

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für das befürwortende Gutachten

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Flutiform und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Flutiform 50/5, 125/5 und 250/10 Mikrogramm Druckgasinhalation, Suspension ist eine neue Fixdosiskombination aus den zwei bekannten Wirkstoffen Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat. Sie ist für den Einsatz im Asthma-Management angezeigt, als Druckgasinhalation, Suspension in drei Stärken formuliert und wird über treibgasbetriebene Dosieraerosole (pMDI) verabreicht.

Fluticasonpropionat ist ein inhalatives Glucocorticoid mit einer starken lokalen entzündungshemmenden Wirkung und einer geringeren Häufigkeit von Nebenwirkungen als orale Corticosteroide. Fluticasonpropionat reduziert nachweislich die Symptome und Exazerbationen von Asthma und verringert die Reaktivität der Atemwege gegenüber Histamin und Methacholin bei Patienten mit hyperaktiven Atemwegen.

Formoterolfumarat ist ein selektiver lang wirksamer β 2-Adrenozeptor-Agonist, der aufgrund seines bevorzugten Effekts auf die β 2-Adrenozeptoren der glatten Bronchialmuskulatur zur Entspannung und Bronchodilatation führt. Formoterolfumarat wird oral inhalativ zum Management von Patienten mit reversibler Obstruktion der Atemwege angewendet. Nach der Inhalation von Formoterol tritt rasch, innerhalb von 1 bis 3 Minuten, eine Bronchodilatation ein, die nach einmaliger Dosis 12 Stunden andauert. Formoterolfumarat ist besonders nützlich bei Patienten mit einer reversiblen Obstruktion der Atemwege, die trotz der Behandlung mit einem entzündungshemmenden Wirkstoff wie einem inhalativen Corticosteroid weiterhin Symptome aufweisen.

Bei den Arzneimitteln handelt es sich um orale Arzneimittel zur Inhalation, und die Kombinationstherapie aus einem inhalativen Glucocorticoid und einem selektiven lang wirksamen β 2-Adrenozeptor-Agonisten hat sich für die regelmäßige Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Asthma bewährt, für das diese Kombination als geeignet betrachtet wird. Die spezifische Formulierung einer Fixdosiskombination aus diesen zwei bekannten Wirkstoffen, Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat, ist allerdings neu.

Die beantragte Indikation besteht in der regelmäßigen Behandlung von Asthma, für das ein Kombinationspräparat (aus einem inhalativen Corticosteroid und einem lang wirksamen β 2-Agonisten) geeignet ist:

- bei Patienten, die mit inhalativen Corticosteroiden und bedarfsweise inhalierten kurz wirksamen β 2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind [„Step-up“-Indikation],
oder:
 - bei Patienten, die mit einem inhalativen Corticosteroid und einem lang wirksamen β 2-Agonisten bereits ausreichend eingestellt sind [„Switch“-Indikation].

Das klinische Entwicklungsprogramm für Flutiform wurde zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit in der vorgesehenen Patientenpopulation angelegt.

Das gesamte Programm bestand aus 18 abgeschlossenen Studien und umfasste fast 5 000 Patienten. Die fünf zentralen Flutiform-Phase-III-Studien umfassten ca. 2 500 Patienten und die Sicherheitsdatenbank umfasst über 1 900 mit Flutiform behandelte Patienten.

Die klinischen Schlüsselstudien wurden zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Flutiform mit seinen einzelnen, getrennt verabreichten Bestandteilen und mit seinen einzelnen Bestandteilen, die zusammen verabreicht, aber aus separaten Inhalatoren inhaliert wurden, entworfen. In unterstützenden

Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Flutiform mit anderen Kombinationstherapien verglichen. Das Entwicklungsprogramm beurteilte ferner die Wirksamkeit und Sicherheit von Flutiform, das mit oder ohne Abstandsvorrichtung verabreicht wurde, und untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Flutiform in allen relevanten Untergruppen.

Der einwendende Mitgliedstaat erklärte, dass ein Beweis für eine ähnliche Kontrolle der Entzündung mit Fluticason in dieser neuen Fixdosiskombination verglichen mit Fluticason als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lang wirksamen β_2 -Agonisten weder in pharmakokinetischen noch in klinischen Studien festgestellt worden sei. In den zwei beantragten Indikationen wird das vorher verwendete inhalative Corticosteroid (ICS) durch das inhalative Corticosteroid in Flutiform ersetzt, für das dieser Beweis erforderlich ist.

Aufgrund der Ergebnisse der pharmakokinetischen und klinischen Studien erklärte der einwendende Mitgliedstaat, dass der Beweis für eine gleichwertige Bioverfügbarkeit oder Kontrolle der Entzündung nicht gegeben sei, denn:

- in den vorgelegten pharmakokinetischen Daten sei die systemische Exposition von Fluticason nach der Inhalation von Flutiform geringer (67 %) gewesen als nach gleichzeitiger Inhalation von Fluticason und Formoterol aus Monoprodukt-pMDIs.

Die Entwürfe der klinischen Studien waren nicht dazu geeignet, eine gleichwertige Kontrolle der Entzündung festzustellen, da (besonders schwere) Exazerbationen der indizierte Parameter zur Erkennung eines potenziellen Unterschieds zwischen zwei ICS-Produkten sind. Zur Erkennung eines potenziellen Unterschieds ist eine Langzeitstudie von z. B. 6 bis 12 Monaten notwendig. Keine der vorgelegten klinischen Prüfungen erfüllte diese Dauer.

Im Rahmen des in Artikel 29 Absatz 4 festgelegten Verfahrens wurde der Antragsteller gebeten, auf Folgendes zu antworten: „*Angesichts der verfügbaren pharmakokinetischen Daten, die eine geringere systemische Exposition des Bestandteils Fluticasonpropionat in dieser Fixdosiskombination zeigen, bestehen Bedenken, dass bei Patienten mit dieser Fixdosiskombination, sei es für die „Ersatz“-Indikation oder die „Step-up“-Indikation, hinsichtlich einer langfristigen Asthmakontrolle nicht der gleiche Wirksamkeitsgrad erreicht werden könnte. Der Antragsteller sollte diese Bedenken angesichts der relativ kurzen Dauer der klinischen Studie und der Tatsache, dass der Bestandteil Formoterolfumarat in dieser Fixdosiskombination durch Kontrolle der Symptome und der Bronchodilatation einen Kontrollverlust überdeckt haben könnte, erörtern.*“

Pharmakokinetische (PK-)Daten

Die PK-Studie (Studie FLT1501), die Bedenken hervorrief, wurde zur Beurteilung der verhältnismäßigen Sicherheit von Flutiform im Vergleich zu den vermarkteten Monoprodukt-pMDIs durchgeführt. Es wurden ca. 20 Probanden in jedem Arm dieser parallelen Gruppenstudie Flutiform 500/20 (Fluticasonpropionat 500 μ g und Formoterolfumarat 20 μ g) oder GSK Fluticasonpropionat 500 μ g pMDI + Novartis Formoterolfumarat 24 μ g pMDI gegeben. Die relative Bioverfügbarkeit von Fluticasonpropionat im Steady-State betrug nach Gabe von Flutiform verglichen mit GSK Fluticasonpropionat pMDI 67 %.

Die PK-Daten in Studie FLT1501 wurden mit einem entsprechenden pharmakodynamischen (PD-)Datensatz aus Studie FLT3503 verglichen. Diese PK- und PD-Studien umfassten die gleichen Stärken/Dosen von Flutiform, GSK Fluticasonpropionat pMDI und Novartis Formoterolfumarat pMDI, und da alle Arzneimittel in beiden Studien über die gleiche Abstandsvorrichtung verabreicht wurden, konnte ein gültiger Vergleich zwischen den PK- und den PD-Daten aufgestellt werden. Dieser Vergleich zeigte, dass trotz einer geringeren relativen Bioverfügbarkeit von Fluticasonpropionat der Effekt auf FEV1 vor der Dosisgabe (was in Studie FLT3503 nachweislich allein durch Fluticasonpropionat vermittelt wurde) unter Flutiform 500 μ g/20 μ g numerisch größer war als unter

GSK Fluticasonepropionat 500 µg (allein oder zusammen mit Novartis Formoterolfumarat 24 µg). Die Aufnahme einer zweiten, geringeren Dosis von Flutiform (100 µg/10 µg) in die PD-Studie war ebenso aufschlussreich. Die Effekte auf FEV1 vor der Dosisgabe unter niedrig dosiertem Flutiform (100 µg/10 µg) waren denen mit hoher Dosis von GSK Fluticasonepropionat 500 µg (allein oder in Kombination mit Formoterolfumarat 24 µg) ähnlich.

Daten aus der Fachliteratur geben an, dass, selbst wenn die PK-Daten eine verhältnismäßige Wirkstoffdeposition in der Lunge für Flutiform gegenüber GSK Fluticasonepropionat pMDI genau widerspiegeln, solche Unterschiede nicht von klinischer Bedeutung sind. Darüber hinaus legt diese Unstimmigkeit zwischen den PK- und PD-Daten für Flutiform nahe, dass die PK-Daten eine verhältnismäßige Deposition in der Lunge nicht genau widerspiegeln und kein gültiges Surrogat für einen klinischen Effekt darstellen. Der Antragsteller brachte einige Gründe vor, die diese Uneinigkeit möglicherweise erklären könnten: Dies könnte eine Funktion der Abweichung der Lungen-PK eines oral inhalierten Produkts (OIP) von den Standard-PK-Prinzipien darstellen, d. h., anders als eine konventionelle PK-Analyse (z. B. für Tabletten) sind die Blutkonzentrationen der OIP eher ein Surrogat für die Wirksamkeit „davor“ (als „danach“) und eine Standard-PK-Analyse definiert nicht unbedingt die Wirkstoffverweilzeit an dem pulmonalen Wirkort.

Der CHMP merkte an, dass die zwischen Flutiform und GSK Fluticasonepropionat in der Studie FLT1501 (67 % relative Bioverfügbarkeit) beobachteten Größenunterschiede innerhalb derselben Schwankungsbreite liegen wie bei Patienten (von Inhalation zu Inhalation) zwischen verschiedenen Chargen desselben Arzneimittels und zwischen verschiedenen Inhalatoren, die die gleiche oder mehr als eine der gleichen Wirkstoffe enthalten und keine negativen klinischen Konsequenzen haben. Daher können sie als klinisch irrelevant betrachtet werden. Zusätzlich zeigt der Vergleich dieser PK-Daten mit den PD-Daten (Studie FLT3503), dass trotz einer geringeren relativen Bioverfügbarkeit von Fluticasonepropionat in dieser neuen Fixdosiskombination der Effekt auf FEV1 vor der Dosisgabe (was in Studie FLT3503 nachweislich allein durch Fluticasonepropionat vermittelt wurde) unter Flutiform 500 µg/20 µg numerisch größer war als unter GSK Fluticasonepropionat 500 µg (entweder allein verabreicht oder zusammen mit Novartis Formoterolfumarat 24 µg). Studie FLT3503 enthielt auch den Vergleich mit einer geringeren Dosis von Flutiform, und die Effekte auf FEV1 vor der Dosisgabe, die bei dieser geringeren Dosis von Flutiform (100 µg/10 µg) beobachtet wurden, waren denen, die bei einer hohen Dosis von GSK Fluticasonepropionat 500 µg (beide allein verabreicht oder in Kombination mit Formoterolfumarat 24 µg) beobachtet wurden, ähnlich. Der CHMP war der Ansicht, dass diese Befunde darauf hindeuten, dass die PK-Daten aus Studie FLT1501 eine Lungendeposition nicht genau widerspiegeln und daher in dieser Studie kein gültiges Surrogat für die klinische Wirksamkeit von Flutiform darstellten.

Darüber hinaus merkte der CHMP an, dass die Notwendigkeit, die pharmakokinetische oder die therapeutische Gleichwertigkeit zu einem Referenzarzneimittel nachzuweisen, keine Bedingung für diese Entwicklung ist, die gemäß Artikel 10b der Richtlinie 2001/83/EG vorgelegt wurde, wonach für eine Fixkombination *vollständige administrative und vollständige klinische und nicht klinische Qualitätsdaten ausschließlich zu der Kombination erforderlich sind*; die spezifische Kombination dieser zwei bekannten Wirkstoffe, Fluticasonepropionat und Formoterolfumarat, ist neu und deshalb muss keine Gleichwertigkeit/therapeutische Gleichwertigkeit nachgewiesen werden.

Überdeckung jedes geringeren klinischen Corticosteroideffekts durch den lang wirksamen β_2 -Agonisten

Von den fünf Schlüsselstudien, die mit diesem Antrag auf Zulassung vorgelegt wurden, wurden drei Studien so entworfen, dass sie eine rigorose, intern gültige Untersuchung zu der Frage ermöglichen, ob der lang wirksame β_2 -Agonist Formoterolfumarat einen defizienten Corticosteroideffekt von Flutiform auf FEV1 vor der Dosisgabe „überdeckt“. Dieser Endpunkt (d. h. Veränderung des FEV1 im

Vergleich zu den Werten vor der Dosisgabe zu Studienbeginn) wurde a priori als primärer Endpunkt zur Bewertung des Corticosteroideffekts bestimmt.

Der Antragsteller erklärte, dass die Auswahl dieses Endpunkts mit dem Leitfaden zur klinischen Untersuchung von Arzneimitteln zur Behandlung von Asthma (Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for Treatment of Asthma - CPMP/EWP/2922/01) in Einklang stehe, dass er gemäß dem OIP-Leitfaden des CHMP (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1) als geeigneter Endpunkt zur Messung der Wirkung des inhalativen Corticosteroids akzeptiert werde und dass er von einem Sachverständigenausschuss der American Thoracic Society und der Europäischen Respiratorischen Gesellschaft (ATS/ERS) als wesentlicher Endpunkt in Asthmostudien vertreten werde.

Die Bewertung der Daten zu FEV1 vor der Dosisgabe bewies in den drei spezifizierten Studien, dass in zwei der drei Studien Formoterolfumarat keinen Effekt auf FEV1 vor der Dosisgabe hatte, während die dritte Studie eine Restwirkung von Formoterol auf FEV1 vor der Dosisgabe zeigte. Diese war jedoch zu gering, um das unterschiedliche Ausmaß der Behandlungseffekts auf FEV1 vor der Dosisgabe zwischen Flutiform und Fluticasonepropionat pMDI zu erklären.

Der CHMP unterstützte die Entwürfe der klinischen Studien im klinischen Phase-III-Entwicklungsprogramm und den Einsatz von FEV1 vor der Dosisgabe als primären Endpunkt für die Wirksamkeit im Hinblick auf den Corticosteroideffekt. Der Ausschuss war ferner der Ansicht, dass die unter Flutiform beobachteten Corticosteroideffekte nicht geringer sind als diejenigen, die unter GSK Fluticasonepropionat pMDI beobachtet wurden, und dass Formoterolfumarat keinen geringeren Corticosteroideffekt beträchtlich „überdeckt“. Die scheinbar geringere systemische Verfügbarkeit von Fluticasonepropionat in Flutiform scheint verglichen mit GSK Fluticasonepropionat pMDI nicht zu einem geringeren klinischen Effekt zu führen. Die klinischen Befunde legen nahe, dass Fluticasonepropionat in Flutiform im Hinblick auf die klinischen Wirkungen gegenüber GSK Fluticasonepropionat nicht unterlegen ist.

Asthmakontrolle und Exazerbationen

Die Astmakontrolle ist eines der zwei Hauptbehandlungsziele des Asthmamanagements (während das zweite in der Reduktion des Risikos für Exazerbationen besteht). Die Berücksichtigung von Symptomen, nächtlichem Erwachen, Verwendung von Notfallmedikation, eingeschränkter Lungenfunktion und Aktivität stellt ein multidimensionales Konzept dar. Verschiedene Endpunkte, die diese unterschiedlichen Facetten der Astmakontrolle widerspiegeln, werden durch lang wirksame β_2 -Agonisten moduliert.

Die vom Antragsteller vorgelegten Daten bewiesen, dass die Astmakontrolle mit Flutiform der mit ausschließlich Fluticasonepropionat pMDI überlegen ist und dass die Astmakontrolle mit Flutiform der mit Fluticasonepropionat pMDI + Formoterolfumarat pMDI ähnlich ist. Hinsichtlich der Dauer der Schlüsselstudien (8-12 Wochen) stützen die Daten aus der Fachliteratur die Auffassung, dass die Behandlungseffekte auf die Astmakontrollvariablen innerhalb von 3 Monaten am höchsten sind und anschließend beibehalten werden. Daher forderte der Antragsteller, dass die Ergebnisse der Astmakontrolle logischerweise aus den Schlüsselstudien auf längere Zeit extrapoliert werden sollten.

Die vom CHMP gestellte Frage impliziert, dass aus den 67 % relativer Bioverfügbarkeit des Bestandteils Fluticasonepropionat von Flutiform verglichen mit GSK Fluticasonepropionat pMDI ein geringerer Effekt des inhalativen Corticoids resultieren könnte und dass sich dieser geringere Effekt in einer 6- bis 12-monatigen Exazerbationsstudie am besten beurteilen ließe. Diese Annahme führte ihrerseits zu Bedenken über die Dauer von 8- bis 12-wöchigen Studien des Antragsstellers. Ferner wurde vorgeschlagen, dass „schwere“ Exazerbationen die unterschiedlichsten Exazerbationsvariablen sind.

Der Antragsteller fand in der Fachliteratur jedoch keinen Beleg zur Stützung dieser Auffassung. In Studien, die eine zweifache multiple Dosis von Fluticasonpropionat vergleichen, ist eine Dosis-Wirkungsbeziehung für Exazerbationen nie erwiesen worden. Dazu zählen zwei veröffentlichte Studien, die spezifisch Patienten mit anamnestisch bekannten, kurz zurückliegenden Exazerbationen heranzogen und über 6 bis 12 Monate durchgeführt wurden (Ind 2003; Verona 2003). Diese Ergebnisse implizieren nicht, dass unbedeutende Unterschiede in der pulmonalen Verabreichung von inhalativen Corticosteroiden zu Unterschieden beim Exazerbationsrisiko führen.

Hinsichtlich des Vorschlags, dass „schwere“ Exazerbationen die optimale Variable sind, um potenzielle Unterschiede in der Wirkung von inhalativen Corticosteroiden zu untersuchen, merkte der Antragsteller an, dass die Fachliteratur diese Auffassung nicht stütze. Die Fachliteratur bietet auch keine Unterstützung für die Auffassung, dass die in den klinischen Studien des Antragstellers erfassten Exazerbationen nicht geeignet sein könnten. Die weltweit leitende Expertengruppe für Respiration (ATS/ERS) schlug kürzlich standardisierte Definitionen klinisch relevanter Exazerbationen zur Verwendung in künftigen Prüfungen vor. Die in den klinischen Studien des Antragstellers erfassten Exazerbationen stehen mit den von ATS/ERS beschriebenen in Einklang (allerdings bestehen Unterschiede in der Terminologie).

Im Hinblick auf die in den Studien des Antragstellers verfügbaren Daten für den „Step-up“-Vergleich war die Wahrscheinlichkeit „jeder“ Exazerbation bei Patienten, die mit Fluticasonpropionat behandelt wurden, um 33 % höher als bei denen, die mit Flutiform (p=0,019) behandelt wurden, während die jährliche Exazerbationsrate bei Patienten, die mit Fluticasonpropionat behandelt wurden, um 49 % höher war, als bei denen, die mit Flutiform (p=0,004) behandelt wurden. Diese Daten stammen aus fünf 8- bis 12-wöchigen Schlüsselstudien und beweisen die schützende Wirkung von Flutiform gegenüber Exazerbationen im Vergleich zu einer Fluticasonpropionat-Monotherapie. Veröffentlichte Quellen geben an, dass diese Behandlungsunterschiede schlimmstenfalls statisch bleiben und sich bestenfalls langfristig zugunsten von Flutiform verbessern würden.

Was die „Switch“-Indikation betrifft, war der Patientenanteil mit Exazerbationen in der zentralen „Switch“-Studie (Studie FLT3503) bei mit Flutiform und Fluticasonpropionat + Formoterolfumarat behandelten Patienten ähnlich (jeweils 36,4 % und 35,3 %), obwohl bei dieser Analyse die diskriminative Kapazität fehlte, da der Anteil an mit Fluticasonpropionat-Monotherapie behandelten Patienten mit Exazerbationen ähnlich war (37,4 %). Mit einer Analyse der annualisierten Exazerbationsraten in dieser Studie konnten die Behandlungseffekte mit hoch dosiertem ICS-LABA (inhalatives Corticosteroid – lang wirksamer β 2-Agonist; Flutiform 500 μ g/20 μ g und Fluticasonpropionat 500 μ g + Formoterolfumarat 24 μ g) von den Behandlungen mit gering dosiertem ICS-LABA (Fluticasonpropionat 100 μ g/10 μ g) und Fluticasonpropionat-500 μ g-Monotherapie differenziert werden. Ein jährliches Exazerbationsratenverhältnis von 0,98, das der Einheit zum Vergleich von Flutiform 500 μ g/20 μ g gegenüber Fluticasonpropionat 500 μ g + Formoterolfumarat 24 μ g sehr nah ist, deutete daher auf eine Nichtunterlegenheit hin, die allerdings nicht statistisch definitiv war. Die Exazerbationsdaten wurden jedoch durch nächtliche Symptome und Therapieabbrüche aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit gestützt. Diese Endpunkte waren nachweislich von inhalativen Corticosteroiden gesteuert und/oder von der Dosis an inhalativem Corticosteroid abhängig und alle lieferten rigorose statische Beweise dafür, dass die Effekte des inhalativen Corticosteroids Flutiform nicht geringer als die von Fluticasonpropionat + Formoterolfumarat waren. Die Daten zu FEV1 vor der Dosisgabe in dieser Studie, die wieder nachweislich einen durch inhalatives Corticosteroid vermittelten Effekt darstellten, brachten keinen Beweis für einen geringeren Effekt von inhalativem Corticosteroid mit Flutiform als mit Fluticasonpropionat + Formoterolfumarat beobachtet.

Hinsichtlich der „Switch“-Therapie akzeptierte der CHMP die vom Antragsteller vorgelegten Erörterungen und war der Auffassung, dass die klinischen Wirkungen von Flutiform hinsichtlich der Asthmakontrolle und des Risikos für Exazerbationen den klinischen Wirkungen von GSK Fluticasonpropionat und Novartis Formoterolfumarat, gleichzeitig gegeben, vergleichbar/ähnlich sind.

Das Ausmaß der Veränderungen, die bei einer Reihe von sekundären Endpunkten beobachtet wurden, hilft bei der Quantifizierung der klinischen Relevanz der Effekte, die bei der Lungenfunktion und der Exazerbationsrate beobachtet wurden. Auf einem breiten Spektrum von Endpunkten wie Therapieabbruch aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit, symptomfreie Tage und Nächte und die Menge an Notfallmedikation, ist das Ausmaß der beobachteten Effekte von klinischer Relevanz. Diese Befunde sollten mit den Ergebnissen zusammengefasst werden, die zeigen, dass die klinischen Wirkungen von Flutiform mit den klinischen Wirkungen von GSK Fluticasonpropionat und Novartis Formoterolfumarat vergleichbar sind. Dies ergibt weitere Unterstützung für die klinische Relevanz dieser bei Flutiform beobachteten Effekte.

Hinsichtlich der „Step-up“-Indikation akzeptierte der CHMP wieder die vom Antragsteller vorgelegten Erörterungen und war der Auffassung, dass die klinischen Wirkungen von Flutiform hinsichtlich der Asthmakontrolle den klinischen Wirkungen von allein verabreichtem GSK Fluticasonpropionat überlegen sind. Die vorgelegten Daten zu Exazerbationen beweisen eine erhöhte schützende Wirkung von Flutiform verglichen mit allein verabreichtem GSK Fluticasonpropionat – die Wahrscheinlichkeit jeder Exazerbation war um 33 % höher und die jährliche Exazerbationsrate bei Patienten, die mit GSK Fluticasonpropionat behandelt wurden, um 49 % höher als bei Patienten, die mit Flutiform, jeweils $p=0,019$ und $p=0,004$, behandelt wurden.

Prognosewert der FEV₁-Daten

Um weiter auf die über die Dauer der klinischen Studien des Antragstellers geltend gemachten Bedenken einzugehen und die Exazerbationsdaten und andere klinische Daten zu ergänzen, überprüfte der Antragsteller die FEV1-Daten und ihren Prognosewert.

Die ATS/ERS identifizierte in ihrer kürzlich abgegebenen Konsenserklärung zu Asthmakontrolle und Exazerbationen (Consensus Statement on Asthma Control and Exacerbations) FEV1 vor der Dosisgabe als wesentlichen Endpunkt in Asthmastudien und als Prädiktor des künftigen Exazerbationsrisikos. Diese Empfehlungen wurden basierend auf verschiedenen veröffentlichten Studien abgegeben, die den Prognosewert der FEV1 vor der Dosisgabe und der zufälligen FEV1/FEV nach der Dosisgabe mittel- und langfristig bewiesen haben. Die eigenen kurz- und langfristigen Studien des Antragstellers bewiesen die gleiche Verbindung zwischen FEV1 und einem künftigen Exazerbationsrisikos.

Zusätzlich zu den obigen Angaben geht aus verschiedenen Studien hervor, dass FEV1 nach einer ca. 8- bis 12-wöchigen Behandlung auf Basis eines inhalativen Corticosteroids am höchsten ist und anschließend stabil bleibt. Wieder war ein ähnliches Muster aus der eigenen Langzeitstudie des Antragstellers ersichtlich.

Im Hinblick auf die Daten in den klinischen Studien des Antragstellers waren für die „Step-up“-Indikation die Effekte auf FEV1 nach der Dosisgabe nach 8 bis 12 Wochen mit Flutiform bedeutend größer als mit Fluticasonpropionat; bei der „Switch“-Indikation waren die Effekte auf FEV1 vor der Dosisgabe und auf FEV1 nach der Dosisgabe für Flutiform numerisch günstiger als für Fluticasonpropionat + Formoterolfumarat (sowohl bei den Per-Protokoll- als auch bei den Intention-to-Treat-Populationsvergleichen).

Abschließend ist der CHMP der Ansicht, dass aufgrund des langfristigen Prognosewerts von FEV1, aufgrund der statischen Natur von FEV1 nach einer 8- bis 12-wöchigen Behandlung sowie aufgrund des Musters der in den fünf Schlüsselstudien beobachteten FEV1-Daten kein Grund zu der Prognose gegeben ist, dass das langfristige Exazerbationsrisiko im Zusammenhang mit Flutiform das Risiko im Zusammenhang mit Fluticasonpropionat allein („Step-up“-Indikation) oder Fluticasonpropionat in Kombination mit Formoterolfumarat („Switch“-Indikation) übersteigen könnte. Diese auf indirekter Beurteilung eines künftigen Exazerbationsrisikos basierenden Schlussfolgerungen stehen mit denen,

die auf direkter Observation von Exazerbationsraten während klinischer Studien basieren, in Einklang und stützen diese.

Der CHMP war der Auffassung, dass klinische Daten, die über 6 bis 12 Monate generiert werden, um den Grad der Asthmakontrolle weiter aufzuklären und die mit Flutiform beobachteten Exazerbationsraten verglichen mit gleichzeitig mit Formoterolfumarat oder allein verabreichtem Fluticasonpropionat weiter zu beurteilen, nicht erforderlich sind.

Begründung für das befürwortende Gutachten

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss hat die Notifizierung des vom Vereinigten Königreich gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG veranlassten Verfahrens berücksichtigt.
- Der Ausschuss hat alle vom Antragsteller vorgelegten verfügbaren Daten zu der potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit, insbesondere die Wirksamkeit hinsichtlich der langfristigen Asthmakontrolle, überprüft.
- Der Ausschuss ist der Ansicht, dass die allgemeine Sicherheit und Wirksamkeit durch die vorgelegten Studien ausreichend nachgewiesen wurde.
- Daher gelangte der Ausschuss zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Flutiform in den angewendeten Indikationen günstig ist.

empfiehlt der CHMP die Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, für die die in Anhang III aufgeführte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage den im Rahmen des Verfahrens der Koordinierungsgruppe erzielten endgültigen Versionen für Flutiform und zugehörige Bezeichnungen weiterhin entsprechen (siehe Anhang I).