

II lisa

Teaduslikud järeldused ja positiivse arvamuse alused

Teaduslikud järeldused

Flutiformi ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Flutiform 50/5, 125/5 ja 250/10 µg inhalatsiooniaerosool suspensioonina on kahe tuntud toimeaine – flutikasoonpropionaadi ja formoteroolfumaraadi – uus fikseeritud annustega kombinatsioon. See on ette nähtud kasutamiseks astma ravis, seda turustatakse kolme tugevusega inhalatsioonisuspensioonina ja manustatakse dosaatorinhalaatoriga.

Flutikasoonpropionaat on inhaleeritav glükokortikosteroid, millel on tugev lokaalne põletikuvastane toime ja väiksem kõrvalnähtude esinemissagedus kui suukaudsetel kortikosteroididel. On näidatud, et flutikasoonpropionaat vähendab astma sümptomeid ja ägenemist ning vähendab hüperreaktiivsete hingamisteedega patsientidel hingamisteede reageerimisvõimet histamiinile ja metakoliinile.

Formoteroolfumaraat on selektiivne pikatoimeline β_2 -adrenergiline agonist, mis avaldab toimet β_2 -adrenoretseptoritele bronhide silelihastes, kutsudes esile nende lihaste lõõgastuse ja bronhodilatatsiooni. Formoteroolfumaraati kasutatakse suukaudse inhalatsioonina patsientidel, kellel esineb pöörduv hingamisteede obstruktsioon. Pärast formoterooli suukaudset inhalatsiooni saabub 1–3 minutiga bronhodilatatsioon, mis kestab üksikannuse manustamise järel 12 tundi. Formoteroolfumaraat on eriti kasulik patsientidele, kellel esineb pöörduv hingamisteede obstruktsioon ja kellel püsivad sümptomid hoolimata ravist põletikuvastaste ainetega, nagu inhaleeritavad kortikosteroidid.

Flutiform ja sarnased nimetused on suukaudsed inhaleeritavad ravimid. Kombineeritud ravi inhaleeritavate glükokortikosteroidide ja selektiivsete pikatoimeliste β_2 -adrenergiliste agonistidega on ennast õigustanud astma tavaravis täiskasvanutel ja lastel, kelle puhul peetakse sellist kombinatsiooni vajalikuks. Samas on nende kahe tuntud toimeaine – flutikasoonpropionaadi ja formoteroolfumaraadi – fikseeritud annusega kombinatsiooni ravimvorm uus.

Taotletav näidustus on astma tavaravi, kusjuures kombineeritud ravimvormi (inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise β_2 -agonisti) kasutamist peetakse sobivaks järgmistel patsiendirühmadel:

- patsiendid, kes ei allu piisavalt ravile inhaleeritavate kortikosteroididega ja kellele tuleb vajaduse korral manustada lühitoimelisi β_2 -agoniste (lisaravi (*step-up*) näidustus)

või

- patsiendid, kes alluvad ravile mõlemaga, nii inhaleeritavate kortikosteroidide kui ka pikatoimeliste β_2 -agonistidega (ülemineku (*switch*) näidustus).

Flutiformi kliinilise arendamise programm töötati välja selleks, et hinnata ravimi efektiivsust ja ohutust sellel konkreetsel patsientide populatsioonil.

Programm koosnes 18 lõpetatud uuringust ja selles osales ligikaudu 5000 patsienti. Viies Flutiformi III faasi katseuuringus osales umbes 2500 patsienti ja ohutusteabe andmebaasi kanti üle 1900 Flutiformiga ravitud patsiendi.

Kliiniliste katseuuringute eesmärk oli võrrelda Flutiformi efektiivsust ja ohutust ravimi üksikkomponentidega, mida manustati eraldi või koos, kuid eraldi inhalaatoritega. Toetavates uuringutes võrreldi Flutiformi efektiivsust ja ohutust teiste kombinatsioonraviviisidega. Arendusprogrammis hinnati ka Flutiformi efektiivsust ja ohutust manustatuna vaheseadmega või ilma ning uuriti Flutiformi efektiivsust ja ohutust asjassepuutuvate alarühmade lõikes.

Vastuväite esitanud liikmesriik märkis, et seni ei ole farmakokineetiliste ega kliiniliste uuringutega tõendatud, et uue fikseeritud annustega flutikasooni kombinatsioonravimiga alluks põletik ravile samamoodi nagu flutikasooni monoterapiaga (vajadusel kombinatsioonis teiste pikatoimeliste β_2 -agonistidega). Mõlema taotletava näidustuse puhul asendatakse varem kasutatud inhaleeritavad kortikosteroidid (ICS) Flutiformina inhaleeritavate kortikosteroididega, mille puhul on selline tõendus vajalik.

Farmakokineetiliste ja kliiniliste uuringute tulemustele tuginedes märkis vastuväite esitanud liikmesriik, et samaväärse biosaadavuse ja põletiku leevendamise tõendid puuduvad, sest:

- farmakokineetilised andmed näitavad, et flutikasooni süsteemne ekspositsioon on pärast Flutiformi inhaleerimist väiksem (67%) võrreldes samaaegse flutikasooni ja formoterooli manustamisega ühte toimeainet sisaldavast dosaatorinhalaatorist.

Kliiniliste uuringute ülesehitus ei olnud asjakohane selleks, et hinnata ravimite samaväärset põletikku leevendavat toimet, sest kahe inhaleeritava kortikosteroidi võimalike erinevuste tuvastamisel on mõõdetavaks parameetrikis seisundi ägenemine (eeskätt tõsine ägenemine). Võimalike erinevuste tuvastamiseks on seega vajalik pikaajaline uuring, nt 6–12 kuud. Ükski esitatud kliiniline uuring ei olnud sellise kestusega.

Artikli 29 lõike 4 kohase esildise raames paluti taotlejal vastata järgmistele punktidele: „Lähtudes olemasolevatest farmakokineetilistest andmetest, mis näitavad selle fikseeritud annustega kombinatsioonravimi flutikasoonpropionaadi koostisosa väiksemat süsteemset ekspositsiooni, on põhjust karta, et patsientidel, kes saavad seda fikseeritud annustega kombinatsiooni kas ülemineku või lisaravi näidustusel, ei pruugi tekkida sama efektiivsus pikaajalise astmaravi puhul. Taotleja peaks seda küsimust arutama, pidades silmas kliiniliste uuringute suhteliselt lühikest kestust ja asjaolu, et formoteroolfumaraadi koostisosa fikseeritud annustega kombinatsioonis võib varjata ravitoime kadumist, leevendades sümptomeid ja tagades bronhodilatatsiooni.“

Farmakokineetilised andmed

Küsimusi tõstatanud farmakokineetiline uuring (FLT1501) viidi läbi selleks, et hinnata Flutiformi ohutust võrreldes ühte toimeainet sisaldavate turul saadaolevate dosaatorinhalaatoritega. Umbes 20 isikule paralleelrühmadega uuringu igas rühmas manustati Flutiformi 500/20 (500 µg flutikasoonpropionaati ja 20 µg formoteroolfumaraati) või GSK 500 µg flutikasoonpropionaati ühe toimeainega dosaatorinhalaatoriga ja lisaks Novartise 24 µg formoteroolfumaraati ühe toimeainega dosaatorinhalaatoriga. Flutikasoonpropionaadi suhteline biosaadavus Flutiformi manustamise järel oli püsikontsentratsioonil 67% võrreldes GSK flutikasoonpropionaadi manustamisega ühte toimeainet sisaldava dosaatorinhalaatoriga.

Uuringu FLT1501 farmakokineetilisi andmeid võrreldi uuringu FLT3503 vastava farmakodünaamilise andmestikuga. Nii farmakokineetika kui ka farmakodünaamika uuringutes manustati sama tugevusega / samades annustes Flutiformi, GSK flutikasoonpropionaati ühe toimeainega dosaatorinhalaatoriga ja Novartise formoteroolfumaraati ühe toimeainega dosaatorinhalaatoriga. Kõiki ravimeid manustati mõlemas uuringus samasuguse vaheseadme abil, et oleks võimalik farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi andmeid objektiivselt võrrelda. Võrdlus näitas, et hoolimata flutikasoonpropionaadi väiksemast suhtelisest biosaadavusest on manustamiseelne FEV1-toime (mida uuringus FLT3503 vahendas selgelt ainult flutikasoonpropionaat) arvuliselt suurem 500 µg/20 µg Flutiformi puhul kui 500 µg GSK flutikasoonpropionaadi puhul (kas eraldi või koos 24 µg Novartise formoteroolfumaraadiga manustatuna). Teise väiksema Flutiformi annuse (100 µg/10 µg) lisamine farmakodünaamika uuringusse oli samuti õpetlik. Flutiformi väiksema annuse (100 µg/10 µg) toime manustamiseelsele FEV1-le olid

sarnane GSK suure 500 µg flutikasoonpropionaadi annuse toimega (eraldi või koos 24 µg formoteroolfumaraadiga manustatuna).

Kirjandusest nähtub, et isegi kui farmakokineetilised andmed peegeldavad täpselt, kuidas ravim ladestub kopsus Flutiformiga ning GSK flutikasoonpropionaati sisaldava ühe toimeainega dosaatorinhalaatoriga manustamisel, ei ole need erinevused kliiniliselt olulised. Lisaks viitab Flutiformi farmakokineetiliste ja farmakodünaamiliste andmete lahknevus sellele, et farmakokineetilised andmed ei peegelda täpselt ravimi ladestumist kopsus ega ole seega kliinilise toime sobiv asendusnäitaja. Taotleja esitas mõned põhjendused selle lahknevuse selgitamiseks: seda võib põhjustada suukaudselt inhaleeritava toote pulmonaalse farmakokineetika kõrvalekalle standardse farmakokineetika põhimõtetest, st erinevalt tavalisest farmakokineetilisest analüüsist (nt tabletid) on suu kaudu inhaleeritava toote sisaldus veres sündmusejärgne (mitte sündmuse-eelne) efektiivsuse asendusnäitaja ning farmakokineetiline analüüs ei näita seega tingimata ravimi ladestumist pulmonaalses toimekohas.

Inimravimite komitee märkis, et uuringus FLT1501 täheldatud Flutiformi ja GSK flutikasoonpropionaatravimi erinevused (suhteline biosaadavus 67%) jäävad samasse erinevuste vahemikku, mida on täheldatud eri patsientide (inhalatsioonide lõikes), sama toote erinevate partiide ning sama või mitut samasugust toimeainet sisaldavate erinevate inhalaatorite puhul. Neil erinevustel ei ole kahjulikke kliinilisi tagajärgi ja need ei ole seetõttu kliiniliselt olulised. Lisaks näitas farmakokineetiliste ja farmakodünaamiliste andmete võrdlus (uuring FLT3503), et hoolimata flutikasoonpropionaadi väiksemast suhtelisest biosaadavusest uues fikseeritud annustega kombinatsioonravimis on manustamiseelne FEV1-toime (mida uuringus FLT3503 selgelt vahendas flutikasoonpropionaat) arvuliselt suurem 500 µg/20 µg Flutiformi kui 500 µg GSK flutikasoonpropionaadi puhul (kas eraldi või koos 24 µg Novartise formoteroolfumaraadiga manustatuna). Uuring FLT3503 sisaldas ka võrdlust Flutiformi väiksema annusega: Flutiformi väikese annusega (100 µg/10 µg) täheldatud toime manustamiseelsele FEV1-le oli sarnane GSK suure 500 µg annuse flutikasoonpropionaadi toimega (eraldi või koos 24 µg formoteroolfumaraadiga manustatuna). Neid tulemusi arvesse võttes asus inimravimite komitee seisukohale, et uuringu FLT1501 farmakokineetilised andmed ei peegelda täpselt ravimi ladestumist kopsus ja seega ei ole selle uuringu tulemused Flutiformi kliinilise efektiivsuse sobiv asendusnäitaja.

Peale selle märkis inimravimite komitee, et kõnealusel juhul ei ole vajadust nõuda farmakokineetilise või terapeutilise samaväärsuse tõestamist võrdlusravimiga, sest direktiivi 2001/83/EÜ artiklil 10b kohane fikseeritud kombinatsiooni taotlus nõuab täielikke haldus- ja kvaliteedialaseid, mittekliinilisi ja kliinilisi andmeid ainult kombinatsiooni kohta; kõnealuse kahe tuntud toimeaine – flutikasoonpropionaadi ja formoteroolfumaraadi – kombinatsioon on aga uus ja seega ei ole vaja tõestada samaväärsust / terapeutilist samaväärsust.

Kortikosteroidi mis tahes väiksema kliinilise toime varjamine pikatoimelise β_2 -agonisti poolt

Müügiloo taotlusega esitatud viiest katseuuringust olid kolm kavandatud selleks, et lihtsustada ranget sisehindamist, mille eesmärk on kindlaks teha, kas pikatoimeline β_2 -agonist formoteroolfumaraat varjab Flutiformi puudulikku kortikosteroidi toimet manustamiseelsele FEV1-le. See näitaja (st manustamiseelse FEV1 muutus ravi algusest) määrati *a priori* kui esmane tulemusnäitaja, et hinnata kortikosteroidi toimet.

Taotleja märkis, et selle näitaja valik on kooskõlas astmaravimite kliinilise hindamise suunistega (CPMP/EWP/2922/01), see on inimravimite komitee suukaudselt inhaleeritavate ravimite suunistes (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1) heaks kiidetud kui asjakohane näitaja inhaleeritavate kortikosteroidide toime mõõtmiseks ning seda on soovitanud Ameerika kopsuarstide ühingu ja Euroopa kopsuarstide assotsiatsiooni (ATS/ERS) ühine ekspertkomitee kui astmauuringute olulist näitajat.

Manustamiseelse FEV1 hindamine kolmes nimetatud uuringus näitas, et kahes uuringus kolmest ei mõjutanud formoteroolfumaraat manustamiseelset FEV1, samas kui kolmandas uuringus oli formoteroolil

teatav residuaalne toime manustamisele FEV1-le, kuid see ei olnud piisav, et seletada Flutiformi ja flutikasoonpropionaadi ühe toimeainega dosaatorinhalaatori manustamisele FEV1 ravitoime erinevust.

Inimravimite komitee toetas kolmanda faasi kliinilise arenduse programmi raames tehtud kliiniliste uuringute ülesehitust ja manustamisele FEV1 kasutamist kortikosteroidide efektiivsuse esmase tulemusnäitajana. Komitee oli samuti arvamisel, et Flutiformi kortikosteroidi toime ei ole väiksem kui GSK flutikasoonpropionaadi ühe toimeainega dosaatorinhalaatoril ja et formoteroolfumaraat ei varja väiksemat kortikosteroidi toimet märgatavalt. Flutiformis sisalduva flutikasoonpropionaadi väidetav väiksem süsteemne bioaadavus võrreldes GSK flutikasoonpropionaadi ühe toimeainega dosaatorinhalaatoriga ei tähenda väiksemat kliinilist toimet. Kliinilised tulemused näitavad, et Flutiformis sisalduva flutikasoonpropionaadi kliiniline toime ei ole nõrgem kui GSK ühe toimeainega dosaatorinhalaatori flutikasoonpropionaadi kliiniline toime.

Astma leevendamine ja ägenemised

Astmahoogude leevendamine on üks kahest peamisest astma ravieesmärgist (teine on ägenemisohu vähendamine). See on mitmemõõtmeline kontseptsioon, mis hõlmab sümptomeid, öiseid ärkamisi, kiiretoimeliste ravimite kasutamist, kopsufunktsiooni ja füüsilise aktiivsuse piiranguid. Mitmeid näitajaid, mis peegeldavad astma kontrolli erinevaid tahke, moduleerivad just pikatoimelised β -agonistid.

Taotleja esitatud andmed näitasid, et astma on Flutiformiga paremini kontrollitud kui ühte toimeainet flutikasoonpropionaati sisaldava dosaatorinhalaatoriga ja et astma kontroll Flutiformiga on sarnane kumbagi toimeainet sisaldava dosaatorinhalaatoriga (flutikasoonpropionaat või formoteroolfumaraat koos manustatuna) tehtava raviga. Katseuuringute kestuse osas (8–12 nädalat) toetavad kirjandusandmed seisukohta, et ravi toime astmaravi muutujatele on maksimaalne 3 kuu jooksul ja seejärel püsiv. Seetõttu väitis taotleja, et katseuuringutest saadud astma kontrolli tulemused võib loogiliselt ekstrapoleerida pikemale ajavahemikule.

Inimravimite komitee esitatud küsimuses anti mõista, et Flutiformi flutikasoonpropionaadi komponendi 67% suhtelist bioaadavust võrreldes GSK flutikasoonpropionaadi ühe toimeainega dosaatorinhalaatoriga võib tõlgendada kui inhaleeritud kortikosteroidi väiksemat toimet, mida on sobivam hinnata 6–12-kuulises ägenemise uuringus. See hüpotees tekitas omakorda kahtlusi, kas taotleja uuring ei olnud liiga lühike (8–12-nädalat). Lisaks pakuti välja, et tõsine ägenemine on kõige olulisem ägenemise muutuja.

Siiski ei leidnud taotleja kirjandusest nimetatud seisukohta toetavaid tõendeid. Uuringud, milles võrreldi flutikasoonpropionaadi kahekordset annust, ei näidanud annusest sõltuvat ägenemist. Need andmed pärinesid muu hulgas kahest avaldatud uuringust, kuhu olid spetsiaalselt kaasatud hiljutise ägenemisega patsiendid ja mis kestsid 6–12 kuud (Ind 2003; Verona 2003). Need tulemused ei näita, et tagasihoidlik erinevus inhaleeritava kortikosteroidi manustamises toob kaasa ägenemisohu.

Seoses väitega, et tõsine ägenemine on optimaalne muutuja, mille abil uurida võimalikke erinevusi inhaleeritava kortikosteroidi toimes, märkis taotleja, et kirjandus ei toeta seda seisukohta. Samuti ei toeta kirjandus arusaama, et taotleja kliinilistes uuringutes täheldatud ägenemised ei ole piisavad. Juhtiv rahvusvaheline hingamisteede ekspertrühm (ATS/ERS) tegi hiljuti ettepaneku ühtlustada kliiniliselt oluliste ägenemiste määramisel tulevaste uuringute tarbeks. Taotleja uuringutes täheldatud ägenemised on kooskõlas ATS/ERS-i kirjeldatuga (kuigi esinevad erinevused terminoloogias).

Mis puudutab taotleja uuringutest saadud andmeid, siis oli lisaravi võrdluse puhul mis tahes ägenemise tõenäosus flutikasoonpropionaadi rühmas 33% suurem kui Flutiformiga ravitud patsientidel ($p=0,019$) ning aastane ägenemiste määr oli flutikasoonpropionaadi rühmas 49% suurem kui Flutiformiga ravitud patsientidel ($p=0,004$). Need andmed pärinevad viiest 8–12-nädalasest katseuuringust ja näitavad Flutiformi kaitsvat toimet ägenemiste vastu võrreldes flutikasoonpropionaadi monoterapiaga. Avaldatud

allikate kohaselt võivad ravierinevused halvemal juhul jääda püsima ja paremal juhul paraneda pikemas perspektiivis Flutiformi kasuks.

Ülemineku katseuuringus (FLT3503) oli ägenemistega patsientide osakaal Flutiformiga ning flutikasoonpropionaadi ja formoteroolfumaraadiga ravitud patsientidel sarnane (vastavalt 36,4% ja 35,3%). Sellest uuringust ei ilmnenu selget vahet, sest ka flutikasoonpropionaadi monoterapiaga ravitud patsientidel oli ägenemiste osakaal sarnane (37,4%). Siiski näitas aastaste ägenemiste analüüs erinevust inhaleeritava kortikosteroidi – pikatoimelise β_2 -agonisti (ICS-LABA) suure annuse (Flutiform 500 μ g/20 μ g ja flutikasoonpropionaat 500 μ g + formoteroolfumaraat 24 μ g) ning inhaleeritava kortikosteroidi – pikatoimelise β_2 -agonisti väikese annuse (flutikasoonpropionaat 100 μ g/10 μ g) ja 500 μ g flutikasoonpropionaadi monoterapiat ravitoimes. Aastaste ägenemiste määr oli 0,98 (s.t väga lähedal 1-le) Flutiformi 500 μ g/20 μ g vs. 500 μ g flutikasoonpropionaadi ja 24 μ g formoteroolfumaraadi kombinatsiooni võrdluses ja viitas seetõttu samaväärsusele, kuigi see näitaja ei olnud statistiliselt lõplik. Ägenemiste andmeid toetasid ka öised sümptomid ja ravikatkestused efektiivsusandmete puudumise tõttu. Need näitajad põhinesid silmnähtaval inhaleeritaval kortikosteroidil ja/või olid inhaleeritava kortikosteroidi annuse suhtes tundlikud ning pakkusid ranget statistilist tõendusmaterjali, et Flutiformi inhaleeritava kortikosteroidi toime ei ole nõrgem kui flutikasoonpropionaadi ja formoteroolfumaraadi kombinatsiooni oma. Selles uuringus ei osutanud ka manustamiseelse FEV1 andmed, mis olid taas inhaleeritava kortikosteroidi vahendatud, et Flutiformi inhaleeritava kortikosteroidi toime oleks nõrgem kui flutikasoonpropionaadi ja formoteroolfumaraadi kombinatsiooni toime.

Ülemineku näidustusel nõustus inimravimite komitee taotleja mõttekäiguga ja leidis, et Flutiformi kliiniline toime seoses astma kontrolli ja ägenemisohuga on võrreldav/sarnane koos manustatud GSK flutikasoonpropionaadi ja Novartise formoteroolfumaraadi kliinilise toimega.

Sekundaarsete tulemusnäitajate muutuste ulatus aitab mõõta täheldatud toime kliinilist olulisust kopsufunktsioonile ja ägenemismääradele. See toime on kliiniliselt oluline paljude näitajate lõikes, nagu ravi katkestamine efektiivsuse puudumise tõttu, sümptomiteta päevad ja ööd ning kiiretoimeliste ravimite hulk. Neid tulemusi tuleb analüüsida koos tulemustega, mis näitavad, et Flutiformi kliiniline toime on võrreldav koos manustatud GSK flutikasoonpropionaadi ja Novartise formoteroolfumaraadi kliinilise toimega. See toetab veelgi Flutiformi täheldatud toime kliinilist olulisust.

Seoses lisaravi näidustusega nõustus inimravimite komitee taotleja mõttekäiguga ja leidis, et Flutiformi kliiniline toime seoses astma kontrolliga on suurem kui eraldi manustatud GSK flutikasoonpropionaadi kliiniline toime. Ägenemiste andmed näitavad Flutiformi suuremat kaitsvat toimet võrreldes eraldi manustatud GSK flutikasoonpropionaadiga: patsientidel, kellele manustati GSK flutikasoonpropionaati, oli ägenemise tõenäosus 33% ja aastane ägenemiste määr 49% kõrgem kui patsientidel, kellele manustati Flutiformi (vastavalt $p=0,019$ ja $p=0,004$).

FEV₁ andmete prognoosiväärtus

Et vastata kahtlustele taotleja kliiniliste uuringute kestuse osas ning täiendada ägenemiste ja teisi kliinilisi andmeid, vaatas taotleja üle FEV1-andmed ja nende prognoosiväärtuse.

Oma hiljutises astma kontrolli ja ägenemiste konsensus avalduses määratles ATS/ERS manustamiseelse FEV1 kui astmauuringute olulise näitaja ja tulevase ägenemisohu prognoosija. See soovitus põhines mitmel avaldatud uuringul, mis näitasid manustamiseelse ja juhusliku/manustamisjärgse FEV1 prognoosiväärtust nii keskpikas kui ka pikas perspektiivis. Taotleja enda lühi- ja pikaajalised uuringud näitasid samasugust seost FEV1 ning tulevase ägenemisohu vahel.

Lisaks eelnevale on mitmes avaldatud uuringus täheldatud, et FEV1 on maksimaalne umbes 8–12-nädalase inhaleeritaval kortikosteroidil põhineva ravi järel ja pärast seda stabiilne. Samasugune areng ilmnes taotleja enda pikaajalisest uuringust.

Taotleja kliiniliste uuringute andmetest ilmnes, et lisaravi näidustusel olid nii manustamiseelsed kui ka manustamisjärgsed FEV1 toimed pärast 8–12-nädalast ravi Flutiformiga oluliselt suuremad kui flutikasoonpropionaadiga; ülemineku näidustusel olid nii manustamiseelsed kui ka manustamisjärgsed FEV1 toimed arvuliselt Flutiformi kasuks võrreldes flutikasoonpropionaadi ja formoteroolfumaraadi kombinatsiooniga (nii protokollijärgse kui ka ravikavatsusega populatsiooni võrdluses).

Kokkuvõtteks leiab inimravimite komitee, et FEV1 pikaajalist prognoosiväärtust, FEV1 statistilist olemust 8–12-nädalase ravi järel ja viies katseuuringus täheldatud FEV1 arengut arvestades ei ole põhjust eeldada, et pikaajaline ägenemisoht Flutiformiga ületab flutikasoonpropionaadi monoteraapia oma (lisaravi näidustus) või flutikasoonpropionaadi ja formoteroolfumaraadi kombinatsiooni oma (ülemineku näidustus). Need võimaliku ägenemisohu kaudsel hindamisel põhinevad järeldused on vastavuses tulemustega, mis on saadud ägenemismäära otsesel hindamisel kliinilistes uuringutes.

Inimravimite komitee oli seisukohal, et 6–12-kuuline kliiniline uuring astma kontrolli taseme ja ägenemismäära hindamiseks, et võrrelda Flutiformi flutikasoonpropionaadiga (eraldi või koos formoteroolfumaraadiga manustatuna), ei ole vajalik.

Positiivse arvamuse alused

Arvestades, et

- komitee arutas Ühendkuningriigi poolt nõukogu direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29(4) alusel algatatud esildismenetlust;
- komitee vaatas üle kõik taotleja esitatud andmed, mis käsitlesid võimalikku tõsist ohtu rahvatervisele, eriti pikaajalise astmaravi efektiivsust;
- komitee leidis, et esitatud uuringutega on üldine ohutus ja efektiivsus piisavalt tõestatud;
- seetõttu järeldas komitee, et Flutiformi kasulikkuse ja riski suhe on taotletavatel näidustustel soodne.

Inimravimite komitee soovitas anda müügiloa, mille korral ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja pakendi infoleht jäävad lõppversioonide kujule, milles lepiti kokku koordinatsioonirühma menetluse käigus ja mis on esitatud III lisas Flutiformi ja sarnaste nimetuste kohta (vt I lisa).