

II. melléklet

Tudományos következtetések, valamint a pozitív vélemény indoklása

Tudományos következtetések

A Flutiform és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összegzése

A Flutiform 50/5, 125/5 és 250/10 mikrogramm túlnyomásos inhalációs szuszpenzió két jól ismert hatóanyag, a flutikazon-propionát és formoterol-fumarát fix dózisú kombinációja. Az asztma kezelésére való, túlnyomásos inhalációs szuszpenzió formájában, háromféle erősségben kapható, és egy túlnyomásos, adagolós inhalátor (pMDI) segítségével adható be.

A flutikazon-propionát nagy, lokális gyulladáscsökkentő aktivitással rendelkező inhalációs glükokortikoszteroid, amelynél a szájon át alkalmazott kortikoszteroidokhoz képest alacsonyabb a nemkívánatos események előfordulási gyakorisága. A flutikazon-propionát igazoltan enyhíti az asztma tüneteit és exacerbációit és a hiperaktív légutakkal rendelkező betegeknél csökkenti a légutak hisztaminnal és metakolinnal szembeni reakciókészségét.

A formoterol-fumarát szelektív, hosszú hatású β_2 adrenerg agonista, amely a hörgők simaizmaiban lévő β_2 adrenerg receptorokra gyakorol kedvező hatást, és azok elernyedését és a hörgők kitágulását okozza. A formoterol-fumarátot szájon át történő inhalációval alkalmazzák reverzibilis légúti elzáródásos betegségben szenvedőknél. A formoterol szájon át történő inhalációját követően a hörgők kitágulása gyorsan, 1-3 percen belül kialakul, és egy dózis után a hörgőtágulat 12 órán át tart. A formoterol-fumarát különösen hasznos azoknál a reverzibilis, légúti elzáródásban szenvedő betegeknél, akik a gyulladáscsökkentőkkel, így inhalációs kortikoszteroidokkal való kezelés ellenére is tüneteket észlelnek.

A készítmények szájon át alkalmazott inhalációs termékek, és az inhalációs kortikoszteroid és a szelektív, hosszú hatású β_2 adrenerg agonista kombinációja már jól bevált az olyan asztmás felnőttek és gyermekek rendszeres kezelésére, akiknél egy ilyen kombináció alkalmazása szükséges. A két jól ismert hatóanyag, a flutikazon-propionát és a formoterol-fumarát fix dózisú kombinációjának speciális gyógyszerformája azonban új.

A javasolt indikáció az asztma rendszeres kezelése olyan esetekben, ahol kombinációs készítmény (egy inhalációs kortikoszteroid és egy hosszú hatású β_2 agonista) alkalmazása szükséges:

- az inhalációs kortikoszteroidokkal és a „szükség szerint” alkalmazott rövid hatású β_2 agonistával nem megfelelően kontrollált betegek számára. [„növelő” indikáció]

vagy

- egy inhalációs kortikoszteroiddal és egy hosszú hatású β_2 agonistával már megfelelően kontrollált betegek számára. [„átállító” indikáció]

A Flutiform klinikai fejlesztési programját úgy alakították ki, hogy a készítmény hatásosságát és biztonságosságát a megcélzott betegcsoportban értékelje.

A teljes program 18 elvégzett vizsgálatból állt, amelyben közel 5000 beteg vett részt. A Flutiform öt, III. fázisú pivotális vizsgálatában körülbelül 2500 beteg vett részt, a biztonságossági adatbázisban pedig több mint 1900, Flutiform-mal kezelt beteg szerepel.

A pivotális klinikai vizsgálatokat úgy tervezték meg, hogy a Flutiform hatásosságát és biztonságosságát a külön-külön adott egyes összetevőivel, valamint a külön inhalátorokból, de együttesen alkalmazott összetevőkkel hasonlítsák össze. A kiegészítő vizsgálatok a Flutiform hatásosságát és biztonságosságát más kombinációs terápiákkal hasonlították össze. A fejlesztési program a spacer-rel vagy anélkül alkalmazott Flutiform hatásosságát és biztonságosságát is értékelte, valamint vizsgálta a Flutiform hatásosságát és biztonságosságát az egyes érintett alcsoportokban.

A kifogást emelő tagállam állítása szerint sem farmakokinetikai vizsgálatokban, sem klinikai vizsgálatokban nem bizonyították, hogy ebben az új, fix dózisú kombinációban a flutikazon hasonlóan kontrollálja a gyulladást, mint a flutikazon monoterápia vagy a más, hosszú hatású β_2 agonistákkal való kombináció. Mindkét javasolt indikációban a korábban használt inhalációs kortikoszteroidot a Flutiform-ban lévő inhalációs kortikoszteroiddal helyettesítették, amelynél a bizonyítás még szükséges.

A farmakokinetikai és klinikai vizsgálatok eredményei alapján a kifogást emelő tagállam azt állította, hogy az egyenértékű biohasznosulás, illetve gyulladásra gyakorolt kontroll nem igazolt, mert:

- A benyújtott farmakokinetikai adatok alapján a flutikazon szisztémás expozíciója alacsonyabb volt (67%) a Flutiform inhalációja után, mint a külön pMDI eszközökből adagolt monokomponensű flutikazon és formoterol egyidejű inhalációját követően.

A klinikai vizsgálatok elrendezése nem volt megfelelő ahhoz, hogy a gyulladásra gyakorolt ekvivalens kontroll megállapítható legyen, mert a két inhalációs kortikoszteroid készítmény közötti potenciális különbség megállapításához az exacerbáció (különösen a súlyos exacerbáció) a javasolt paraméter. A potenciális különbség megállapításához hosszú időtartamú, pl. 6-12 hónapos vizsgálat szükséges. A benyújtott klinikai vizsgálatok egyike sem volt ilyen időtartamú.

A 29. cikk (4) bekezdés szerinti betérjesztés keretei között felkérték a kérelmezőt, hogy válaszoljon a következőkre: „A rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok fényében, amelyek szerint az ezen fix dózisú kombináció flutikazon-propionát komponensének szisztémás expozíciója alacsonyabb, aggályos, hogy az akár „helyettesítő”, akár „növelő” indikációban ezt a fix dózisú kombinációt kapó betegek az asztma hosszú távú kontrollja vonatkozásában esetleg nem ugyanolyan fokú hatásosságot tapasztalnak. A kérelmezőnek ezt az aggályt annak fényében kell tárgyalnia, hogy a klinikai vizsgálat viszonylag rövid időtartamú volt, valamint, hogy az ebben a fix dózisú kombinációban lévő formoterol-fumarát összetevő a tünetek enyhítése és a hörgőtágító hatása által elfedhette az asztma kontroll csökkenését.”

Farmakokinetikai (PK) adatok

Az aggályokat felvető PK vizsgálatot (FLT1501 vizsgálat) a Flutiform és a forgalomban lévő monokomponensű pMDI-k biztonságosságának összehasonlító értékelése céljából végezték. Ebben a párhuzamos csoportos vizsgálatban az egyes karokon körülbelül 20-20 alany kapott Flutiform 500/200 (flutikazon-propionát 500 μ g és formoterol-fumarát 20 μ g) készítményt vagy GSK flutikazon-propionát 500 μ g pMDI + Novartis formoterol-fumarát 24 μ g pMDI készítményeket. A flutikazon-propionát relatív biohasznosulása a dinamikus egyensúlyi állapot elérésekor 67% volt a Flutiform alkalmazása után a GSK flutikazon-propionát pMDI készítménnyel összehasonlítva.

Az FLT1501 vizsgálat PK adatait az FLT3503 vizsgálatból származó, megfelelő farmakodinámiás (PD) adatokkal hasonlították össze. Ezeket a PK és PD vizsgálatokat ugyanolyan erősségű/dózisú Flutiform, GSK flutikazon-propionát pMDI és Novartis formoterol-fumarát pMDI készítményekkel végezték, és mindkét vizsgálatban az összes készítményt ugyanolyan spacer segítségével alkalmazták, így a PK és PD adatok valóban összehasonlíthatóak voltak. Az összehasonlítás azt mutatta, hogy a flutikazon-propionát alacsonyabb relatív biohasznosulása ellenére az adag alkalmazását megelőzően mért FEV1 értékre gyakorolt hatás (amelyet az FLT3503 vizsgálatban bizonyíthatóan csak a flutikazon-propionát mediált) számszerűen magasabb volt a Flutiform 500 μ g/20 μ g készítménnyel, mint a GSK flutikazon-propionát 500 μ g készítménnyel (akár önmagában, akár Novartis formoterol-fumarát 24 μ g készítménnyel kombinációban alkalmazva). A PD vizsgálatban egy másik, alacsonyabb dózisú Flutiform (100 μ g/10 μ g) alkalmazása ugyancsak tanulságos volt. Az alacsony dózisú Flutiform-nak (100 μ g/10 μ g) az adag alkalmazását megelőzően mért FEV1 értékre gyakorolt hatásai hasonlóak voltak, mint a nagy dózisú GSK flutikazon-propionát 500 μ g hatásai (önmagában vagy Novartis formoterol-fumarát 24 μ g készítménnyel kombinációban alkalmazva).

Az irodalmi adatok azt jelzik, hogy még ha a PK adatok pontosan tükrözik is a Flutiform és a GSK flutikazon-propionát pMDI esetén a gyógyszer tüdőben való lerakódását, ezek a különbségek klinikailag nem jelentősek. Ezen kívül, a Flutiform-ra vonatkozó PK és PD adatok eltérése arra utal, hogy a PK adatok nem pontosan tükrözik gyógyszer tüdőben való depozícióját, és a klinikai hatásnak nem valós pótvégpontjai. A kérelmező benyújtott néhány indoklást, amelyek esetlegesen magyarázhatják az ilyen eltérést: ez lehet a szájon át alkalmazott inhalációs készítmény pulmonális PK értékei és a standard PK alapelvek közötti eltérés függvénye, azaz a hagyományos PK vizsgálatról (pl. tablettáktól) eltérően a szájon át alkalmazott inhalációs készítmények koncentrációja a vérben a hatásosság „esemény utáni” (nem pedig „esemény előtti”) mutatója, és a standard PK elemzés nem szükségszerűen határozza meg a gyógyszer tüdőben, azaz a hatás helyén való tartózkodását.

A CHMP megjegyezte, hogy a Flutiform és a GSK flutikazon-propionát között az FLT1501 vizsgálatban megfigyelt nagyságrendi különbség (67%-os relatív biohasznosulás) az egyes betegekénél (inhalációnként), ugyanazon termék különböző gyártási tételei között és az ugyanazon hatóanyagok vagy ugyanazokat a hatóanyagokat tartalmazó különböző inhalátorok között megfigyelt variancia-tartományon belül esik, és nincsenek káros klinikai következményei, ezért klinikai szempontból valószínűleg irrelevánsak. Emellett, ezen PK adatok és az FLT3503 vizsgálat PD adatainak összehasonlítása azt mutatja, hogy a flutikazon-propionát ezen új, fix dózisú kombinációban tapasztalt alacsonyabb relatív biohasznosulása ellenére, az adag alkalmazását megelőzően mért FEV1 értékre gyakorolt hatás (amelyet az FLT3503 vizsgálatban bizonyíthatóan csak a flutikazon-propionát mediált) számszerűen nagyobb volt a Flutiform 500 µg/20 µg készítménnyel, mint a GSK flutikazon-propionát 500 µg készítménnyel (akár önmagában, akár Novartis formoterol-fumarát 24 µg készítménnyel kombinációban alkalmazva). Az FLT3503 vizsgálatban egy alacsonyabb dózisú Flutiform készítmény összehasonlító értékelését is elvégezték, és az ennek az alacsonyabb dózisú Flutiform (100 µg/10 µg) adagnak az alkalmazását megelőzően mért FEV1 értékre gyakorolt hatásai hasonlóak voltak, mint a nagy dózisú GSK flutikazon-propionát 500 µg hatásai (önmagában vagy Novartis formoterol-fumarát 24 µg készítménnyel kombinációban alkalmazva). A CHMP azon a véleményen volt, hogy ezek az eredmények arra utalnak, hogy az FLT1501 vizsgálatból származó PK adatok nem tükrözik pontosan a gyógyszer pulmonális depozícióját, és ezért ebben a vizsgálatban a klinikai hatásnak nem valós pótvégpontjai.

Emellett a CHMP megjegyezte, hogy ennél a fejlesztésnél, amelyet a 2001/83/EK irányelv, 10b. cikke szerinti fix kombináció irányuló kérelem alapján nyújtottak be, nem követelmény az, hogy referencia készítménnyel való farmakokinetikai vagy terápiás ekvivalenciát igazoljanak. A megadott cikk *kizárólag a kombinációra vonatkozó összes adminisztratív és minőségi, nem klinikai és klinikai adat* benyújtását írja elő. Ennek a két, jól ismert hatóanyagnak, a flutikazon-propionátnak és a formoterol-fumarátnak a speciális kombinációja az új, ezért az ekvivalenciát/terápiás ekvivalenciát nem kell bizonyítani.

A kortikoszteroid klinikai hatáscsökkenésének β_2 agonista általi elfedése

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelemmel benyújtott öt pivotális vizsgálat közül három elrendezése volt megfelelő annak szigorú és belsőleg validált vizsgálatára, hogy a hosszú hatású β_2 agonista formoterol-fumarát „elfedi”-e a Flutiform-nak az adag alkalmazását megelőzően mért FEV1 értékre gyakorolt, csökkent kortikoszteroid hatásokat. Ez a végpont (azaz a FEV1 változása a kiindulási, az adag alkalmazása előtti értékhez képest) volt a kortikoszteroid hatás értékelésére szolgáló, a priori meghatározott elsődleges végpont.

A kérelmező állítása szerint a kiválasztott végpont megfelel a Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for Treatment of Asthma - CPMP/EWP/2922/01) előírásainak. A CHMP OIP irányelve (CPMP/EWP/4151/00 1. mód.) alapján az inhalációs kortikoszteroid hatás mérésére elfogadott, megfelelő végpont, és az American Thoracic Society és a European Respiratory Society (ATS/ERS) közös szakértői bizottsága által támogatott alapvető végpont az asztmával kapcsolatos vizsgálatokban.

A három specifikus vizsgálatban az adag alkalmazását megelőzően mért FEV1 adatok értékelése azt igazolta, hogy a három vizsgálat közül kettőben a formoterol-fumarát nem volt hatással az adag alkalmazását megelőzően mért FEV1 értékre, míg a harmadik vizsgálatban megfigyelték a formoterol reziduális hatását az adag alkalmazását megelőzően mért FEV1 értékre, de ez nem volt elegendő ahhoz, hogy megmagyarázza a Flutiform és a flutikazon-propionát pMDI kezeléseknek az adag alkalmazását megelőzően mért FEV1 értékre gyakorolt terápiás hatásai közötti különbség nagyságát.

A CHMP támogatta a III. fázisú klinikai fejlesztési program keretében elvégzett klinikai vizsgálatok elrendezését, valamint azt, hogy a kortikoszteroid hatás tekintetében elsődleges hatásossági végpontként az adag alkalmazását megelőzően mért FEV1 értéket használják. A bizottság osztotta azt a véleményt is, hogy a Flutiform-mal megfigyelt kortikoszteroid hatások nem voltak gyengébbek, mint a GSK flutikazon-propionát pMDI esetében, és a formoterol-fumarát észrevehető módon nem „fed el” semmilyen kortikoszteroid hatáscsökkenést. Úgy tűnik, a Flutiform készítményben lévő flutikazonnak a GSK flutikazon-propionát pMDI készítményhez viszonyított, nyilvánvalóan alacsonyabb szisztémás biohasznosulása nem eredményez gyengébb klinikai hatást. A klinikai eredmények arra utalnak, hogy a Flutiform készítményben lévő flutikazon-propionát a klinikai hatások tekintetében nem rosszabb, mint a GSK flutikazon-propionát.

Asztma kontroll és exacerbációk

Az asztma ellátása során az asztma kontroll a kezelés két fő célja közül az egyik (a másik az exacerbáció kockázatának csökkentése). Ez egy többdimenziós fogalom, amely magában foglalja a tüneteket, az éjszakai felébredéseket, a mentőgyógyszer használatát, a légzésfunkciót és az aktivitás korlátozottságát. A hosszú hatású β -agonisták az asztma kontroll ezen különböző aspektusait tükröző több végpontra is hatással vannak.

A kérelmező által benyújtott adatok azt igazolták, hogy a Flutiform-mal biztosított asztma kontroll jobb, mint az önmagában alkalmazott flutikazon-propionát pMDI készítménnyel elért asztma kontroll, és hasonló a flutikazon-propionát pMDI + formoterol-fumarát pMDI készítményekkel elért asztma kontrollhoz. A pivotális vizsgálatok időtartamát figyelembe véve (8-12 hét), az irodalmi adatok megerősíti azt az álláspontot mely szerint a kezelés 3 hónapon belül éri el az asztma kontroll különböző változóira kifejtett maximális hatását, és ezt követően ez a hatás megmarad. Erre vonatkozóan a kérelmező azt állította, hogy pivotális vizsgálatokból származó asztma kontroll eredmények logikusan extrapolálhatók hosszabb távra.

A CHMP által feltett kérdésben szerepelt az, hogy a Flutiform flutikazon-propionát komponensének a GSK flutikazon-propionát pMDI készítményhez viszonyított 67%-os relatív biohasznosulása gyengébb kortikoszteroid hatást jelenthet, és ez a hatásgyengülés a legjobban egy 6-12 hónapos exacerbációs vizsgálatban értékelhető. Ez a hipotézis vezetett el a kérelmező által elvégzett 8-12 hetes vizsgálatokkal kapcsolatos aggályokhoz. Emellett, a feltevések szerint a „súlyos” exacerbáció a leginkább megkülönböztető exacerbációs változó.

A kérelmező azonban nem talált olyan bizonyítékot a szakirodalomban, ami alátámasztaná ezt az álláspontot. Kétszeres adag flutikazon-propionát összehasonlító vizsgálataiban az exacerbációk tekintetében soha nem igazolódott dózis-hatás összefüggés. Ezen vizsgálatok között volt két olyan is, amelyekbe kifejezetten olyan betegeket toboroztak, akiknek közeli anamnézisében exacerbációk szerepeltek. Ezek a vizsgálatok 6-12 hónapos időtartamúak voltak (Ind 2003; Verona 2003). Ezek az eredmények nem utalnak arra, hogy a pulmonalis inhalációs kortikoszteroidok közötti mérsékelt eltérések különböző exacerbációs kockázatot fognak eredményezni.

Azzal a felvetéssel kapcsolatban, hogy a „súlyos” exacerbáció az optimális változó, amellyel vizsgálhatók az inhalációs kortikoszteroid hatás potenciális különbségei, a kérelmező azt jegyezte meg, hogy a

szakirodalom nem támasztja alá ezt az álláspontot. A szakirodalom arra vonatkozóan sem ad támpontot, hogy a kérelmező klinikai vizsgálataiban feljegyzett exacerbációk ne lehetnének megfelelők. A vezető nemzetközi tüdőgyógyászati szakértői csoport (ATS/ERS) a közelmúltban javasolta a klinikailag releváns exacerbációk standardizált definícióinak a jövőbeni vizsgálatokban történő alkalmazását. A kérelmező vizsgálataiban alkalmazott exacerbáció meghatározások megfelelnek az ATS/ERS által leírtakkal (bár bizonyos terminológiai különbségekkel).

A kérelmező vizsgálataiban rendelkezésre álló adatokat tekintve, a „növelő” összehasonlítás esetén a „bármilyen” exacerbáció esélye 33%-kal magasabb volt a flutikazon-propionáttal, mint a Flutiform-mal kezelt betegeknél ($p = 0,019$), az exacerbációk éves gyakorisága pedig 49%-kal volt magasabb a flutikazon-propionáttal, mint a Flutiform-mal kezelt betegeknél ($p = 0,004$). Ezek az adatok öt, 8-12 hetes pivotális vizsgálatból származnak, és azt igazolják, hogy a flutikazon-propionát monoterápiával összehasonlítva a Flutiform hatékonyabb védelmet nyújt az exacerbációkkal szemben. A publikált források szerint ezek a kezeléssel kapcsolatos különbségek hosszú távon a legrosszabb esetben állandóak maradnának, a legjobb esetben pedig a javulnának a Flutiform javára.

Az „átállító” indikáció vonatkozásában azoknak a betegeknek az aránya, akik a pivotális „átállító” vizsgálatban (FLT3503 vizsgálat) exacerbációkat észleltek, hasonló volt a Flutiform és a flutikazon-propionát + formoterol-fumarát kezelést kapó betegeknél (sorrendben 36,4% és 35,3%), bár ennek az elemzésnek a megkülönböztető képessége nem volt megfelelő, mert a flutikazon-propionát monoterápiában részesülő betegeknél az exacerbációkat észlelők aránya ugyancsak hasonló volt (37,4%). Ebben a vizsgálatban az éves szintre vetített exacerbáció gyakoriság elemzésével azonban sikerült különbséget tenni a nagy dózisú inhalációs kortikoszteroid - hosszú hatású β_2 agonista kezelések (Flutiform 500 μg /20 μg és flutikazon-propionát 500 μg + formoterol-fumarát 24 μg), a kis dózisú inhalációs kortikoszteroid - hosszú hatású β_2 agonista kezelés (flutikazon-propionát 100 μg /10 μg) és a flutikazon-propionát 500 μg monoterápia hatásai között. A 0,98-os, éves exacerbáció előfordulási arány - ami a Flutiform 500 μg /20 μg és a flutikazon-propionát 500 μg + formoterol-fumarát 24 μg összehasonlításánál nagyon közel áll az azonossághoz - ezért non-inferioritásra utalt, de statisztikailag nem volt döntő. Az exacerbációs adatokat azonban alátámasztják az éjszakai tünetek és a kezelés hatástalanság miatti megszakítására vonatkozó adatok. Ezeket a végpontokat bizonyítottan az inhalációs kortikoszteroid befolyásolja és/vagy azok igazoltan dózis-hatás összefüggést mutatnak az inhalációs kortikoszteroidokkal, és minden esetben statisztikailag bizonyított, hogy a Flutiform inhalációs kortikoszteroid hatása nem volt gyengébb, mint a flutikazon-propionát + formoterol-fumarát készítményeké. Ebben a vizsgálatban az adag alkalmazását megelőzően mért FEV1 érték ugyancsak bizonyítottan az inhalációs kortikoszteroid által mediált hatás volt, és nem igazolódott, hogy a Flutiform-mal észlelt inhalációs kortikoszteroid hatás gyengébb lenne, mint a flutikazon-propionát + formoterol-fumarát készítmények esetében.

Az „átállító” terápia vonatkozásában a CHMP elfogadta a kérelmező által benyújtott érvelést, és azon az állásponton volt, hogy a Flutiform klinikai hatásai az asztma kontroll és az exacerbáció kockázata tekintetében összevethető/hasonlók az egyidejűleg alkalmazott GSK flutikazon-propionát és Novartis formoterol-fumarát klinikai hatásaihoz.

A másodlagos végpontok esetében látott változások nagysága alapján számszerűsíthető a légzésfunkcióra és az exacerbációk előfordulási arányára gyakorolt hatások klinikai relevanciája. A hatás mértéke a végpontok széles tartományában, így a kezelés hatástalanság miatti megszakítása, a tünetmentes napok és éjszakák száma és a mentőgyógyszer mennyisége vonatkozásában, klinikailag jelentős. Ezeket a megfigyeléseket azokkal az eredményekkel együtt kell vizsgálni, amelyek azt mutatják, hogy a Flutiform klinikai hatásai összevethetőek az egyidejűleg alkalmazott GSK flutikazon-propionát és Novartis formoterol-fumarát klinikai hatásaival. Ez további megerősítést jelent arra vonatkozóan, hogy a Flutiform-mal megfigyelt hatások klinikailag relevánsak.

A „növelő” indikáció vonatkozásában a CHMP elfogadta a kérelmező által benyújtott érvelést, és azon az állásponton volt, hogy a Flutiform klinikai hatásai az asztma kontroll tekintetében jobbak, mint az önmagában alkalmazott GSK flutikazon-propionát klinikai hatásai. Az exacerbációkkal kapcsolatosan benyújtott adatok azt igazolták, hogy a Flutiform az önmagában alkalmazott GSK flutikazon-propionáthoz képest fokozottabb protektív hatást fejt ki - az exacerbáció előfordulásának esélye 33%-kal, az exacerbációk éves gyakorisága pedig 49% volt magasabb a GSK flutikazon-propionátot kapó betegeknél, mint a Flutiform-mal kezeltéknél, sorrendben $p = 0,019$ és $p = 0,004$.

A FEV₁ adatok prediktív értéke

A kérelmező klinikai vizsgálatainak időtartamával kapcsolatban felmerült aggályok további vizsgálata és az exacerbációs és egyéb klinikai adatok kiegészítése érdekében a kérelmező áttekintette a FEV₁ adatokat és azok prediktív értékét.

Az asztma kontrollal és az exacerbációkkal kapcsolatos, közelmúltban született konszenzus nyilatkozatban (Consensus Statement on Asthma Control and Exacerbations) az ATS/ERS az adag alkalmazását megelőzően mért FEV₁ értéket elsődrendű végpontként határozta meg az asztmával kapcsolatos vizsgálatokban, és megállapította, hogy ez a jövőbeni exacerbáció kockázata tekintetében prediktív értékű. Ez az ajánlás több publikált vizsgálat eredményei alapján született, amelyek igazolták az adag alkalmazását megelőzően mért, és a véletlenszerűen/az adag alkalmazása után mért FEV₁ érték közép és hosszú távú prediktív értékét. A kérelmező saját rövid és hosszú távú vizsgálatai ugyanilyen összefüggést igazoltak a FEV₁ érték és a jövőbeni exacerbáció kockázata között.

A fentiekben túl több publikált vizsgálatban is megfigyelték, hogy a FEV₁ érték az inhalációs kortikoszteroidot tartalmazó kezelés megkezdése után körülbelül 8-12 héttel éri el a maximumát, és azt követően stabil marad. Ismét csak hasonló sémát igazolt a kérelmező saját, hosszú távú vizsgálata.

A kérelmező klinikai vizsgálataiból származó adatokra rátérve: A „növelő” indikáció esetén a 8-12. héten az adag alkalmazását megelőzően mért, és az adag alkalmazása után mért FEV₁ érték egyaránt szignifikánsan magasabb volt a Flutiform, mint a flutikazon-propionát mellett. Az „átállító” indikáció esetén az adag alkalmazását megelőzően mért és az adag alkalmazása után mért FEV₁ érték egyaránt szemszerűen kedvezőbb volt a Flutiform esetén, mint a flutikazon-propionát + formoterol-fumarát készítményekkel (a protokoll szerinti és a kezelésbe bevont populációk összehasonlításakor is).

Következésképp, tekintettel arra, hogy a FEV₁ hosszú távon prediktív értékű, 8-12 hetes kezelés után állandó jellegű, valamint figyelembe véve az öt pivotális vizsgálatban a FEV₁ adatok megfigyelt sémáját, a CHMP úgy gondolja, hogy nincs olyan ok, ami alapján várható lenne, hogy hosszú távon a Flutiform kezelés mellett az exacerbáció kockázata meghaladná az önmagában alkalmazott flutikazon-propionát (a „növelő” indikáció) vagy flutikazon-propionát és formoterol-fumarát kombinációja (az „átállító” indikáció) mellett megfigyelt kockázatot. Ezek a jövőbeni exacerbáció kockázattal kapcsolatos indirekt értékelés alapján levont következtetések megfelelnek a klinikai vizsgálatok során közvetlenül megfigyelt exacerbáció gyakoriságoknak, és megerősítik azokat.

A CHMP azon a véleményen volt, hogy a Flutiform és az önmagában vagy formoterol-fumaráttal kombinációban alkalmazott flutikazon-propionát mellett megfigyelhető asztma kontroll szintjének további vizsgálatához és az exacerbáció arányok további értékeléséhez nem szükségesek 6-12 hónapos vizsgálatokból származó klinikai adatok.

A pozitív vélemény indoklása

Tekintettel arra, hogy:

- a bizottság mérlegelte az Egyesült Királyság által a 2001/83/EK Tanácsi irányelv 29(4). cikke értelmében benyújtott beterjesztésre vonatkozó értesítést,
- a bizottság megvizsgálta a kérelmező által, a potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázat kezelése érdekében benyújtott valamennyi adatot, különös tekintettel a hosszú távú asztma kontrollal összefüggő hatásosságra,
- a bizottság úgy vélte, hogy a benyújtott vizsgálatok megfelelően bizonyították az általános biztonságosságot és hatásosságot,
- ezért a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a Flutiform előny-kockázat profilja a kérelmezett indikációkban kedvező.

A CHMP javasolja a Flutiform és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyének megadását, melyekre vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a Koordinációs csoport eljárása során meghatározott végleges változat marad, a III. mellékletben foglaltaknak megfelelően.