

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do wydania pozytywnej opinii

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu leczniczego Iffeza i produktów powiązanych pod różnymi nazwami (patrz aneks I)

Produkt Iffeza 50/5, 125/5 i 250/10 mikrogramów, aerozol wziewny w zawieszynie to nowy preparat złożony o ustalonych dawkach dwóch dobrze znanych leczniczych substancji czynnych, propionianu flutykazonu oraz fumaranu formoterolu. Jest przeznaczony do stosowania w leczeniu astmy, występuje w postaci aerozolu wziewnego w zawieszynie o trzech mocach i jest podawany za pomocą inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (ang. pressurised metered dose inhaler, pMDI).

Propionian flutykazonu jest wziewnym glikokortykosteroidem o silnym miejscowym działaniu przeciwzapalnym oraz niższej częstości występowania działań niepożądanych niż obserwowana w przypadku doustnych kortykosteroidów. Wykazano, że propionian flutykazonu łagodzi objawy i zaostrzenia astmy oraz zmniejsza reaktywność dróg oddechowych na histaminę i metacholinę u pacjentów z nadreaktywnością dróg oddechowych.

Fumaran formoterolu jest selektywnym długo działającym agonistą receptora β_2 -adrenergicznego działającym wybiórczo na receptory β_2 -adrenergiczne mięśniówki gładkiej oskrzeli, doprowadzającym do ich rozkurczu i rozszerzenia oskrzeli. Fumaran formoterolu jest podawany drogą inhalacji doustnej w leczeniu pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Po doustnej inhalacji formoterolu dochodzi do szybkiego wystąpienia efektu rozszerzenia oskrzeli, w ciągu 1-3 minut, a rozszerzenie oskrzeli po podaniu pojedynczej dawki trwa 12 godzin. Fumaran formoterolu jest szczególnie użyteczny u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych, którzy nadal doświadczają jej objawów pomimo leczenia środkiem przeciwzapalnym, takim jak wziewny kortykosteroid.

Produkty lecznicze są produktami wziewnymi podawanymi doustnie, a leczenie skojarzone wziewnym glikokortykosteroidem oraz selektywnym długo działającym agonistą receptora β_2 -adrenergicznego ma ugruntowaną pozycję w przewlekłym leczeniu astmy u osób dorosłych i dzieci, w przypadkach, gdy zastosowanie takiego produktu złożonego uważa się za właściwe. Jednakże omawiany preparat złożony stanowiący połączenie tych dwóch dobrze poznanych substancji czynnych, propionianu flutykazonu i fumaranu formoterolu, w ustalonych dawkach, jest nowy.

Proponowanym wskazaniem do stosowania jest przewlekłe leczenie astmy w przypadkach, gdy odpowiednie jest użycie produktu złożonego (wziewny kortykosteroid i długo działający agonista receptora β_2 -adrenergicznego):

- u pacjentów z astmą niedostatecznie kontrolowaną za pomocą wziewnych kortykosteroidów i stosowanego w razie potrzeby wziewnego krótko działającego agonisty receptora β_2 -adrenergicznego. [Wskazanie „intensyfikacja leczenia”]

lub

- u pacjentów z astmą odpowiednio kontrolowaną, otrzymujących zarówno wziewny kortykosteroid, jak i długo działającego agonistę receptora β_2 -adrenergicznego. [Wskazanie „zmiana leków”]

Program badań klinicznych dla produktu Iffeza ustanowiono w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa w docelowej populacji pacjentów.

Program obejmował łącznie 18 ukończonych badań, w których uczestniczyło prawie 5000 pacjentów. Do pięciu podstawowych badań fazy III produktu Iffeza włączono około 2500 pacjentów, a baza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania obejmuje ponad 1900 pacjentów leczonych za pomocą produktu Iffeza.

Podstawowe badania kliniczne zaprojektowano w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Iffeza w porównaniu z jego poszczególnymi składnikami podawanymi oddzielnie oraz z jego poszczególnymi składnikami podawanymi łącznie, ale za pomocą dwóch odrębnych inhalatorów. W badaniach pomocniczych porównywano skuteczność i bezpieczeństwo podawania produktu Iffeza ze skutecznością i bezpieczeństwem innych metod leczenia skojarzonego. W programie badań klinicznych oceniono także skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Iffeza, podawanego za pomocą urządzenia wyposażonego w przystawkę objętościową lub pozbawionego takiej przystawki, oraz skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Iffeza w stosownych podgrupach.

Wnoszące sprzeciw państwo członkowskie poinformowało, że ani w badaniach farmakokinetycznych, ani w badaniach klinicznych nie przedstawiono dowodu na podobną kontrolę stanu zapalnego przy użyciu flutykazonu w niniejszym nowym produkcie złożonym o ustalonej dawce, w porównaniu z flutykazonem stosowanym w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi długo działającymi agonistami receptora β_2 -adrenergicznego. W obu proponowanych wskazaniach stosowany wcześniej wziewny kortykosteroid zastępowany jest wziewnym kortykosteroidem będącym składnikiem produktu Iffeza, w którym to przypadku wymagany jest taki dowód.

Na podstawie wyników badań farmakokinetycznych oraz klinicznych wnoszące sprzeciw państwo członkowskie stwierdziło, że nie udowodniono równoważnej biodostępności ani kontroli stanu zapalnego, ponieważ:

- w zaprezentowanych danych farmakokinetycznych ekspozycja ogólnoustrojowa flutykazonu była niższa (67%) po inhalacji produktu Iffeza, niż po równoczesnej inhalacji flutykazonu i formoterolu zawartych w jednoskładnikowych inhalatorach ciśnieniowych z dozownikiem.

Projekty badań klinicznych nie były odpowiednie do ustalenia równoważnej kontroli stanu zapalnego, gdyż w celu rozpoznania potencjalnej różnicy pomiędzy dwoma produktami zawierającymi kortykosteroidy wziewne, zalecanym parametrem oceny jest występowanie zaostrzeń (a szczególnie poważnych zaostrzeń). Do rozpoznania potencjalnej różnicy konieczne jest przeprowadzenie badania długoterminowego, np. trwającego 6-12 miesięcy. Żadne z przedłożonych badań klinicznych nie odznaczało się takim czasem trwania.

W ramach procedury arbitrażowej, zgodnej z art. 29 ust 4. zwrócono się do wnioskodawcy o ustosunkowanie się do poniższego: „*W świetle dostępnych danych farmakokinetycznych wskazujących na niższą ekspozycję ogólnoustrojową w przypadku składnika produktu złożonego o ustalonej dawce - propionianu flutykazonu, istnieje obawa, że pacjenci przyjmujący ten produkt złożony o ustalonej dawce, czy to we wskazaniu „zmiana leków”, czy też we wskazaniu „intensyfikacja leczenia”, mogą nie doświadczać tego samego poziomu skuteczności w odniesieniu do długoterminowej kontroli astmy. Wnioskodawca powinien omówić ten problem w świetle względnie krótkiego czasu trwania badania klinicznego, oraz faktu, iż składnik – fumaran formoterolu w niniejszym produkcie złożonym o ustalonej dawce może maskować utratę kontroli poprzez działanie objawowe i rozszerzenie oskrzeli.*”

Dane farmakokinetyczne (PK)

Badanie farmakokinetyczne (badanie FLT1501) stanowiące podstawę zastrzeżeń przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Iffeza w porównaniu z wprowadzonymi na rynek pMDI zawierającymi jeden produkt. Około 20 pacjentom w każdym ramieniu niniejszego badania prowadzonego w grupach równoległych podawano produkt Iffeza 500/20 (propionian flutykazonu 500 µg oraz fumaran formoterolu 20 µg) lub propionian flutykazonu 500 µg w pMDI firmy GSK + fumaran formoterolu 24 µg w pMDI firmy Novartis. Względna biodostępność propionianu flutykazonu w stanie stacjonarnym wynosiła po podaniu produktu Iffeza 67%, w porównaniu z propionianem flutykazonu podawanym za pomocą pMDI firmy GSK.

Dane farmakokinetyczne (PK) z badania FLT1501 porównano z odpowiadającym zestawem danych farmakodynamicznych (PD) z badania FLT3503. W obu tych badaniach (PK i PD) stosowano te same moce/dawki preparatu Iffeza, propionianu flutykazonu w pMDI firmy GSK oraz fumaranu formoterolu w pMDI firmy Novartis, a wszystkie produkty w obu badaniach podawano za pomocą takiego samego urządzenia z przystawką objętościową, co umożliwiało wiarygodne porównanie danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Porównanie wskazało, że pomimo niższej względnej biodostępności propionianu flutykazonu wpływ na FEV1 przed podaniem dawki (w którym wyraźnie pośredniczył sam propionian flutykazonu w badaniu FLT3503) był liczbowo silniejszy dla produktu Iffeza 500 µg/20 µg niż dla propionianu flutykazonu 500 µg firmy GSK (podawanego samodzielnie lub w skojarzeniu z fumaranem formoterolu 24 µg firmy Novartis). Istotne informacje uzyskano także dzięki zastosowaniu drugiej, niższej dawki produktu Iffeza (100 µg/10 µg) w badaniu farmakodynamicznym. Wpływ niskiej dawki produktu Iffeza (100 µg/10 µg) na FEV1 przed podaniem dawki był podobny jak w przypadku tego obserwowanego dla wysokiej dawki propionianu flutykazonu 500 µg firmy GSK (podawanego samodzielnie lub w skojarzeniu z fumaranem formoterolu 24 µg).

Dane z piśmiennictwa wskazują, że nawet jeśli dane farmakokinetyczne dokładnie odzwierciedlają porównywalną depozycję leku w płucach dla produktu Iffeza wobec propionianu flutykazonu w pMDI firmy GSK, różnice takie nie są klinicznie istotne. Ponadto rozbieżność między danymi farmakokinetycznymi a farmakodynamicznymi dla produktu Iffeza sugeruje, że dane farmakokinetyczne nie odzwierciedlają dokładnie porównywalnej depozycji leku w płucach i nie są wiarygodnym parametrem zastępczym wpływu klinicznego. Wnioskodawca przedstawił kilka powodów, które mogą potencjalnie wyjaśniać taką rozbieżność: może to być funkcją odchylenia farmakokinetiki w płucach dla produktów podawanych drogą inhalacji doustnej od standardowych zasad farmakokinetiki, tj. w przeciwieństwie do konwencjonalnej analizy PK (np. dla tabletek) stężenia produktów podawanych drogą inhalacji doustnej we krwi są raczej odpowiednikiem skuteczności „po zdarzeniu” (aniżeli „przed zdarzeniem”), a standardowa analiza PK nie musi konieczności określać czasu przebywania leku w miejscu oddziaływania w płucach.

CHMP zwrócił uwagę, że skala różnic obserwowanych pomiędzy produktem Iffeza a propionianem flutykazonu firmy GSK w badaniu FLT1501 (67% względnej biodostępności) mieści się w tym samym zakresie zmienności obserwowanej pomiędzy pacjentami (od inhalacji do inhalacji), pomiędzy różnymi seriami tego samego produktu i pomiędzy różnymi inhalatorami zawierającymi tę samą lub więcej niż jedną spośród tych samych substancji czynnych i pozostaje bez niepożądanych następstw klinicznych, a zatem z dużym prawdopodobieństwem jest klinicznie nieistotna. Dodatkowo, porównanie tych danych farmakokinetycznych z danymi farmakodynamicznymi w badaniu FLT3503 pokazuje, że pomimo niższej względnej biodostępności propionianu flutykazonu w niniejszym nowym produkcie złożonym o ustalonej dawce, wpływ na FEV1 przed podaniem dawki (w którym wyraźnie pośredniczył sam propionian flutykazonu w badaniu FLT3503) był liczbowo silniejszy dla Iffeza 500 µg/20 µg niż dla propionianu flutykazonu 500 µg firmy GSK (podawanego samodzielnie lub w skojarzeniu z fumaranem formoterolu 24 µg firmy Novartis). Badanie FLT 3503 uwzględniało także porównanie z niższą dawką produktu Iffeza, a wpływ na FEV1 obserwowany dla tej niższej dawki produktu Iffeza (100 µg/10 µg) przed podaniem dawki był podobny do tych obserwowanych dla wysokiej dawki propionianu flutykazonu 500 µg firmy GSK (podawanego samodzielnie lub w skojarzeniu z fumaranem formoterolu 24 µg). CHMP uznał, że te ustalenia sugerują, iż dane farmakokinetyczne z badania FLT1501 nie odzwierciedlają dokładnie depozycji w płucach, a zatem nie są wiążącymi parametrami określającymi skuteczność kliniczną produktu Iffeza.

Ponadto CHMP stwierdził, że potrzeba wykazania równoważności farmakokinetycznej lub równoważności terapeutycznej wobec produktu referencyjnego nie stanowi wymogu dla tego badania, które złożono zgodnie z art. 10 li. B) dyrektywy 2001/83/WE dotyczącym wniosku dla produktu złożonego o ustalonej dawce – wymagającym *pełnych danych administracyjnych i jakościowych, nieklinicznych oraz klinicznych wyłącznie w odniesieniu do produktu złożonego*. To specyficzne

połączenie dwóch dobrze znanych substancji czynnych, propionianu flutykazonu oraz fumaranu formoterolu, jest nowe, a zatem nie ma konieczności udowodnienia równoważności/ równoważności terapeutycznej.

Maskowanie wszelkich pomniejszych efektów klinicznych kortykosteroidów przez długo działającego agonistę receptora β_2 -adrenergicznego

Spośród pięciu podstawowych badań złożonych wraz z niniejszym wnioskiem o dopuszczenie do obrotu, trzy badania zostały zaprojektowane w sposób umożliwiający przeprowadzenie dokładnej oceny, wraz z walidacją wewnętrzną, czy długo działający agonista receptora β_2 -adrenergicznego, fumaran formoterolu „maskuje” niedostateczny wpływ kortykosteroidu zawartego w produkcie Iffeza na FEV1 przed podaniem dawki. Ten punkt końcowy (tj. zmianę w FEV1 od początku leczenia, przed podaniem dawki) zaprojektowano a priori jako pierwszorzędowy punkt końcowy do oceny efektu działania kortykosteroidu.

Wnioskodawca stwierdził, że wybór tego punktu końcowego jest zgodny z wytycznymi dotyczącymi przeprowadzania badań klinicznych do oceny produktów leczniczych stosowanych w leczeniu astmy – CPMP/EWP/2922/01. Zgodnie z wytycznymi CHMP dotyczącymi produktów podawanych drogą inhalacji doustnej (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1) dopuszcza się, jako odpowiedni punkt końcowy, mierzenie efektu działania wziewnego kortykosteroidu, co jest proponowane jako podstawowy punkt końcowy w badaniach dotyczących astmy przez wspólny komitet ekspertów Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej i Europejskiego Towarzystwa Chorób Układu Oddechowego (ang. American Thoracic Society/European Respiratory Society, ATS/ERS).

Ocena danych FEV1 przed podaniem dawki w trzech wyszczególnionych badaniach wykazała, że w dwóch spośród trzech badań fumaran formoterolu nie wpływał na FEV1 przed podaniem dawki, podczas gdy w trzecim badaniu obserwowano pewne szcążkowe oddziaływanie formoterolu na FEV1 przed podaniem dawki, ale było ono niewystarczające do wyjaśnienia skali różnicy efektu oddziaływania leczenia na FEV1 przed podaniem dawki pomiędzy produktem Iffeza a propionianem flutykazonu w postaci pMDI.

CHMP zatwierdził projekty badań klinicznych z programu badań III fazy rozwoju klinicznego oraz zastosowanie FEV1 przed podaniem dawki jako pierwszorzędowego punktu końcowego do oceny skuteczności w odniesieniu do wpływu działania kortykosteroidów. Komitet wyraził również opinię, że efekty działania kortykosteroidu obserwowane w przypadku produktu Iffeza nie są mniejsze od tych obserwowanych dla propionianu flutykazonu w pMDI firmy GSK oraz że fumaran formoterolu nie „maskuje” zauważalnie żadnych pomniejszych efektów działania kortykosteroidu. Pozornie niższa dostępność ogólnoustrojowa propionianu flutykazonu w produkcie Iffeza w porównaniu z propionianem flutykazonu w pMDI firmy GSK nie prowadzi do mniejszego efektu klinicznego. Wyniki kliniczne wskazują, że wpływ kliniczny propionianu flutykazonu w produkcie Iffeza nie jest gorszy niż propionianu flutykazonu firmy GSK.

Kontrola astmy i jej zaostrenie

Kontrola astmy stanowi jeden z dwóch podstawowych celów leczenia (drugim jest obniżenie ryzyka wystąpienia zaostreń). Jest to pojęcie wielowymiarowe, obejmujące objawy, nocne przebudzenia, stosowanie leków doraźnych, czynność płuc i ograniczenie aktywności. Na wiele punktów końcowych odzwierciedlających te różne aspekty kontroli astmy mają wpływ długo działający agoniści receptora β -adrenergicznego.

Dane przedstawione przez wnioskodawcę wykazują, że kontrola astmy przy zastosowaniu produktu Iffeza jest nadrzędna względem tej uzyskiwanej przy samodzielnym podawaniu propionianu flutykazonu w pMDI oraz że kontrola astmy przy użyciu produktu Iffeza jest podobna to tej

uzyskiwanej przy podawaniu propionianu flutykazonu w pMDI z fumaranem formoterolu w pMDI. W odniesieniu do czasu trwania badań podstawowych (8-12 tygodni), dane z piśmiennictwa potwierdzają pogląd, że wpływy leczenia na zmienne kontroli astmy są najwyższe w ciągu 3 miesięcy i utrzymują się w czasie. W związku z powyższym, wnioskodawca stwierdził, że wyniki kontroli astmy pochodzące z badań podstawowych można w sposób logiczny rozszerzyć na stosowanie długoterminowe.

Pytanie postawione przez CHMP sugerowało, że 67-procentowa biodostępność względna propionianu flutykazonu – składnika produktu Iffeza, w porównaniu do propionianu flutykazonu w pMDI firmy GSK może przekładać się na mniejszy wpływ wziewnego kortykosteroidu, który najdogodniej należałoby oceniać w trakcie trwającego 6 - 12 miesięcy badania analizującego zaostrzenie choroby. Hipoteza ta prowadziła z kolei do zastrzeżeń dotyczących czasu trwania (8 – 12 tygodni) badań przeprowadzonych przez wnioskodawcę. Ponadto sugerowano, że najsilniej różnicującą zmienną są „ciężkie” zaostrzenia.

Jednakże wnioskodawca nie znalazł w piśmiennictwie dowodów wspierających taki pogląd. W badaniach porównujących dwukrotne zwiększenie dawki propionianu flutykazonu nie wykazano nigdy wystąpienia zależności odpowiedzi od dawki dla zaostrzeń. Uwzględniono wyniki dwóch opublikowanych badań z udziałem pacjentów, u których w ostatnim okresie występowały zaostrzenia w przebiegu astmy, trwających 6 do 12 miesięcy (Ind 2003; Verona 2003). Wyniki te nie wskazują, by niewielkie różnice w dostarczaniu wziewnego glikokortykoidu do płuc skutkowały różnicami w ryzyku wystąpienia zaostrzeń.

W odniesieniu do przypuszczenia, że „ciężkie” zaostrzenia stanowią optymalną zmienną do badania potencjalnych różnic w efekcie działania wziewnego kortykosteroidu wnioskodawca stwierdził, że pogląd ten nie znajduje potwierdzenia w piśmiennictwie. W literaturze nie ma także żadnego potwierdzenia koncepcji, że zaostrzenia wychwycone podczas prowadzenia przez wnioskodawcę badań klinicznych mogłyby nie być odpowiednie. Wiodąca na świecie grupa ekspertów ds. chorób układu oddechowego (ATS/ERS) zaproponowała niedawno znormalizowane definicje klinicznie istotnych zaostrzeń do stosowania w przyszłych badaniach. Zaostrzenia obserwowane w trakcie prowadzonych przez wnioskodawcę badań są zgodne z tymi opisanymi przez ATS/ERS (choć faktycznie występują różnice co do użytej terminologii).

Przechodząc do dostępnych danych z badań prowadzonych przez wnioskodawcę, przy porównaniu dotyczącym wskazania „intensyfikacja leczenia” prawdopodobieństwo wystąpienia jakiegokolwiek zaostrzenia było o 33% wyższe u pacjentów leczonych propionianem flutykazonu, niż u osób leczonych produktem Iffeza ($p=0,019$), podczas gdy wskaźnik zaostrzeń w stosunku rocznym był o 49% wyższy u pacjentów leczonych propionianem flutykazonu, niż u osób leczonych produktem Iffeza ($p=0,004$). Dane te wygenerowano w oparciu o pięć podstawowych, trwających od 8 do 12 tygodni badań i przedstawiają one korzyści – ochronę przeciwko zaostrzeniom, powiązaną ze stosowaniem preparatu Iffeza w porównaniu do monoterapii propionianem flutykazonu. Opublikowane źródła wskazują, że te różnice w leczeniu w najgorszym przypadku pozostałyby statyczne, a w najlepszym przypadku uległyby poprawie na korzyść produktu Iffeza, wraz ze stosowaniem długoterminowym.

W odniesieniu do wskazania „zmiana leku” odsetek pacjentów doświadczających zaostrzeń w podstawowym badaniu z kategorii „zmiana leku” (badanie FLT3503) był podobny dla pacjentów otrzymujących produkt Iffeza oraz otrzymujących propionian flutykazonu z fumaranem formoterolu (odpowiednio 36,4% i 35,3%) chociaż analiza ta była pozbawiona zdolności różnicujących, jako że odsetek doświadczających zaostrzeń pacjentów, leczonych przy użyciu monoterapii propionianem flutykazonu był podobny (37,4%). Jednakże analiza wskaźników zaostrzeń w stosunku rocznym odnośnie do tego badania umożliwiała zróżnicowanie efektów leczenia wysoką dawką ICS-LABA (wziewny kortykosteroid – długo działający agonista receptora β_2 -adrenergicznego) (Iffeza 500 $\mu\text{g}/20$ μg oraz propionian flutykazonu 500 μg + fumaran formoterolu 24 μg) od leczenia niską dawką ICS-

LABA (propionian flutykazonu 100 µg/10 µg) oraz propionianem flutykazonu 500 µg w monoterapii. Wskaźnik zaostrzeń w stosunku rocznym rzędu 0,98, tj. bardzo bliski jedności przy porównywaniu produktu Iffeza 500 µg/20 µg z propionianem flutykazonu 500 µg + fumaran formoterolu 24 µg mógłby zatem sugerować brak podrzędności, ale nie był rozstrzygający pod względem statystycznym. Jednak dane dotyczące zaostrzeń były podtrzymywane przez objawy związane z przebudzeniami nocnymi oraz danymi dotyczącymi zaprzestania leczenia na skutek braku skuteczności. Te punkty końcowe były wyraźnie regulowane wziewnym kortykosteroidem i/lub zależne od dawki wziewnego kortykosteroidu, a każde z nich dostarczyło rygorystycznych dowodów klinicznych na to, że efekty działania kortykosteroidu wziewnego będącego składnikiem produktu Iffeza nie były mniejsze niż te obserwowane dla propionianu flutykazonu z fumaranem formoterolu. Dane pochodzące z tego badania, odnośnie do FEV1 przed podaniem dawki, prezentujące po raz kolejny wyraźny efekt regulowany przez wziewny kortykosteroid, nie dostarczyły żadnych dowodów na mniejszy efekt działania wziewnego kortykosteroidu będącego składnikiem produktu Iffeza, niż obserwowany w przypadku propionianu flutykazonu z fumaranem formoterolu.

W odniesieniu do leczenia ze wskazania „zmiana leku” CHMP uznał argumenty zaprezentowane przez wnioskodawcę i zgodził się ze stwierdzeniem, że kliniczne efekty działania produktu Iffeza w odniesieniu do kontroli astmy i ryzyka wystąpienia zaostrzeń są porównywalne z efektami klinicznymi/podobne do efektów klinicznych działania propionianu flutykazonu firmy GSK oraz fumaranu formoterolu firmy Novartis podawanych w skojarzeniu.

Skala zmian obserwowanych w odniesieniu do szeregu drugorzędowych punktów końcowych pomaga oznaczyć ilościowo istotność kliniczną efektów działania wobec czynności płuc oraz wskaźnika występowania zaostrzeń. W szerokim zakresie punktów końcowych, takich jak zaprzestanie leczenia z powodu braku skuteczności, dni i nocy wolnych od wystąpienia objawów oraz ilości leków stosowanych doraźnie, format obserwowanych efektów działania jest ważny klinicznie. Odkrycia te należy rozpatrywać łącznie z wynikami, które prezentują, że kliniczne skutki działania produktu Iffeza są porównywalne z klinicznymi skutkami działania propionianu flutykazonu firmy GSK oraz fumaranu formoterolu firmy Novartis podawanymi w skojarzeniu. Stanowi to dodatkowe wsparcie istotności klinicznej efektów obserwowanych po zastosowaniu produktu Iffeza.

W odniesieniu do wskazania „intensyfikacja leczenia”, CHMP ponownie uznał argumenty zaprezentowane przez wnioskodawcę i zgodził się ze stwierdzeniem, że kliniczne efekty działania produktu Iffeza w odniesieniu do kontroli astmy są nadrzędne w porównaniu do efektów klinicznych działania propionianu flutykazonu firmy GSK podawanego samodzielnie. Dane zaprezentowane w odniesieniu do zaostrzeń dowiodły podwyższenia korzyści – ochrony przed zaostrzeniem – przy stosowaniu produktu Iffeza w porównaniu do stosowania propionianu flutykazonu firmy GSK podawanego samodzielnie – prawdopodobieństwo wystąpienia jakiegokolwiek zaostrzenia było o 33% wyższe, a wskaźnik zaostrzeń w stosunku rocznym był o 49% wyższy u pacjentów otrzymujących propionian flutykazonu firmy GSK, niż u pacjentów otrzymujących Iffeza, odpowiednio $p=0,019$ oraz $p=0,004$.

Wartość predykcyjna danych FEV₁

Aby dodatkowo ustosunkować się do zastrzeżeń dotyczących czasu trwania badań klinicznych prowadzonych przez wnioskodawcę oraz uzupełnić dane dotyczące zaostrzeń oraz inne dane kliniczne, wnioskodawca dokonał przeglądu danych FEV1 i ich wartości predykcyjnej.

W najbardziej aktualnym konsensusie dotyczącym kontroli astmy i zaostrzeń, wydanym przez ATS/ERS za podstawowy punkt końcowy w badaniach dotyczących astmy oraz predyktor przyszłego ryzyka wystąpienia zaostrzeń uznano FEV1 przed podaniem dawki. Zalecenie to opracowano na podstawie kilku opublikowanych badań, w których zademonstrowano wartość predykcyjną FEV1 przed podaniem dawki oraz losową/po podaniu dawki zarówno dla stosowania średnio- jak i

długoterminowego. Własne, krótko- oraz długoterminowe badania wnioskodawcy wykazały występowanie takiej samej zależności pomiędzy FEV1 a przyszłym ryzykiem wystąpienia zaostrzeń.

Uzupełnieniem dla powyższego jest obserwacja, poczyniona z uwzględnieniem kilku opublikowanych badań, że FEV1 jest maksymalna po trwającym około 8 do 12 tygodni leczeniu opartym na wziewnych kortykosteroidach, a następnie pozostaje stabilna. Ponownie, podobny wzorzec był widoczny we własnym badaniu długoterminowym wnioskodawcy.

Przechodząc do danych z badań klinicznych wnioskodawcy: Dla wskazania „intensyfikacja leczenia” wpływ na FEV1 zarówno przed podaniem dawki, jak i po podaniu dawki po upływie 8 do 12 tygodni był znacząco wyższy dla produktu Iffeza, niż dla propionianu flutykazonu; dla wskazania „zmiana leku” wpływ na FEV1 zarówno przed podaniem dawki, jak i po podaniu dawki liczbowo dawał pierwszeństwo produktowi Iffeza względem propionianu flutykazonu z fumaranem formoterolu (zarówno w porównaniach populacji leczonej zgodnie z protokołem badania (ang. *Per Protocol*) oraz zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention-to-Treat*)).

Podsumowując, przy uwzględnieniu długoterminowej wartości predykcyjnej FEV1, biorąc pod uwagę statyczny charakter FEV1 po 8 do 12 tygodniach leczenia, a także wzorzec danych FEV1 obserwowany w pięciu podstawowych badaniach, CHMP uważa, że nie ma powodu przypuszczać, że długoterminowe ryzyko wystąpienia zaostrzeń po stosowaniu produktu Iffeza może przewyższać to, które jest przewidywane przy samodzielnym stosowaniu propionianu flutykazonu (wskazanie „intensyfikacja leczenia”) lub stosowaniu propionianu flutykazonu w skojarzeniu z fumaranem formoterolu (wskazanie „zmiana leku”). Wnioski te, oparte na pośredniej ocenie przyszłego ryzyka wystąpienia zaostrzeń są zgodne z wnioskami opartymi na bezpośredniej obserwacji wskaźnika występowania zaostrzeń podczas trwania badań klinicznych i potwierdzają je.

CHMP uznał, że nie ma potrzeby uzyskania danych klinicznych pochodzących z badań trwających 6 do 12 miesięcy, w celu dodatkowego wyjaśnienia poziomu kontroli astmy oraz dalszej oceny wskaźników występowania zaostrzeń, obserwowanych dla produktu Iffeza, w porównaniu z propionianem flutykazonu podawanym równocześnie z fumaranem formoterolu lub stosowanym w monoterapii.

Podstawy do wydania pozytywnej opinii

Zważywszy, że

- Komitet rozpatrzył wniosek dotyczący procedury arbitrażowej wszczętej przez Wielką Brytanię na mocy art. 29 ust. 4 dyrektywy Rady 2001/83/WE;
- Komitet dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych przedłożonych przez wnioskodawcę, w celu odniesienia się do potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego, a w szczególności do skuteczności długoterminowej kontroli astmy;
- Komitet uznał, że w przedstawionych badaniach w wystarczającym stopniu udowodniono bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu;
- dlatego Komitet uznał, że profil korzyści do ryzyka produktu Iffeza w proponowanych wskazaniach jest korzystny.

CHMP zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Iffeza i produktów powiązanych pod różnymi nazwami (patrz aneks I), dla którego charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w aneksie III.