitu naktī, neatliekamās palīdzības zāļu lietošanu, plaušu darbību un aktivitātes ierobežojumus. Ilgstošas darbības β agonisti ietekmē vairākus vērtējamus rādītājus, kas atspoguļo šos dažādos astmas kontroles aspektus.

Pieteikuma iesniedzēja iesniegtie dati pierādīja, ka astmas kontrole ar *Flutiform* ir labāka nekā tikai ar flutikazona propionāta *pMDI* un ka astmas kontrole ar *Flutiform* ir līdzīga kā ar flutikazona propionāta *pMDI* + formoterola fumarāta *pMDI*. Attiecībā uz pamatpētījumu ilgumu (8–12 nedēļas), literatūras dati apliecina uzskatu, ka ārstēšanas ietekme uz astmas kontroles mainīgajiem rādītājiem sasniedz maksimumu trīs mēnešu laikā un pēc tam saglabājas stabila. Tādēļ pieteikuma iesniedzējs norādīja, ka pamatpētījumos iegūtie astmas kontroles rezultātus loģiski var ekstrapolēt arī attiecībā uz ilgtermiņu.

CHMP uzdotajā jautājumā bija norādīts, ka *Flutiform* flutikazona propionāta komponentes relatīvā biopieejamība 67 % apjomā salīdzinājumā ar GSK flutikazona propionāta *pMDI* var radīt vājāku inhalējamā kortikosteroīda ietekmi un ka šāda vājāka ietekme vislabāk būtu novērtējama 6–12 mēnešus ilgā paasinājumu pētījumā. Šī hipotēze, savukārt, izraisīja bažas par pieteikuma iesniedzēja 8–12 nedēļas ilgajiem pētījumiem. Turklāt norādīja, ka “smagi” paasinājumi ir visatšķirīgākais paasinājumu mainīgais rādītājs.

Tomēr pieteikuma iesniedzējs literatūrā nebija atradis pierādījumus, kas atbalstītu šādu uzskatu. Pētījumos, kuros salīdzināja flutikazona propionāta divkāršu devas palielināšanu, paasinājumiem atbildes reakcijas atkarība no devas netika pierādīta. Tie ir divi publicēti pētījumi, kuros specifiski iesaistīti pacienti, kam anamnēzē nesen bijuši paasinājumi un kuri ilga 6–12 mēnešus (Ind 2003; Verona 2003). Šie rezultāti nelielā mērā liecina, ka mērenas plaušās inhalētā kortikosteroīda piegādes atšķirības izraisīs paasinājumu riska atšķirības.

Attiecībā uz ieteikumu, ka “smagi” paasinājumi ir optimāls mainīgais rādītājs, ar kuru pētīt iespējamās inhalētā kortikosteroīda ietekmes atšķirības, pieteikuma iesniedzējs komentēja, ka literatūrā šis uzskats netiek atbalstīts. Tāpat literatūrā nav atrodams apliecinājums uzskatam, ka pieteikuma iesniedzēja klīniskajos pētījumos iekļautie paasinājumi varētu nebūt piemēroti. Vadošā pasaules elpošanas sistēmas slimību ekspertu grupa (ATS/ERS) nesen ierosināja turpmāk pētījumos izmantot standartizētas klīniski nozīmīgu paasinājumu definīcijas. Pieteikuma iesniedzēja pētījumos iekļautie paasinājumi atbilst ATS/ERS aprakstītajiem (lai gan ir terminoloģijas atšķirības).

Pievēršoties pieteikuma iesniedzēja pētījumos pieejamiem datiem, “terapijas pastiprināšanas” salīdzinājumam krusteniskā attiecība “jebkādam” paasinājumam ar flutikazona propionātu ārstētiem pacientiem bija par 33 % lielāka nekā ar *Flutiform* ārstētiem pacientiem ($p=0,019$), lai gan ikgadējais paasinājumu biežums ar flutikazona propionātu ārstētiem pacientiem bija par 49 % lielāks nekā ar *Flutiform* ārstētiem pacientiem ($p=0,004$). Šos datus ieguva no pieciem 8–12 nedēļas ilgjiem pamatpētījumiem, un tie liecina par *Flutiform* aizsargājošu ieguvumu pret paasinājumiem salīdzinājumā ar flutikazona propionāta monoterapiju. Publicētie avoti norāda, ka ilgtermiņā šīs terapijas atšķirības sliktākajā gadījumā paliks statistiskas un labākajā gadījumā izvērtīsies par labu *Flutiform*.

Attiecībā uz “terapijas maiņas” indikāciju pacientu daļa, kam radās paasinājumi “terapijas maiņas” pamatpētījumā (FLT3503 pētījumā) bija līdzīga kā ar *Flutiform* un flutikazona propionātu + formoterola fumarātu ārstētiem pacientiem (attiecīgi 36,4 % un 35,3 %), lai gan šai analīzei nebija atšķirtspējas, jo ar flutikazona propionāta monoterapiju ārstēto pacientu daļa, kam radās paasinājumi, bija līdzīga (37,4 %). Taču analizējot šajā pētījumā konstatēto ikgadējo paasinājumu biežumu, varēja atšķirt lielu IKS-IDBA (inhalejamā kortikosteroīda – ilgstošas darbības β_2 agonista) devu terapijas (*Flutiform* 500 μ g/20 μ g un 500 μ g flutikazona propionāta + 24 μ g formoterola fumarāta) ietekmi no mazas devas IKS-IDBA terapijas (100 μ g/10 μ g flutikazona propionāta) un 500 μ g flutikazona propionāta monoterapijas ietekmes. Tādēļ ikgadējā paasinājumu biežuma attiecība 0,98, t. i., ļoti tuva vieniniekam 500 μ g/20 μ g *Flutiform* un 500 μ g flutikazona propionāta + 24 μ g formoterola fumarāta salīdzinājumam liecināja par līdzvērtību, bet nebija statistiski galīga. Taču paasinājumu datus atbalstīja nakts simptomi un terapijas pārtraukšanas biežums efektivitātes datu trūkuma dēļ. Šos vērtējamus rādītājus uzskatāmi ietekmēja inhalētais kortikosteroīds un/vai to atbildes reakcija bija atkarīga no inhalētā kortikosteroīda devas, un visiem konstatēja pārliecinošus statistiskus pierādījumus, ka *Flutiform* inhalējamā kortikosteroīda ietekme nebija vājāka par flutikazona propionāta + formoterola fumarāta ietekmi. Arī dati par FEV1 pirms zāļu lietošanas, ko šajā pētījumā atkal uzskatāmi ietekmēja inhalētais kortikosteroīds, nesniedza pierādījumus par vājāku inhalētā kortikosteroīda ietekmi, lietojot *Flutiform*, nekā novērots, lietojot flutikazona propionātu + formoterola fumarātu.

Attiecībā uz “terapijas maiņas” indikāciju CHMP akceptēja pieteikuma iesniedzēja iesniegtās apspriedes un uzskatīja, ka *Flutiform* klīniskā ietekme attiecībā uz astmas kontroli un paasinājumu risku ir salīdzināma/līdzīga kā vienlaikus lietota GSK flutikazona propionāta un Novartis formoterola fumarāta ietekme.

Pārmaiņu apjoms, kāds redzams vairākiem sekundāriem vērtējamiem rādītājiem, palīdz kvantitatīvi novērtēt, kāda ir uz plaušu funkciju un uz paasinājumu biežumu novērotās ietekmes klīniskā nozīme. Plašam vērtējamam rādītāju klāstam, kas ietver tādus rādītājus kā terapijas pārtraukšana neefektivitātes dēļ, dienas un nakts bez simptomiem un izlietotais neatliekamās palīdzības zāļu daudzums, novērotais ietekmes apjoms ir klīniski nozīmīgs. Šie konstatējumi jāaplūko kopā ar rezultātiem, kas liecina, ka *Flutiform* klīniskie efekti ir līdzīgi kā vienlaikus lietota GSK flutikazona propionāta un Novartis formoterola fumarāta klīniskie efekti. Tas vēl vairāk apliecina *Flutiform* novērotās ietekmes klīnisko nozīmi.

Arī attiecībā uz “terapijas pastiprināšanas” indikāciju CHMP akceptēja pieteikuma iesniedzēja iesniegtās apspriedes un uzskatīja, ka *Flutiform* klīniskā ietekme attiecībā uz astmas kontroli ir labāka nekā atsevišķi lietota GSK flutikazona propionāta klīniskā ietekme. Dati, kas sniegti par paasinājumiem, liecina par lielāku *Flutiform* aizsargājošo ieguvumu salīdzinājumā ar atsevišķi lietotu GSK flutikazona propionātu – jebkura paasinājuma krusteniskā attiecība bija par 33 % lielāka, un ikgadējais paasinājumu biežums pacientiem, kuri saņēma GSK flutikazona propionātu, bija par 49 % lielāks nekā pacientiem, kuri saņēma *Flutiform*, attiecīgi $p=0,019$ un $p=0,004$.

FEV1 datu paredzošā vērtība

Lai pārliecinošāk kļiedētu bažas par pieteikuma iesniedzēja iesniegto klīnisko pētījumu ilgumu un papildinātu datus par paasinājumiem un citus klīniskos datus, pieteikuma iesniedzējs pārskatīja FEV1 datus un to paredzošo vērtību.

Nesen sagatavotajā vienošanās dokumentā par astmas kontroli un paasinājumiem ATS/ERS norādīja, ka FEV1 pirms zāļu devas lietošanas ir nozīmīgs vērtējamais rādītājs astmas pētījumos un turpmāko paasinājumu risku paredzošs rādītājs. Šo ieteikumu sagatavoja, pamatojoties uz vairākiem publicētiem pētījumiem, kuros pierādīts, ka pirms zāļu devas lietošanas un nejauši/pēc zāļu devas lietošanas noteiktam FEV1 ir paredzoša vērtība gan vidējā termiņā, gan ilgtermiņā. Paša pieteikuma iesniedzēja

veiktos īslaicīgos un ilgstošos pētījumos pierādīta tādi pati saistība starp FEV1 un turpmāku paasinājuma risku.

Papildus iepriekš minētajam vairākos publicētos pētījumos novērots, ka FEV1 sasniedz maksimumu pēc aptuveni 8–12 nedēļas ilgas inhalētu kortikosteroīdu saturošas terapijas un pēc tam ir stabils. Un atkal līdzīgu ietekmi konstatēja arī paša pieteikuma iesniedzēja veiktā ilgtermiņa pētījumā.

Pievēršoties pieteikuma iesniedzēja klīnisko pētījumu datiem: “Terapijas pastiprināšanas” indikācijai gan pirms, gan pēc zāļu devas lietošanas noteiktā FEV1 ietekme pēc 8–12 nedēļām, lietojot *Flutiform*, bija nozīmīgi izteiktāka, nekā lietojot flutikazona propionātu; “terapijas maiņas” indikācijai gan pirms, gan pēc zāļu devas lietošanas noteiktais FEV1, lietojot *Flutiform*, bija skaitliski lielāks nekā lietojot flutikazona propionātu + formoterola fumarātu (gan atbilstoši protokolam, gan ārstēt paredzēto pacientu populācijā veiktajos salīdzinājumos).

Noslēgumā, ņemot vērā FEV1 ilgtermiņa paredzošo vērtību, FEV1 statisko raksturu pēc 8–12 nedēļas ilgas terapijas un FEV1 datu raksturu, kāds novērots piecos pamatpētījumos, CHMP uzskata, ka nav iemesla pieņemt, ka ilgtermiņa paasinājumu risks, lietojot *Flutiform*, var pārsniegt risku, kāds novērots, lietojot tikai flutikazona propionātu (“terapijas pastiprināšanas” indikācija) vai flutikazona propionātu kombinācijā ar formoterola fumarātu (“terapijas maiņas” indikācija). Šie secinājumi, kas pamatoti ar netiešu turpmāka paasinājumu riska novērtējumu, atbilst secinājumiem, kas pamatoti ar tiešu paasinājumu biežuma novērojumu klīnisko pētījumu laikā, un atbalsta tos.

CHMP uzskatīja, ka klīniskie dati, kas iegūti 6–12 mēnešu laikā, lai labāk raksturotu astmas kontroles līmeni un labāk novērtētu paasinājumu biežumu, kāds novērots, lietojot *Flutiform*, salīdzinājumā ar flutikazona propionātu, kas lietots vienlaikus ar formoterola fumarātu vai atsevišķi, nav nepieciešami.

Pozitīva atzinuma pamatojums

Tā kā

- Komiteja ņēma vērā paziņojumu par Apvienotās Karalistes saskaņā ar padomes Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu ierosināto pārvērtēšanas procedūru;
- Komiteja pārskatīja visus pieejamos datus, ko pieteikuma iesniedzējs iesniedzis, lai novērtētu iespējamo nopietno risku sabiedrības veselībai, īpaši efektivitāti attiecībā uz ilgstošu astmas kontroli;
- Komiteja ņēma vērā, ka kopējais drošums un efektivitāte iesniegtajos pētījumos ir pietiekami pierādīta;
- tādēļ Komiteja secināja, ka *Flutiform* ieguvumu un riska attiecība ierosināto indikāciju gadījumā ir labvēlīga;

CHMP ieteica izsniegt reģistrācijas apliecību, kurai zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija paliek tādi paši kā galīgās versijas, par kurām ir panākta vienošanās koordinācijas grupas procedūrā, kā minēts III pielikumā *Flutiform* un radniecīgu nosaukumu zālēm (skatīt I pielikumu).