

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para o parecer positivo

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Flutiform e nomes associados (ver Anexo I)

Flutiform 50/5, 125/5 e 250/10 microgramas suspensão pressurizada para inalação é uma nova associação de dose fixa de duas substâncias ativas bem conhecidas, propionato de fluticasona e fumarato de formoterol. Destina-se a ser utilizado no tratamento da asma, é formulado como uma suspensão pressurizada para inalação em três dosagens e é administrado através de um inalador de dose calibrada pressurizado (IDCp).

O propionato de fluticasona é um glucocorticosteroide inalado com uma atividade anti-inflamatória local alta e uma incidência mais baixa de efeitos adversos do que a observada com corticosteroides orais. Foi demonstrado que o propionato de fluticasona reduz os sintomas e as exacerbações da asma e diminui a reatividade das vias aéreas à histamina e à metacolina nos doentes com vias aéreas hiperreativas.

O fumarato de formoterol é um agonista adrenérgico β_2 seletivo de longa duração de ação e exerce um efeito preferencial nos recetores adrenérgicos β_2 nos músculos lisos brônquicos para produzir relaxamento e broncodilatação. O fumarato de formoterol é inalado oralmente para o tratamento dos doentes com obstrução reversível das vias aéreas. Após a inalação oral do formoterol, o início da broncodilatação é rápido, no espaço de 1 a 3 minutos, e a broncodilatação após uma única dose dura de 12 horas. O fumarato de formoterol é particularmente útil nos doentes com obstrução reversível das vias aéreas que continuam a apresentar sintomas apesar do tratamento com um agente anti-inflamatório, como um corticosteroide inalado.

Os medicamentos são inalados oralmente e a terapêutica associada de um glucocorticosteroide inalado e de um agonista adrenérgico β_2 seletivo de longa duração de ação está bem estabelecida, para a utilização no tratamento regular de adultos e crianças com asma nos quais a utilização de uma tal associação é considerada adequada. Contudo, a formulação específica de uma associação de dose fixa destas duas substâncias ativas bem conhecidas, propionato de fluticasona e fumarato de formoterol, é nova.

A indicação pretendida é o tratamento regular da asma no âmbito do qual a utilização de um medicamento de associação (um corticosteroide inalado e um agonista β_2 de longa duração de ação) é adequada:

- Para doentes não adequadamente controlados com corticosteroides inalados e um agonista β_2 inalado de curta duração de ação “conforme necessário”. [Indicação “Incremento”]

Ou

- Para doentes já adequadamente controlados com um corticosteroide inalado e um agonista β_2 de longa duração de ação. [Indicação “Comutação”]

O programa de desenvolvimento clínico relativo ao Flutiform foi criado com o propósito de avaliar a eficácia e a segurança na população de doentes prevista.

O programa total foi composto por 18 estudos terminados e incluiu quase 5000 doentes. Os cinco estudos essenciais de Fase III do Flutiform incluíram cerca de 2500 doentes e a base de dados de segurança inclui mais de 1900 doentes tratados com o Flutiform.

Os estudos clínicos essenciais foram concebidos para comparar a eficácia e a segurança do Flutiform com os seus componentes individuais administrados em separado e com os seus componentes individuais administrados em conjunto, mas inalados a partir de inaladores separados. Os estudos de suporte compararam a eficácia e segurança do Flutiform com outras terapêuticas de associação. O programa de

desenvolvimento avaliou também a eficácia e a segurança do Flutiform administrado com ou sem um dispositivo espaçador e investigou a eficácia e a segurança do Flutiform nos subgrupos relevantes.

O Estado-Membro discordante afirmou não ter sido feita prova de controlo semelhante da inflamação pela fluticasona neste novo medicamento de associação de dose fixa, em comparação com a fluticasona em monoterapia ou em associação com outros agonistas β_2 de longa duração de ação, nos estudos farmacocinéticos ou nos estudos clínicos. Em ambas as indicações reivindicadas, o corticosteroide inalado (CSI) previamente utilizado é substituído pelo corticosteroide inalado do Flutiform para o qual tal prova é necessária.

Com base nos resultados dos estudos farmacocinéticos e clínicos, o Estado-Membro discordante afirmou não ter sido feita prova de controlo da inflamação ou biodisponibilidade equivalente porque:

- Nos dados farmacocinéticos apresentados, a exposição sistémica à fluticasona foi mais baixa (67%) após a inalação do Flutiform do que após a inalação concomitante da fluticasona e formoterol dos IDCp com apenas um dos medicamentos.

Os desenhos dos estudos clínicos não foram adequados para estabelecer o controlo equivalente da inflamação porque, para distinguir uma potencial diferença entre dois CSI, as exacerbações (sobretudo as exacerbações graves) são o parâmetro indicado. Para a distinção de uma potencial diferença, é necessário um estudo de longa duração, ou seja, de 6 a 12 meses. Nenhum dos ensaios clínicos apresentados teve uma tal duração.

No âmbito do procedimento de consulta efetuado nos termos do n.º 4 do artigo 29.º, foi solicitado ao requerente que respondesse ao seguinte: *“À luz dos dados farmacocinéticos disponíveis que mostram uma exposição sistémica menor ao componente propionato de fluticasona deste medicamento de associação de dose fixa, existe a preocupação de que os doentes que recebam esta associação de dose fixa, tanto para a indicação “substituição” como para a indicação “incremento”, possam não apresentar o mesmo nível de eficácia relativamente ao controlo da asma a longo prazo. O requerente deve discutir esta preocupação tendo em conta a duração relativamente curta do estudo clínico e a possibilidade de o componente fumarato de formoterol desta associação de dose fixa poder ter dissimulado uma perda de controlo ao controlar os sintomas e a broncodilatação.”*

Dados farmacocinéticos (FC)

O estudo FC (Estudo FLT1501), que deu origem às preocupações, foi realizado com o objetivo de avaliar a segurança comparativa do Flutiform quando comparado com os IDCp comercializados com apenas um dos medicamentos. Cerca de 20 doentes em cada braço deste estudo de grupos paralelos receberam Flutiform 500/20 (propionato de fluticasona 500 µg e fumarato de formoterol 20 µg) ou IDCp de propionato de fluticasona 500 µg da GSK + IDCp de fumarato de formoterol 24 µg da Novartis. A biodisponibilidade relativa do propionato de fluticasona em estado estacionário foi de 67% após a administração do Flutiform, em comparação com o IDCp de propionato de fluticasona da GSK.

Os dados FC do Estudo FLT1501 foram comparados com um conjunto de dados farmacodinâmicos (FD) correspondente do Estudo FLT3503. Estes estudos FC e FD incluíram ambos as mesmas dosagens/doses do Flutiform, IDCp de propionato de fluticasona da GSK e IDCp de fumarato de formoterol da Novartis, sendo que todos os medicamentos em ambos os estudos foram administrados por meio do mesmo dispositivo espaçador, o que permite uma comparação válida dos dados FC e FD. Esta comparação mostrou que, apesar de uma biodisponibilidade relativa mais baixa do propionato de fluticasona, o efeito no VEF1 pré-dose (que foi claramente mediado pelo propionato de fluticasona isoladamente no Estudo FLT3503) foi numericamente mais elevado com o Flutiform 500 µg/20 µg do que com o propionato de fluticasona 500 µg da GSK (isoladamente ou em associação com o fumarato de formoterol 24 µg da

Novartis). A inclusão de uma segunda dose mais baixa do Flutiform (100 µg/10 µg) no estudo FD foi também didática. Os efeitos com a dose baixa de Flutiform (100 µg/10 µg) no VEF1 pré-dose foram semelhantes aos observados com a dose alta do propionato de fluticasona 500 µg da GSK (isoladamente ou em associação com o fumarato de formoterol 24 µg).

Os dados da literatura indicam que, mesmo que os dados FC reflitam com exatidão a deposição pulmonar comparativa do medicamento para o Flutiform *versus* IDCp de propionato de fluticasona da GSK, tais diferenças não têm relevância clínica. Além disso, a discordância entre os dados FC e FD relativos ao Flutiform sugere que os dados FC não refletem com exatidão a deposição pulmonar comparativa e não constituem um substituto válido do efeito clínico. O requerente apresentou alguns motivos que poderão talvez explicar uma tal discordância: tal poderia ocorrer em função do desvio da FC pulmonar do medicamento inalado oralmente (MIO) relativamente aos princípios FC padrão, ou seja, ao contrário da análise FC convencional (por exemplo, no caso dos comprimidos), as concentrações sanguíneas de MIO constituem um substituto “pós-acontecimento” (e não “pré-acontecimento”) em termos de eficácia e a análise FC padrão não define necessariamente o alojamento do medicamento no local de ação pulmonar.

O CHMP registou que as diferenças de magnitude observadas entre o Flutiform e o propionato de fluticasona da GSK no Estudo FLT1501 (biodisponibilidade relativa de 67%) se situam dentro do mesmo intervalo de variância observado nos doentes (de inalação para inalação), entre diferentes lotes do mesmo medicamento e entre diferentes inaladores contendo a mesma ou mais do que uma das mesmas substâncias ativas e não têm consequências clínicas adversas e, por conseguinte, é provável que sejam clinicamente irrelevantes. Além disso, a comparação destes dados FC com os dados FD, Estudo FLT3503, mostra que, apesar da biodisponibilidade relativa mais baixa do propionato de fluticasona deste novo medicamento de associação de dose fixa, o efeito no VEF1 pré-dose (que foi claramente mediado pelo propionato de fluticasona isoladamente no Estudo FLT3503) foi numericamente mais elevado com o Flutiform 500 µg/20 µg do que com o propionato de fluticasona 500 µg da GSK (isoladamente ou em associação com o fumarato de formoterol 24 µg da Novartis). O Estudo FLT 3503 incluiu também uma comparação com uma dose mais baixa do Flutiform e os efeitos observados com esta dose mais baixa do Flutiform (100 µg/10 µg) no VEF1 pré-dose foram semelhantes aos observados com a dose alta do propionato de fluticasona 500 µg da GSK (isoladamente ou em associação com o fumarato de formoterol 24 µg). O CHMP considerou que estes achados sugerem que os dados FC do estudo FLT1501 não refletem a deposição pulmonar com exatidão e, por conseguinte, não constituem neste estudo um substituto válido da eficácia clínica do Flutiform.

Além disso, o CHMP registou que a necessidade de demonstrar a equivalência farmacocinética ou a equivalência terapêutica com um medicamento de referência não constitui um requisito para este desenvolvimento, o qual foi submetido de acordo com os termos do artigo 10.º-B da Diretiva 2001/83/CE relativos ao pedido de associação fixa – que exige *dados clínicos e não clínicos, administrativos completos e de qualidade completos, relativos apenas à associação*; a associação específica destas duas substâncias ativas bem conhecidas, propionato de fluticasona e fumarato de formoterol, é nova e, por conseguinte, a equivalência farmacocinética/equivalência terapêutica não tem de ser demonstrada.

Dissimulação de qualquer efeito corticosteroide clínico menor pelo agonista β_2 de longa duração de ação

Dos cinco estudos essenciais apresentados juntamente com este pedido de Autorização de Introdução no Mercado, três estudos foram concebidos de modo a facilitarem uma análise rigorosa e internamente validada sobre se o agonista β_2 de longa duração de ação fumarato de formoterol “dissimula” efeitos corticosteroides deficientes do Flutiform no VEF1 pré-dose. Este parâmetro de avaliação final (ou seja, alteração do VEF1 da pré-dose no nível inicial) foi designado *a priori* como o parâmetro de avaliação final (*endpoint*) primário para avaliar o efeito corticosteroide.

O requerente afirmou que a escolha deste parâmetro de avaliação final é consistente com a Nota de orientação relativa à investigação clínica de medicamentos para o tratamento da asma (CPMP/EWP/2922/01); de acordo com a norma orientadora relativa a MIO do CHMP (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1), aceita-se como parâmetro de avaliação final adequado para medir o efeito corticosteroide inalado; e é defendido como um parâmetro de avaliação final essencial nos estudos da asma por um comité conjunto de peritos da Sociedade Torácica Americana e da Sociedade Respiratória Europeia (ATS/ERS).

A avaliação dos dados VEF1 pré-dose nos três estudos especificados demonstrou que, em dois dos três estudos, o fumarato de formoterol não teve qualquer efeito no VEF1 pré-dose ao passo que, no terceiro estudo, se observou algum efeito residual do formoterol no VEF1 pré-dose, mas foi insuficiente para explicar a magnitude da diferença a nível do efeito do tratamento no VEF1 pré-dose entre o Flutiform e o IDCp de propionato de fluticasona.

O CHMP suportou os desenhos dos ensaios clínicos no programa de desenvolvimento clínico de Fase III e a utilização do VEF1 pré-dose como parâmetro de avaliação final primário de eficácia relativamente ao efeito corticosteroide. O Comité considerou também que os efeitos corticosteroides observados com o Flutiform não são menos importantes do que os observados com o IDCp de propionato de fluticasona da GSK e que o fumarato de formoterol não “dissimula” consideravelmente qualquer efeito corticosteroide menor. A aparente disponibilidade sistémica inferior do propionato de fluticasona do Flutiform em comparação com o IDCp de propionato de fluticasona da GSK não pareceu resultar num efeito clínico menor. Os achados clínicos sugerem que o propionato de fluticasona do Flutiform não é inferior no que se refere aos efeitos clínicos do propionato de fluticasona da GSK.

Controlo da asma e exacerbações

O controlo da asma é um dos dois objetivos principais do tratamento da asma (sendo o outro a redução do risco de exacerbações). Trata-se de um conceito multidimensional que incorpora sintomas, despertares durante a noite, utilização de medicação de emergência, função pulmonar e limitação da atividade. Diversos parâmetros de avaliação final que refletem estas diferentes facetas do controlo da asma são modulados pelos agonistas β de longa duração de ação.

Os dados apresentados pelo requerente vieram demonstrar que o controlo da asma com o Flutiform é superior ao conseguido com o IDCp de propionato de fluticasona isoladamente e que o controlo da asma com o Flutiform é semelhante ao conseguido com o IDCp de propionato de fluticasona + IDCp de fumarato de formoterol. Relativamente à duração dos estudos essenciais (8 a 12 semanas), os dados da literatura suportam a opinião de que os efeitos do tratamento nas variáveis do controlo da asma atingem o nível máximo no espaço de 3 meses e mantêm-se posteriormente. Como tal, o requerente reivindicou que os resultados dos estudos essenciais relativos ao controlo da asma deveriam logicamente ser extrapolados para o cenário a longo prazo.

A questão colocada pelo CHMP implicava que a biodisponibilidade relativa de 67% do componente propionato de fluticasona do Flutiform, em comparação com o IDCp de propionato de fluticasona da GSK, poderia traduzir-se num efeito corticosteroide inalado menor e que este efeito menor seria melhor avaliado num estudo das exacerbações com 6 a 12 meses de duração. Por sua vez, esta hipótese conduziu a preocupações relativamente à duração dos estudos de 8 a 12 semanas do requerente. Além do mais, propôs-se que as exacerbações “graves” sejam a variável de exacerbações mais discriminativa.

Contudo, o requerente não encontrou evidência que suportasse uma tal opinião na literatura. Nos estudos que compararam um múltiplo duplo da dose de propionato de fluticasona, a resposta à dose no que respeita às exacerbações nunca foi demonstrada. Estes incluem dois estudos publicados que recrutaram especificamente doentes com antecedentes de exacerbações recentes e que foram realizados ao longo de 6

a 12 meses (Ind 2003; Verona 2003). Estes resultados não implicam que diferenças modestas na administração de corticosteroide inalado pulmonar resultarão em diferenças a nível do risco de exacerbações.

Relativamente à sugestão de que as exacerbações “graves” constituem a variável ideal para analisar as potenciais diferenças no efeito corticosteroide inalado, o requerente comentou que a literatura não suporta esta opinião. Nem a literatura inclui qualquer fundamento para a noção de que as exacerbações detetadas no âmbito dos ensaios clínicos do requerente possam não ser adequadas. Recentemente, o principal grupo global de peritos respiratórios (ATS/ERS) propôs definições padronizadas das exacerbações clinicamente relevantes para utilização em futuros ensaios. As exacerbações detetadas no âmbito dos estudos do requerente são consistentes com as descritas pelo ATS/ERS (apesar de existirem diferenças a nível da terminologia).

Passando para os dados disponíveis nos estudos do requerente, relativamente à comparação “Incremento”, as probabilidades de “qualquer” exacerbação foram 33% mais elevadas nos doentes tratados com propionato de fluticasona do que nos doentes tratados com o Flutiform ($p=0,019$), ao passo que a taxa de exacerbações anual foi 49% mais elevada nos doentes tratados com propionato de fluticasona do que nos doentes tratados com o Flutiform ($p=0,004$). Estes dados foram gerados a partir dos cinco estudos essenciais de 8 a 12 semanas e demonstram o benefício protetor do Flutiform contra as exacerbações, em comparação com o propionato de fluticasona em monoterapia. As fontes publicadas indicam que, no pior dos casos, estas diferenças de tratamento se manteriam estáticas e que, no melhor dos casos, aumentariam a favor do Flutiform a longo prazo.

Relativamente à indicação “Comutação”, apesar de esta análise se ter caracterizado pela ausência de capacidade discriminativa pelo facto de a percentagem de doentes tratados com o propionato de fluticasona em monoterapia que tiveram exacerbações ter sido semelhante (37,4%), a percentagem de doentes com exacerbações no estudo essencial de “Comutação” (Estudo FLT3503) foi semelhante nos doentes tratados com Flutiform e nos que receberam propionato de fluticasona + fumarato de formoterol (36,4% e 35,3%, respetivamente). Contudo, uma análise das taxas de exacerbações anualizadas neste estudo permitiu diferenciar os efeitos dos tratamentos com CSI-ABLD (corticosteroide inalado – agonista β_2 de longa duração de ação) de dose alta (Flutiform 500 μg /20 μg e propionato de fluticasona 500 μg + fumarato de formoterol 24 μg) do tratamento com CSI-ABLD de dose baixa (propionato de fluticasona 100 μg /10 μg) e propionato de fluticasona 500 μg em monoterapia. Por conseguinte, uma razão da taxa anual de exacerbações de 0,98, ou seja, muito próxima da unidade para a comparação do Flutiform 500 μg /20 μg *versus* propionato de fluticasona 500 μg + fumarato de formoterol 24 μg , sugere a não inferioridade, mas não é estatisticamente definitiva. Contudo, os dados relativos às exacerbações foram suportados pelos sintomas noturnos e descontinuações provocadas pela ausência dos dados da eficácia. Estes parâmetros de avaliação final foram claramente impulsionados pelo corticosteroide inalado e/ou em resposta à dose do corticosteroide inalado e todos forneceram evidência estatística rigorosa de que os efeitos corticosteroides inalados do Flutiform não foram inferiores aos do propionato de fluticasona + fumarato de formoterol. Os dados relativos ao VEF1 pré-dose neste estudo, que constituíram mais uma vez um efeito claramente mediado pelo corticosteroide inalado, não forneceram qualquer evidência de um efeito corticosteroide inalado menor com o Flutiform, em comparação com o que foi observado com o propionato de fluticasona + fumarato de formoterol.

Relativamente à terapêutica “Comutação”, o CHMP aceitou as discussões apresentadas pelo requerente e considerou que os efeitos clínicos do Flutiform no que se refere ao controlo da asma e ao risco de exacerbações são comparáveis/semelhantes aos efeitos clínicos do propionato de fluticasona da GSK e do fumarato de formoterol da Novartis administrados de forma concomitante.

A magnitude das alterações observada numa gama de parâmetros de avaliação final secundários ajuda a quantificar a relevância clínica dos efeitos observados na função pulmonar e na taxa de exacerbações.

Numa vasta gama de parâmetros de avaliação final, tais como a descontinuação por falta de eficácia, dias e noites sem sintomas e a quantidade de medicação de emergência, a dimensão do efeito observado é clinicamente importante. Estes achados devem ser abordados em conjunto com os resultados que mostram que os efeitos clínicos do Flutiform são comparáveis com os efeitos clínicos do propionato de fluticasona da GSK e do fumarato de formoterol da Novartis administrados de forma concomitante. Isto proporciona fundamentos adicionais no que respeita à relevância clínica dos efeitos observados com o Flutiform.

Relativamente à indicação “Incremento”, mais uma vez o CHMP aceitou as discussões apresentadas pelo requerente e considerou que os efeitos clínicos do Flutiform relativamente ao controlo da asma são superiores aos efeitos clínicos do propionato de fluticasona da GSK administrado isoladamente. Os dados apresentados relativamente às exacerbações demonstram um maior benefício protetor do Flutiform, em comparação com o propionato de fluticasona da GSK administrado isoladamente – as probabilidades de qualquer exacerbação foram 33% mais elevadas e a taxa anual de exacerbações foi 49% mais elevada nos doentes que receberam o propionato de fluticasona da GSK do que nos doentes que receberam o Flutiform, $p=0,019$ e $p=0,004$, respetivamente.

Valor preditivo dos dados relativos ao VEF1

Para abordar adicionalmente as preocupações apresentadas relativamente à duração dos ensaios clínicos do requerente e para suplementar os dados referentes às exacerbações e outros dados clínicos, o requerente reviu os dados relativos ao VEF1 e o respetivo valor preditivo.

Na sua recente Declaração de Consenso relativa ao Controlo e Exacerbações da Asma, o grupo ATS/ERS identificou o VEF1 pré-dose como um parâmetro de avaliação final essencial nos estudos da asma e como um fator de previsão do futuro risco de exacerbações. Esta recomendação foi feita tendo por base os diversos estudos publicados que demonstraram o valor preditivo do VEF1 pré-dose e aleatório/pós-dose a médio e a longo prazo. Os próprios estudos a curto e a longo prazo do requerente demonstraram a mesma associação entre o VEF1 e o futuro risco de exacerbações.

Além do referido acima, é de ter em conta a observação de diversos estudos publicados de que o VEF1 atinge o valor máximo após cerca de 8 a 12 semanas de tratamento à base de corticosteroide inalado, mantendo-se estável posteriormente. Mais uma vez, tornou-se evidente um padrão semelhante a partir do estudo a longo prazo do requerente.

Passando para os dados incluídos nos estudos clínicos do requerente: Para a indicação “Incremento”, os efeitos a nível do VEF1 pré-dose e pós-dose, das 8 às 12 semanas, foram significativamente mais elevados com o Flutiform do que com o propionato de fluticasona; para a indicação “Comutação”, os efeitos a nível do VEF1 pré-dose e pós-dose favoreceram numericamente o Flutiform relativamente ao propionato de fluticasona + fumarato de formoterol (nas comparações de população Por Protocolo e com Intenção de Tratar).

Em conclusão, dado o valor preditivo a longo prazo do VEF1, dada a natureza estática do VEF1 após 8 a 12 semanas de tratamento e dado o padrão dos dados relativos ao VEF1 observado nos cinco estudos essenciais, o CHMP considera que não existe qualquer motivo para prever que o risco de exacerbações a longo prazo com o Flutiform possa exceder o do propionato de fluticasona isoladamente (a indicação “Incremento”) ou o do propionato de fluticasona em associação com o fumarato de formoterol (a indicação “Comutação”). Estas conclusões, baseadas numa avaliação indireta do futuro risco de exacerbações, suportam e são consistentes com as que se baseiam numa observação direta das taxas de exacerbações durante os estudos clínicos.

O CHMP considerou que os dados clínicos gerados ao longo de 6 a 12 meses para uma elucidação adicional do nível de controlo da asma e para uma avaliação adicional das taxas de exacerbações

observadas com o Flutiform, em comparação com o propionato de fluticasona administrado de forma concomitante com o fumarato de formoterol ou administrado isoladamente, não são necessários.

Fundamentos para o parecer positivo

Considerando que

- O Comité teve em conta a notificação do procedimento de consulta desencadeado pelo Reino Unido nos termos do n.º 4 do artigo 29.º da Diretiva 2001/83/CE do Conselho.
- O Comité reviu todos os dados disponíveis apresentados pelo requerente para abordar o potencial risco grave para a saúde pública, sobretudo a eficácia relativamente ao controlo da asma a longo prazo.
- O Comité considerou que a segurança e a eficácia globais foram suficientemente comprovadas pelos estudos apresentados.
- Por conseguinte, o Comité concluiu que a relação risco-benefício do Flutiform nas indicações requeridas é favorável.

o CHMP recomendou a concessão da Autorização de Introdução no Mercado, para a qual o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo permanecem em conformidade com as versões finais redigidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III, relativamente ao Flutiform e nomes associados (ver Anexo I).