

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for den positive udtalelse

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Flutiform og relaterede navne (se bilag I)

Flutiform, inhalationsspray, suspension, 50/5, 125/5 og 250/10 µg, er en ny fast kombination af to velkendte aktive lægemiddelstoffer, fluticasonpropionat og formoterolfumarat. Produktet er en inhalationsspray til astmabehandling bestående af en suspension, der findes i tre styrker og administreres gennem en inhalator (pMDI).

Fluticasonpropionat er et inhalationsglukokortikosteroid med høj lokal antiinflammatorisk virkning og lavere bivirkningsfrekvens end orale kortikosteroider. Fluticasonpropionat reducerer symptomer og eksacerbationer ved astma og mindsker luftvejenes reaktivitet over for histamin og metakolin hos patienter med hyperreaktive luftveje.

Formoterolfumarat er en langtidsvirkende adrenerg β₂-agonist, der selektivt virker på adrenerge β₂-receptorer i bronkiernes glatmuskulatur og udløser afslapning og bronkiedilatation. Formoterolfumarat anvendes som inhalationspræparat til behandling af reversibel luftvejsobstruktion. Efter inhalation af formoterol indtræder bronkiedilatation i løbet af 1-3 minutter og vedvarer i 12 timer efter en enkelt dosis. Formoterolfumarat er særlig gavnligt ved reversibel luftvejsobstruktion, når symptomerne persisterer trods behandling med et antiinflammatorisk middel såsom et inhalationskortikosteroid.

Kombinationen af et inhalationsglukokortikosteroid med en langtidsvirkende, selektiv adrenerg β₂-agonist er anerkendt til regelmæssig behandling af voksne og børn med astma, hvor denne kombination er hensigtsmæssig. Produktet er imidlertid en ny formulering i form af en fast kombination af disse to velkendte aktive stoffer, fluticasonpropionat og formoterolfumarat.

Den ansøgte indikation er regelmæssig behandling af astma, hvor et kombinationsprodukt (et inhalationskortikosteroid og en langtidsvirkende β₂-agonist) er hensigtsmæssig:

- til patienter, der ikke er velkontrollerede på inhalationskortikosteroider og en PN-ordineret korttidsvirkende inhaleret β₂-agonist ("optrappingsindikationen")

eller

- til patienter, der allerede er velkontrollerede på et inhalationskortikosteroid kombineret med en langtidsvirkende β₂-agonist ("substitutionsindikationen")

Formålet med det kliniske udviklingsprogram for Flutiform var at vurdere virkningen og sikkerheden i den tilsigtede patientpopulation.

Programmet bestod af i alt 18 fuldførte undersøgelser, der omfattede næsten 5 000 patienter. De fem fase III-hovedundersøgelser med Flutiform omfattede ca. 2 500 patienter, og sikkerhedsdatabasen omfatter over 1 900 patienter behandlet med Flutiform.

De kliniske hovedundersøgelser havde til formål at sammenligne virkningen og sikkerheden af Flutiform dels når dets enkelte komponenter blev administreret hver for sig, dels når dets enkelte komponenter blev administreret hver for sig, men inhaleret fra separate inhalatorer. I de støttende undersøgelser blev virkningen og sikkerheden af Flutiform sammenlignet med andre kombinationsbehandlinger. I udviklingsprogrammet vurderedes endvidere virkningen og sikkerheden af Flutiform administreret med og uden afstandsstykke samt virkningen og sikkerheden af Flutiform i relevante undergrupper.

Den indsigende medlemsstat anførte, at hverken farmakokinetiske eller kliniske undersøgelser påviser, at det nye faste kombinationspræparat giver samme inflammationskontrol gennem fluticason, som når

fluticason gives som monoterapi eller kombineret med andre langtidsvirkende β 2-agonister. Til begge de ansøgte indikationer er det tidligere anvendte inhalationskortikosteroid (ICS) erstattet med inhalationskortikosteroidet i Flutiform, og dette nødvendiggør en sådan påvisning.

Den indsigende medlemsstat anførte, at der ikke er påvist ækvivalent biotilgængelighed eller inflammationskontrol i de farmakokinetiske og kliniske undersøgelser, eftersom:

- de forelagte farmakokinetiske data viser, at den systemiske eksponering for fluticason var lavere (67 %) efter inhalation af Flutiform end efter samtidig inhalation af fluticason og formoterol fra inhalationspræparater af monokomponenttypen.

Udformningen af de kliniske undersøgelser gjorde det ikke muligt at fastslå ækvivalent inflammationskontrol, da en eventuel forskel mellem to præparater med inhalationskortikosteroid bør bestemmes ud fra forekomsten af eksacerbationer (navnlig svære eksacerbationer). Påvisning af en eventuel forskel kræver en undersøgelse af lang varighed, f.eks. 6-12 måneder. Ingen af de forelagte kliniske undersøgelser var af en sådan varighed.

I rammerne af henvisningen i henhold til artikel 29, stk. 4, blev ansøgeren anmodet om at besvare følgende: *“De foreliggende farmakokinetiske data viser lavere systemisk eksponering for fluticasonpropionat-komponenten i det faste kombinationsprodukt. Der er derfor bekymring for, at den faste kombination muligvis ikke har samme grad af virkning i form af langsigtet astmakontrol, hvilket både gælder “substitutionsindikationen” og “optrappingsindikationen”. Ansøgeren bør tage stilling hertil på baggrund af den relativt korte varighed af den kliniske undersøgelse og det forhold, at formoterolfumarat-komponenten af den faste kombination kan tænkes at have maskeret manglende kontrol ved at kontrollere symptomer og bronkiedilatation”.*

Farmakokinetiske (PK) data

Den PK-undersøgelse, der giver anledning til bekymring (undersøgelse FLT1501), blev udført til vurdering af den relative sikkerhed af Flutiform i forhold til de markedsførte monokomponent-inhalationsprodukter. Ca. 20 personer i hver arm af dette parallelgruppeforsøg fik enten Flutiform, 500/20 (fluticasonpropionat 500 μ g og formoterolfumarat 20 μ g) eller GSK fluticasonpropionat-inhalator, 500 μ g, + Novartis formoterolfumarat-inhalator, 24 μ g. Den relative steady state-biotilgængelighed af fluticasonpropionat efter administration af Flutiform var 67 % af biotilgængeligheden ved brug af GSK fluticasonpropionat-inhalator.

De farmakokinetiske data fra undersøgelse FLT1501 blev sammenlignet med de tilsvarende farmakodynamiske data fra undersøgelse FLT3503. Disse farmakokinetiske og farmakodynamiske undersøgelser omfattede begge de samme styrker og doseringer af Flutiform, GSK fluticasonpropionat-inhalator og Novartis formoterolfumarat-inhalator, og der blev anvendt samme afstandsstykke til alle produkter i de to undersøgelser. Sammenligningen af de farmakokinetiske og farmakodynamiske data var derfor valid. Denne sammenligning viste, at trods den mindre relative biotilgængelighed af fluticasonpropionat var virkningen på FEV1 før dosering (som påviseligt blev medieret af fluticasonpropionat alene i undersøgelse FLT3503) i absolutte tal større med Flutiform, 500 μ g/20 μ g, end med GSK fluticasonpropionat, 500 μ g (enten alene eller kombineret med Novartis formoterolfumarat, 24 μ g). Det var instruktivt, at den farmakodynamiske undersøgelse desuden omfattede en lavere dosis af Flutiform (100 μ g/10 μ g). Flutiform i den lave dosis (100 μ g/10 μ g) havde samme virkning på FEV1 før dosering som den høje dosis af GSK fluticasonpropionat, 500 μ g (alene eller kombineret med formoterolfumarat, 24 μ g).

Selv hvis de farmakokinetiske data for Flutiform nøjagtigt afspejler lægemidlets relative afsætning i lungerne i forhold til GSK fluticasonpropionat-inhalator, viser litteraturodata, at denne forskel ikke er

klinisk relevant. Desuden tyder uoverensstemmelsen mellem de farmakokinetiske og farmakodynamiske data for Flutiform på, at de farmakokinetiske data ikke afspejler den relative afsætning i lungerne nøjagtigt og ikke er et gyldigt surrogat for klinisk virkning. Ansøgeren angav nogle eventuelle årsager til sådanne overensstemmelser: De kan være betinget af inhalationsprodukters særlige pulmonale farmakokinetik, idet blodkoncentrationen af inhalationsprodukter (modsat f.eks. tabletter) er et “post-event” (snarere end “pre-event”) surrogat for virkning, og idet sædvanlig farmakokinetisk analyse ikke nødvendigvis beskriver lægemidlets tilstedeværelse på det pulmonale virkningssted.

CHMP bemærkede, at forskellen i biotilgængelighed mellem Flutiform og GSK fluticasonpropionat i undersøgelse FLT1501 (67 % relativ biotilgængelighed) ligger inden for den variation, der iagttages for samme patient (fra inhalation til inhalation) mellem forskellige batcher af samme produkt og mellem forskellige inhalatorer indeholdende samme aktive stof(fer). Da disse forskelle er uden negative kliniske konsekvenser, må de antages at være klinisk irrelevante. Ved sammenholdelse af disse farmakokinetiske data med de farmakodynamiske data fra undersøgelse FLT3503 ses, at uanset at biotilgængeligheden af fluticasonpropionat i det nye faste kombinationsprodukt var relativt mindre, var virkningen på FEV1 inden dosering (påviseligt medieret af fluticasonpropionat alene i undersøgelse FLT3503) numerisk større med Flutiform, 500µg/20µg, end med GSK fluticasonpropionat, 500µg (hvad enten dette blev administreret alene eller sammen med Novartis formoterolfumarat, 24µg). I undersøgelse FLT 3503 blev der yderligere sammenlignet med Flutiform i en lavere dosis (100µg/10µg). Denne lavere dosis havde samme virkning på FEV1 før dosering som den høje dosis af GSK fluticasonpropionat, 500µg (både når dette blev givet alene og kombineret med formoterolfumarat, 24µg). CHMP fandt, at disse resultater tyder på, at de farmakokinetiske data fra undersøgelse FLT1501 ikke nøjagtigt afspejler afsætningen i lungerne og derfor i denne undersøgelse ikke er et validt surrogat for den kliniske virkning af Flutiform.

Desuden konstaterede CHMP, at der ikke er krav om at godtgøre den farmakokinetiske eller terapeutiske ækvivalens med et referenceprodukt i denne ansøgning, der er indgivet i overensstemmelse med direktiv 2001/83/EF, artikel 10, litra b), for faste kombinationer – som kræver *fuldstændige administrative data og fuldstændige data vedrørende kvalitet samt ikke-kliniske og kliniske data udelukkende for kombinationen*. Når der som her er tale om en ny specifik kombination af to velkendte aktive stoffer, fluticasonpropionat og formoterolfumarat, er der ikke krav om påvisning af ækvivalens, herunder terapeutisk ækvivalens.

Muligheden af, at en eventuel mindre klinisk kortikosteroidvirkning maskeres af den langtidsvirkende β_2 -agonist

Af de fem hovedundersøgelser, der blev forelagt sammen med denne ansøgning om markedsføringstilladelse, var de tre udformet, så de tillader en stringent, internt valideret fastlæggelse af, om den langtidsvirkende β_2 -agonist formoterolfumarat “maskerer” manglende kortikosteroid virkning af Flutiform på FEV1 før dosering. Dette endepunkt (dvs. ændring i FEV1 fra baseline-værdien før dosering) var på forhånd udpeget som det primære endepunkt for vurdering af kortikosteroid virkning.

Ansøgeren bemærkede, at valget af dette endepunkt er i overensstemmelse med “Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for Treatment of Asthma” – CPMP/EWP/2922/01), at det er accepteret som et velegnet endepunkt til bestemmelse af inhalationskortikosteroiders virkning i henhold til CHMP’s vejledning for inhalationsprodukter (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1), og at det anbefales som et essentielt endepunkt i astmaundersøgelser af et fælles ekspertudvalg i American Thoracic Society and European Respiratory Society (ATS/ERS).

I to af de tre nævnte undersøgelser havde formoterolfumarat ingen virkning på FEV1-værdierne før dosering. I den tredje undersøgelse havde formoterol nogen resterende virkning på FEV1-værdierne før dosering, dog ikke tilstrækkelig til at forklare forskellen mellem Flutiform og fluticasonpropionat-inhalator hvad angår behandlingseffekten på FEV1-værdierne før dosering.

CHMP tilsluttede sig designet af undersøgelserne i det kliniske fase III-udviklingsprogram og anvendelsen af FEV1 før dosering som det primære endepunkt for kortikosteroid effekt. Udvalget fandt desuden, at de konstaterede kortikosteroide virkninger af Flutiform ikke er mindre end af GSK fluticasonpropionat-inhalatoren, og at formoterolfumarat ikke i nævneværdigt omfang "maskerer" en eventuel nedsat kortikosteroid effekt. Den klart lavere systemiske tilgængelighed af fluticasonpropionat i Flutiform end i GSK fluticasonpropionat-inhalatoren synes ikke at medføre ringere klinisk virkning. De kliniske resultater indikerer non-inferioritet af den kliniske virkning af fluticasonpropionat i Flutiform i forhold til GSK fluticasonpropionat.

Astmakontrol og eksacerbationer

Astmakontrol er det ene af de to hovedmål for astmabehandling (det andet er reduktion af eksacerbationsrisiko). Det er et multidimensionalt begreb, der indbefatter symptomer, natlige opvågninger, brug af PN-medicin og begrænsninger i lungefunktion og aktivitet. Langtidsvirkende β -agonister virker modulerende på flere endepunkter, der afspejler disse forskellige facetter af astmakontrol.

Dataene fra ansøgeren viser, at der opnås bedre astmakontrol med Flutiform end med fluticasonpropionat-inhalator alene, og at der opnås samme astmakontrol med Flutiform som med fluticasonpropionat-inhalator + formoterolfumarat-inhalator. Vedrørende hovedundersøgelseens varighed (8-12 uger) giver litteraturdata støtte for, at behandlingsvirkningen på astmakontrol-variablene er maksimal efter tre måneder og derefter vedvarer. På dette grundlag påberåbte ansøgeren sig, at det var logisk at ekstrapolere resultater vedrørende astmakontrol fra hovedundersøgelseens til mere langvarig behandling.

Spørgsmålet fra CHMP forudsatte, at den relative biotilgængelighed af fluticasonpropionatkomponenten af Flutiform på 67 % i forhold til GSK fluticasonpropionat-inhalator muligvis skal oversættes til en ringere inhalationskortikosteroid-virkning, og at dette bedst kan vurderes med en 6-12-måneders undersøgelse vedrørende eksacerbationer. Denne hypotese har igen medført betænkeligheder ved varigheden af ansøgerens undersøgelser (8-12 uger). Desuden blev det fremført, at "svære" eksacerbationer er den mest diskriminative variabel vedrørende eksacerbationer.

Ansøgeren har imidlertid ikke fundet holdepunkt for denne antagelse i litteraturen. I undersøgelser, der sammenligner to forskellige doser af fluticasonpropionat, er der aldrig fundet dosisrespons på eksacerbationer. Heriblandt er der to publicerede undersøgelser, der specifikt omfattede patienter med nylige eksacerbationer og havde en varighed på 6-12 måneder (Ind, 2003; Verona, 2003). Resultaterne peger ikke på, at moderate forskelle i den pulmonale afsætning af inhalerede kortikosteroider fører til forskelle i eksacerbationsrisiko.

Vedrørende formodningen om, at "svære" eksacerbationer er den optimale variabel for undersøgelse af mulige forskelle i inhalationskortikosteroiders virkning, bemærkede ansøgeren, at litteraturen ikke giver holdepunkt herfor. Ligeledes giver litteraturen ikke holdepunkt for, at de registrerede eksacerbationer i ansøgerens kliniske undersøgelser ikke skulle være dækkende. Den førende globale ekspertgruppe vedrørende luftveje (ATS/ERS) har for nylig foreslået standardiserede definitioner af klinisk relevante eksacerbationer til brug i kliniske studier. Med hensyn til registreringen af eksacerbationer er ansøgerens undersøgelser på linje med ATS/ERS (dog med forskelle i terminologi).

Ansøgerens undersøgelser viser, at med henblik på "optrapning" var odds for "enhver" eksacerbation 33 % højere på fluticasonpropionat end på Flutiform ($p=0,019$), og den årlige eksacerbationsrate 49 % højere på fluticasonpropionat end på Flutiform ($p=0,004$). Disse data, der er uddraget af de fem 8-12-ugers hovedundersøgelser, viser den beskyttende virkning af Flutiform mod eksacerbationer sammenlignet med fluticasonpropionat-monoterapi. Publicerede kilder viser, at disse behandlingsbetingede forskelle på længere sigt i værste tilfælde vil være uændrede, og i bedste tilfælde vil ændres til fordel for Flutiform.

For “substitutionsindikationen” var den andel af patienterne, der fik eksacerbationer i hovedundersøgelsen vedrørende “substitution” (undersøgelse FLT3503), den samme på Flutiform og fluticasonpropionat + formoterolfumarat (henholdsvis 36,4 % og 35,3 %). Analysen er dog ikke diskriminativ, da monoterapi med fluticasonpropionat gav en tilsvarende forekomst af eksacerbationer (37,4 %). En analyse af den årlige eksacerbationsrate i denne undersøgelse gjorde det imidlertid muligt at differentiere virkningerne af højdosis-ICS-LABA – (inhaleret kortikosteroid + langtidsvirkende β_2 -agonist) (Flutiform 500 μ g/20 μ g og fluticasonpropionat 500 μ g + formoterolfumarat 24 μ g) – fra lavdosis-ICS-LABA (fluticasonpropionat 100 μ g/10 μ g) og fra fluticasonpropionat 500 μ g som monoterapi. Forholdet mellem de årlige eksacerbationsrater var 0,98, dvs. meget tæt på 1, for Flutiform 500 μ g/20 μ g versus fluticasonpropionat 500 μ g + formoterolfumarat 24 μ g, hvilket således tyder på non-inferioritet, som dog ikke er statistisk sikker. Disse eksacerbationsdata støttedes imidlertid af data vedrørende natlige symptomer og vedrørende seponeringer grundet behandlingssvigt. Disse endepunkter blev påviseligt drevet af inhalationskortikosteroid og/eller udviste dosisrespons for inhalationskortikosteroid, og de gav alle klart statistisk bevis for, at de inhalationskortikosteroid-betingede virkninger af Flutiform ikke var mindre end de tilsvarende virkninger af fluticasonpropionat + formoterolfumarat. Denne undersøgelses FEV1-data før dosering var igen bestemt af en påviseligt inhalationskortikosteroid-medieret virkning og gav ikke holdepunkt for, at Flutiform skulle resultere i ringere inhalationskortikosteroid-virkning end fluticasonpropionat + formoterolfumarat.

Hvad angår “substitutionsbehandling” accepterede CHMP den af ansøgeren fremlagte analyse og var af den opfattelse, at de kliniske virkninger af Flutiform på astmakontrol og eksacerbationsrisiko er sammenlignelige eller identiske med de kliniske virkninger af GSK fluticasonpropionat og Novartis formoterolfumarat givet samtidigt.

Ændringerne i en række sekundære endepunkter gør det i kraft af deres størrelse muligt at kvantificere den kliniske relevans af virkningerne på lungefunktion og eksacerbationsrate. For et bredt udsnit af endepunkter såsom seponering pga. manglende virkning, symptomfrie dage og nætter samt forbrug af PN-medicin er virkningen klinisk væsentlig. Disse resultater må ses i sammenhæng med dem, der viser, at de kliniske virkninger af Flutiform er sammenlignelige med de kliniske virkninger af GSK fluticasonpropionat og Novartis formoterolfumarat indgivet samtidigt. Dette støtter yderligere den kliniske relevans af de fundne virkninger af Flutiform.

For “optrappingsindikationen” accepterede CHMP ligeledes ansøgerens analyse og fandt, at Flutiform udviser superioritet med hensyn til astmakontrol i forhold til GSK fluticasonpropionat administreret alene. De forelagte data om eksacerbationer viser, at Flutiform giver større beskyttelse end GSK fluticasonpropionat administreret alene. Odds for forekomst af enhver eksacerbation var således 33 % højere og den årlige eksacerbationsrate 49 % højere for patienter på GSK fluticasonpropionat end på Flutiform (p = henholdsvis 0,019 og 0,004).

Den prædiktive værdi af FEV1-data

Ansøgeren gennemgik FEV1-data og disses prædiktive værdi for yderligere at imødekomme de rejste betænkeligheder vedrørende varigheden af de kliniske undersøgelser og supplere data om eksacerbationer og andre kliniske forhold.

I en nylig konsensuserklæring om astmakontrol og eksacerbationer har ATS/ERS udpeget FEV1 før dosering som et essentielt endepunkt i astmastudier og som en prædikator for risikoen for efterfølgende eksacerbationer. Denne anbefaling blev fremsat på grundlag af flere publicerede undersøgelser, der har vist den prædiktive værdi af FEV1 (før dosering og uafhængigt af eller efter dosering) på både mellemlangt og længere sigt. Ansøgerens egne data viser, at sammenhængen mellem FEV1 og risikoen for

efterfølgende eksacerbationer er den samme, uanset om der er tale om kort- eller langsigtede undersøgelser.

I tilslutning til ovenstående viser flere publicerede undersøgelser, at FEV1 er maksimal efter ca. otte til tolv ugers kortikosteroidbaseret behandling og derefter er stabil. Samme mønster fremgik af ansøgerens egen langsigtede undersøgelse.

Data i ansøgerens kliniske undersøgelser viser følgende: For “optrapningsindikationen” var virkningerne på FEV1 både før og efter dosering signifikant større med Flutiform end med fluticasonpropionat. For “substitutionsindikationen” var virkningerne på FEV1 både før og efter dosering i absolutte tal gunstigere med Flutiform end med fluticasonpropionat + formoterolfumarat (både for Per Protocol- og Intention-to-Treat-populationen).

På grundlag af den langsigtede prædiktive værdi af FEV1, de konstante FEV1-værdier efter 8-12-ugers behandling og det iagttagne mønster af FEV1-dataene i de fem hovedundersøgelser konkluderede CHMP, at der ikke er grund til at forvente, at den langsigtede eksacerbationsrisiko med Flutiform er større end med fluticasonpropionat alene (“optrapningsindikationen”) eller med fluticasonpropionat kombineret med formoterolfumarat “substitutionsindikationen”). Disse konklusioner bygger på en indirekte vurdering af risikoen for efterfølgende eksacerbationer, men er i overensstemmelse med de iagttagne eksacerbationsrater i de kliniske undersøgelser.

CHMP fandt ikke, at der er behov for kliniske undersøgelser af 6-12 måneders varighed til yderligere belysning af graden af astmakontrol eller fastlæggelse af eksacerbationsraterne med Flutiform sammenlignet med fluticasonpropionat alene eller kombineret med formoterolfumarat.

Begrundelse for den positive udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede anmeldelsen af den indbringelse, der var indledt af Det Forenede Kongerige i henhold til artikel 29, stk. 4, i Rådets direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget gennemgik alle data, der var forelagt af ansøgeren vedrørende den potentielle alvorlige risiko for den offentlige sundhed, navnlig produktets virkning i form af langsigtet astmakontrol.
- Udvalget fandt, at den overordnede sikkerhed og virkning er tilfredsstillende godtgjort med de forelagte undersøgelser.
- Udvalget konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for Flutiform til de ansøgte indikationer er gunstigt -

anbefalede CHMP udstedelse af markedsføringstilladelse, for hvilken produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen er uændrede svarende til endelige version, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen som anført i bilag III for Flutiform og relaterede navne (se bilag I).