

Anness II

Konkluzjonijet xjentifiċi u raġunijiet għal opinjoni pożittiva

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju globali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Flutiform u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Flutiform 50/5, 125/5 u 250/10 mikrogrammi sospensjoni ta' inalazzjoni taht pressjoni huwa tahlita ġdida f'doża fissa ta' żewġ sustanzi mediċinali attivi magħrufin sew, fluticasone propionate u formoterol fumarate. Huwa maħsub li jintuża għall-kontroll tal-ażżma, ifformulat bħala sospensjoni ta' inalazzjoni taht pressjoni fi tliet qawwiet, u jingħata permezz ta' inalatur taht pressjoni b'doża mkejla (pMDI).

Fluticasone propionate huwa glukokortosteroid li jittiehed man-nifs b'attività antinfjammatorja lokali għolja ħafna u b'incidenza aktar baxxa ta' effetti avversi minn dawg ikkawżati mill-kortikosteroid orali. Fluticasone propionate intwera li jnaqqas is-sintomi u l-aggravar tal-attakki tal-ażżma u jnaqqas ir-reattività tal-passaġġ tal-arja għall-istamina u l-metakolina f'pazjenti b'passaġġi tal-arja iperreattivi.

Formoterol fumarate huwa agonista adrenergiku β_2 selettiv li jaġixxi fit-tul u jeżerċita effett preferenzjali fuq riċetturi adrenerġiċi β_2 fuq il-muskoli lixxi tal-bronki sabiex jipproduċi rilassament u bronkodilatazzjoni. Formoterol fumarate jintuża billi jittiehed man-nifs mill-ħalq fil-ġestjoni ta' pazjenti b'ostruzzjoni reversibbli tal-passaġġi tal-arja. Wara t-tehid man-nifs mill-ħalq ta' formoterol il-bronkodilatazzjoni tibda malajr, fi żmien minuta sa tliet minuti, u l-bronkodilatazzjoni wara doża waħda ddum għal 12-il siegħa. Formoterol fumarate huwa partikolarment utli f'pazjenti b'ostruzzjoni reversibbli tal-passaġġi tal-arja li jkomplu jhossu sintomi minkejja l-kura b'sustanza antinfjammatorja bħal kortikosteroid li jittiehed man-nifs.

Il-prodotti huma prodotti li jittiehdu man-nifs mill-ħalq u l-kura kkombinata ta' glukokortosteroid li jittiehed man-nifs u agonista adrenergiku β_2 selettiv li jaġixxi fit-tul hija stabbilita sew għall-użu fil-kura regolari ta' adulti u tfal li jbatu bl-ażżma fejn l-użu ta' kombinazzjoni bħal din hija meqjusa xierqa. Madankollu, il-formulazzjoni speċifika ta' tahlita f'doża fissa ta' dawn iż-żewġ sustanzi attivi magħrufin sew, fluticasone propionate u formoterol fumarate, hija ġdida.

L-indikazzjoni mfittxija hija l-kura regolari tal-ażżma fejn huwa xieraq l-użu ta' prodott ikkombinat (kortikosteroid li jittiehed man-nifs u agonista β_2 b'azzjoni fit-tul):

- Għall-pazjenti mhux ikkontrollati adegwament b'kortikosteroid li jittiehdu man-nifs u agonista β_2 li jittiehed man-nifs 'kif meħtieġ' li jaġixxi għal żmien qasir. [Indikazzjoni ta' "Zieda"]

Jew

- Għall-pazjenti li diġà huma kkontrollati b'mod adegwat kemm b'kortikosteroid li jittiehed man-nifs kif ukoll b'agonista β_2 li jaġixxi fit-tul. [Indikazzjoni ta' "Tibdil"]

Il-programm ta' żvilupp kliniku għal Flutiform kien stabbilit għall-evalwazzjoni tal-effikaċja u s-sigurtà fil-popolazzjoni tal-pazjenti maħsuba.

Il-programm kollu kien jinkludi 18-il studju komplut u kien jinkludi kważi 5000 pazjent. Il-ħames studji ewlenin tal-Fażi III ta' Flutiform kienu jinkludu madwar 2500 pazjent u d-database tas-sigurtà tinkludi aktar minn 1900 pazjent ikkurat bi Flutiform.

L-istudji kliniċi ewlenin kienu mfassla sabiex iqabblu l-effikaċja u s-sigurtà ta' Flutiform mal-komponenti individwali tiegħu mogħtija b'mod separat u mal-komponenti individwali tiegħu mogħtija flimkien iżda li jittiehdu man-nifs minn go inalaturi separati. Studji ta' appoġġ qabblu l-effikaċja u s-sigurtà ta' Flutiform ma' kuri kkombinati oħrajn. Il-programm ta' żvilupp analizza wkoll l-effikaċja u s-sigurtà ta' Flutiform mogħti kemm b'apparat ta' spazjar kif ukoll mingħajru u investiga l-effikaċja u s-sigurtà ta' Flutiform fost gruppi sekondarji rilevanti.

L-Istat Membru li oġġezzjona ddikjara li l-prova ta' kontroll simili tal-infjammazzjoni bi fluticasone f'dan il-prodott ikkombinat ġdid f'doża fissa meta mqabbel ma' fluticasone bħala kura unika jew ikkombinata ma' agonisti β_2 li jaġixxi fit-tul oħrajn ma' gietx stabbilita la fi studji farmakokinetiċi u lanqas fi studji kliniċi. Fiz-żewġ indikazzjonijiet iddikjarati, il-kortikosteroidi li jittiehed man-nifs (ICS) użat qabel huwa sostitwit mill-kortikosteroidi li jittiehed man-nifs fi Flutiform li għalih tehtieg prova bħal din.

Skont ir-riżultati tal-istudji farmakokinetiċi u kliniċi, l-Istat Membru li oġġezzjona ddikjara li l-prova ta' bijodisponibbiltà ekwivalenti jew il-kontroll tal-infjammazzjoni m'hijiex stabbilita minhabba li:

- Fid-dejta farmakokinetika pprezentata l-espożizzjoni sistemika ta' fluticasone kienet aktar baxxa (67%) wara l-inalazzjoni ta' Flutiform milli wara l-inalazzjoni fl-istess waqt ta' fluticasone u formoterol minn pMDIs ta' prodott wiehed.

Id-disinni tal-istudji kliniċi ma kinux xierqa sabiex jistabbilixxu kontroll ekwivalenti tal-infjammazzjoni minhabba li sabiex tinstab differenza potenzjali bejn żewġ prodotti ICS, l-aggravar (b'mod partikolari l-aggravar serju) huwa l-parametru indikat. Sabiex tinstab differenza potenzjali, hemm bżonn ta' studju fit-tul eż. sitta sa 12-il xahar. L-ebda waħda mill-provi kliniċi pprezentati ma kienet ta' dan it-tul ta' żmien.

Fil-qafas tar-riferiment skont l-Artikolu 29(4), l-Applikant intalab iwieġeb għal dan li ġej: *“Fid-dawl tad-dejta farmakokinetika disponibbli li turi espożizzjoni sistemika aktar baxxa tal-komponent fluticasone propionate f'dan il-prodott ikkombinat f'doża fissa, hemm thassib li l-pazjenti li jingħataw din it-taħlita f'doża fissa, kemm għall-indikazzjoni ta' 'tibdil' kif ukoll għall-indikazzjoni ta' 'żieda', jistgħu ma jkollhomx l-istess livell ta' effikaċja f'dak li jirrigwarda l-kontroll tal-ażżma fit-tul. L-Applikant għandu jiddiskuti dan it-thassib fid-dawl taż-żmien relattivament qasir tal-istudju kliniku u l-fatt li l-komponent ta' formoterol fumarate f'din it-taħlita f'doża fissa seta' heba nuqqas ta' kontroll bil-kontroll tas-sintomi u bronkodilatazzjoni.”*

Dejta farmakokinetika (PK)

L-istudju PK (Studju FLT1501) li holoq it-thassib sar sabiex tkun evalwata s-sigurtà komparattiva ta' Flutiform meta mqabbel mal-pMDIs ta' prodott wiehed fis-suq. Madwar 20 suġġett f'kull ferġha ta' dan l-istudju ta' grupp parallel ingħataw Flutiform 500/20 (fluticasone propionate 500µg u formoterol fumarate 20µg) jew GSK fluticasone propionate 500µg pMDI + Novartis formoterol fumarate 24µg pMDI. Il-bijodisponibbiltà relattiva ta' fluticasone propionate fi stat stabbli kienet 67% wara l-ghoti ta' Flutiform meta mqabbel ma' GSK fluticasone propionate pMDI.

Id-dejta PK fl-Istudju FLT1501 tqabblet ma' sett ta' dejta farmakodinamika (PD) korrispondenti mill-Istudju FLT3503. Dawn iż-żewġ studji PK u PD kienu jinkludu l-istess qawwiet/dożi ta' Flutiform, GSK fluticasone propionate pMDI u Novartis formoterol fumarate pMDI, u l-prodotti kollha fiz-żewġ studji ngħataw permezz tal-istess apparat ta' spazjar, biex b'hekk seta' jsir tqabbil validu tad-dejta PK u PD. Dan it-tqabbil wera li minkejja bijodisponibbiltà relattiva aktar baxxa ta' fluticasone propionate, l-effett fuq l-FEV1 ta' qabel id-doża (li biċ-ċar kien medjat minn fluticasone propionate waħdu fl-Istudju FLT3503) kien numerikament akbar bi Flutiform 500µg/20µg milli b'GSK fluticasone propionate 500µg (kemm waħdu kif ukoll flimkien ma' Novartis formoterol fumarate 24µg). L-inkluzjoni ta' doża oħra, aktar baxxa ta' Flutiform (100µg/10µg) fl-istudju PD kienet ukoll istruttiva. L-effetti bid-doża baxxa ta' Flutiform (100µg/10µg) fuq l-FEV1 ta' qabel id-doża kienu simili għal dawk tad-doża għolja ta' GSK fluticasone propionate 500µg (kemm waħdu kif ukoll flimkien ma' formoterol fumarate 24µg).

Id-dejta mir-riċensjoni tindika li anki kieku d-dejta PK tirrifletti b'mod preċiż depożizzjoni komparattiva tal-medicina fil-pulmun għal Flutiform meta mqabbel ma' GSK fluticasone propionate pMDI, dawn id-differenzi m'humieux ta' rilevanza klinika. Barra minn hekk, id-diskrepanza bejn id-

dejta PK u dik PD għal Flutiform tissuggerixxi li d-dejta PK ma tirriflettix b'mod preċiż id-depożizzjoni komparattiva fil-pulmun u m'hijiex sostitut validu għall-effett kliniku. L-Applikant ippreżenta xi raġunijiet li jistgħu potenzjalment jispjegaw din id-diskrepanza: din tista' tkun funzjoni tad-devjazzjoni tal-PK pulmonari tal-prodott li jittiehed man-nifs oralment (OIP) mill-prinċipji standard tal-PK, jiġifieri għall-kuntrarju tal-analiżi konvenzjonali tal-PK (eż. għall-pilloli) il-konċentrazzjonijiet fid-demm tal-OIPs huma sostitut ta' "wara l-avveniment" (aktar milli "qabel l-avveniment") għaliex l-analiżi tal-effikaċja u l-PK standard mhux neċessarjament tiddefinixxi l-permanenza tal-medicina fis-sit pulmonari tal-azzjoni.

Is-CHMP innota li d-differenzi kbar osservati bejn Flutiform u GSK fluticasone propionate fl-Istudju FLT1501 (bijodisponibbiltà relattiva ta' 67%) huma fl-istess medda ta' varjazzjoni li giet osservata fil-pazjenti (bejn inalazzjoni u oħra), bejn lottijiet differenti tal-istess prodott u bejn inalaturi differenti li fihom l-istess sustanza jew aktar minn waħda mill-istess sustanza attiva u m'għandhomx konsegwenzi kliniċi avversi, u għaldaqstant aktarx li m'humiex klinikament rilevanti. Barra minn hekk, it-tqabbil ta' din id-dejta PK mad-dejta PD, Studju FLT3503, juri li minkejja l-bijodisponibbiltà relattiva aktar baxxa ta' fluticasone propionate f'dan il-prodott ġdid ikkombinat f'doża fissa l-effett fuq l-FEV1 ta' qabel id-doża (li biċ-ċar kien medjat minn fluticasone propionate waħdu fl-Istudju FLT3503) kien numerikament akbar bi Flutiform 500µg/20µg milli b'GSK fluticasone propionate 500µg (kemm waħdu kif ukoll flimkien ma' Novartis formoterol fumarate 24µg). L-Istudju FLT 3503 kien jinkludi wkoll tqabbil b'doża aktar baxxa ta' Flutiform u l-effetti li deheru b'din id-doża aktar baxxa ta' Flutiform (100µg/10µg) fuq l-FEV1 ta' qabel id-doża kienu simili għal dawk li deheru bid-doża għolja ta' GSK fluticasone propionate 500µg (mogħti kemm waħdu kif ukoll flimkien ma' formoterol fumarate 24µg). Is-CHMP kien tal-fehma li dawn is-sejbiet jissuggerixxu li d-dejta PK mill-istudju FLT1501 ma tirriflettix b'mod preċiż id-depożizzjoni fil-pulmun u għalhekk f'dan l-istudju m'hijiex sostitut validu għall-effikaċja klinika ta' Flutiform.

Barra minn hekk, is-CHMP innota li l-htieġa li tintwera l-ekwivalenza farmakokinetika jew l-ekwivalenza terapewtika għal prodott ta' referenza m'hijiex rekwizit għal dan l-iżvilupp, li ġie ppreżentat skont l-applikazzjoni ta' kombinazzjoni fissa tal-Artikolu 10b tad-Direttiva 2001/83/KE – li tehtieġ *dejta klinika u mhux klinika amministrattiva shiħa u ta' kwalità shiħa fuq it-taħlita biss*; it-taħlita speċifika ta' dawn iż-żewġ sustanzi attivi magħrufin, fluticasone propionate u formoterol fumarate, hija ġdida, u għaldaqstant l-ekwivalenza/l-ekwivalenza terapewtika m'għandhiex għalfajn tkun ippruvata.

Il-habi ta' xi effetti kliniku iżgħar tal-kortikosteroidi mill-agonista β₂ li jaġixxi fit-tul

Mill-hames studji ewlenin sottomessi ma' din l-Aplikazzjoni għal Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq, tfasslu tliet studji b'mod li jiffaċilitaw eżami rigoruż u validat internament dwar jekk l-agonista β₂ li jaġixxi fit-tul formoterol fumarate "jaħbix" effetti mnaqqsa tal-kortikosteroidi ta' Flutiform fuq l-FEV1 ta' qabel id-doża. Dan il-punt aħħari (jiġifieri l-bidla fl-FEV1 mid-doża ta' qabel fil-linja bażi) intgħazel a priori bħala l-punt aħħari ewleni għall-evalwazzjoni tal-effett tal-kortikosteroidi.

L-Applikant iddikjara li l-għażla ta' dan il-punt aħħari hija konsistenti man-Nota ta' Gwida dwar l-Investigazzjoni Klinika ta' Prodotti Medċinali għall-Kura tal-Ażżma - CPMP/EWP/2922/01); huwa aċċettat bħala punt aħħari xieraq għall-kejl tal-effett tal-kortikosteroidi li jittiehed man-nifs skont il-Linja Gwida tas-CHMP dwar l-OIP (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1); u huwa rrakkomandat bħala punt aħħari essenzjali fl-istudji dwar l-ażżma minn kumitat kongunt ta' esperti tal-American Thoracic Society u tal-European Respiratory Society (ATS/ERS).

L-evalwazzjoni tad-dejta dwar l-FEV1 ta' qabel id-doża fit-tliet studji speċifikati uriet li fi tnejn minnhom formoterol fumarate m'għandu l-ebda effett fuq l-FEV1 ta' qabel id-doża filwaqt li fit-tielet studju kien hemm xi ftit effett residwu ta' formoterol fuq l-FEV1 ta' qabel id-doża iżda ma kienx

bizżejjed sabiex jispjega l-kobor tad-differenza tal-effett tal-kura bejn Flutiform u fluticasone propionate pMDI fuq l-FEV1 ta' qabel id-doża.

Is-CHMP appoġġja d-disinni tal-istudju kliniku fil-programm ta' żvilupp kliniku tal-Fażi III u l-użu tal-FEV1 ta' qabel id-doża bħala l-punt aħhari ewlieni għall-effikaċja fir-rigward tal-effett tal-kortikosteroidi. Il-Kumitat kien ukoll tal-fehma li l-effetti tal-kortikosteroidi li dehru bi Flutiform m'huma xejn inqas minn dawk li dehru bil-GSK fluticasone propionate pMDI u li formoterol fumarate ma "jahbix" b'mod sostanzjali xi effett iżgħar tal-kortikosteroidi. Id-disponibbiltà sistemika aktar baxxa apparenti ta' fluticasone propionate fi Flutiform meta mqabbel ma' GSK fluticasone propionate pMDI ma tidhirx li tohloq effett kliniku iżgħar. Is-sejbiet kliniċi jissuġġerixxu li fluticasone propionate fi Flutiform m'huwiex inferjuri għal GSK fluticasone propionate fir-rigward tal-effetti kliniċi.

Il-kontroll u l-aggravar tal-attakki tal-ażżma

Il-kontroll tal-ażżma huwa wiehed miż-żewġ għanijiet prinċipali tal-kura fil-ġestjoni tal-ażżma (l-iehor huwa t-tnaqqis tar-riskju ta' aggravar). Dan huwa kunċett multidimensjonali li jinkorpora s-sintomi, il-qawmien matul il-lejl, l-użu ta' mediċini ta' salvataġġ, il-funzjoni tal-pulmun u t-tnaqqis tal-attività. Diversi punti aħharin li jirriflettu dawn l-aspetti differenti tal-kontroll tal-ażżma huma modulati minn agonisti β li jaġixxu fit-tul.

Id-dejta ppreżentata mill-Applikant uriet li l-kontroll tal-ażżma bi Flutiform huwa aqwa minn dak bi fluticasone propionate pMDI wahdu u li l-kontroll tal-ażżma bi Flutiform huwa simili għal dak bi fluticasone propionate pMDI + formoterol fumarate pMDI. Rigward it-tul tal-istudji ewlenin (8-12-il ġimgħa), id-dejta tar-riċensjoni tappoġġja l-opinjoni li l-effetti tal-kura fuq il-varjabbli tal-kontroll tal-ażżma huma l-akbar fi żmien tliet xhur u jibqgħu hekk wara. Għaldaqstant l-applikant saħaq li r-riżultati tal-kontroll tal-ażżma mill-istudji ewlenin għandhom skont il-loġika jiġu estrapolati għal żmien itwal.

Il-mistoqsija li staqsa s-CHMP kienet timplika li l-bijodisponibbiltà relattiva ta' 67% tal-komponent ta' fluticasone propionate fi Flutiform meta mqabbel ma' GSK fluticasone propionate pMDI tista' tfisser effett inqas tal-kortikosteroidi li jittiehed man-nifs u li dan in-nuqqas fl-effett ikun evalwat l-aħjar fi studju ta' sitta sa 12-il xahar dwar l-aggravar. Din l-ipoteżi min-naħa tagħha wasslet għal thassib rigward it-tul tal-istudji ta' tmienja sa 12-il ġimgħa tal-Applikant. Barra minn hekk kien propost li l-aggravar "sever" huwa l-aktar varjabbli tal-aggravar diskriminatorju.

Madankollu, l-Applikant ma sab l-ebda evidenza li tappoġġja opinjoni bħal din fir-riċensjoni. Fi studji li qabblu doża doppja multipla ta' fluticasone propionate, ir-rispons għad-doża fl-attakki gravi qatt ma ntweraw. Dawn jinkludu żewġ studji ppubblikati li speċifikament użaw pazjenti b'passat ta' attakki gravi reċenti u li saru fuq sitta sa 12-il xahar (Ind 2003; Verona 2003). Dawn ir-riżultati ma jimplikawx li differenzi żgħir fit-twassil fil-pulmun tal-kortikosteroidi li jittiehed man-nifs jirriżultaw f'differenzi fir-riskju ta' aggravar.

Rigward is-suġġeriment li l-aggravar "sever" huwa l-aħjar varjabbli li bih wiehed jista' jeżamina l-possibbiltà ta' differenzi fl-effett tal-kortikosteroidi li jittiehed man-nifs, l-applikant ikkummenta li r-riċensjoni ma tappoġġjax din l-opinjoni. Lanqas ma toffri xi appoġġ għall-kunċett li l-attakki gravi li sehhew fl-istudji kliniċi tal-Applikant jistgħu ma jkunux adegwati. Il-grupp ewlieni ta' esperti globali dwar in-nifs (ATS/ERS) dan l-aħhar ippropona definizzjonijiet standardizzati ta' attakki gravi klinikament rilevanti għall-użu fi provi futuri. L-attakki gravi li sehhew fl-istudji tal-Applikant huma konsistenti ma' dawk deskritti mill-ATS/ERS (għalkemm jeżistu differenzi fit-terminoloġija).

Rigward id-dejta disponibbli fl-istudji tal-Applikant, fil-każ tat-tqabbil taż-"Żieda", il-probabbiltajiet ta' "kwalunkwe" attakk gravi kienu 33% oghla f'pazjenti kkurati bi fluticasone propionate milli f'pazjenti kkurati bi Flutiform ($p=0.019$) filwaqt li r-rata annwali ta' attakki gravi kienet 49% oghla fil-pazjenti kkurati bi fluticasone propionate milli f'pazjenti kkurati bi Flutiform ($p=0.004$). Din id-

dejta kienet igġenerata mill-hames studji ewlenin ta' tmienja sa 12-il ġimġha u turi l-benefiċċju protettiv ta' Flutiform kontra l-attakki gravi meta mqabbel ma' fluticasone propionate bħala monoterapija. Sorsi ppubblikati jindikaw li dawn id-differenzi fil-kura fl-aġar xenarju jibqgħu statiči u fl-aġar xenarju jistgħu fit-tul jitjiebu favur Flutiform.

Rigward l-indikazzjoni ta' "Tibdil", il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom attakki gravi fl-istudju ewlieni ta' "Tibdil" (Studju FLT3503) kien simili fil-pazjenti kkurati bi Flutiform u bi fluticasone propionate + formoterol fumarate (36.4% u 35.3%, rispettivament) għalkemm din l-analiżi ma kellhiex kapaċità diskriminatorja minhabba li l-proporzjon ta' pazjenti kkurati bi fluticasone propionate bħala monoterapija li kellhom attakki gravi kien simili (37.4%). Madankollu, analiżi tar-rati ta' attakki gravi annwali f'dan l-istudju setgħet turi d-differenza bejn l-effetti ta' doži għoljin ta' kuri ICS-LABA (kortikosteroidi li jittiehed man-nifs - agonista β_2 li jaġixxi fit-tul) (Flutiform 500 μ g/20 μ g u fluticasone propionate 500 μ g + formoterol fumarate 24 μ g) u l-kura b'ICS-LABA f'doži baxxi (fluticasone propionate 100 μ g/10 μ g) u fluticasone propionate 500 μ g bħala monoterapija. Proporzjon ta' rata ta' attakki gravi annwali ta' 0.98, jiġifieri qrib hafna ta' xulxin għat-tqabbil ta' Flutiform 500 μ g/20 μ g meta mqabbel ma' fluticasone propionate 500 μ g + formoterol fumarate 24 μ g għaldaqstant jindika n-nuqqas ta' inferjorità iżda ma kienx statistikament definittiv. Madankollu d-dejta dwar l-attakki gravi kienet appoġġjata mis-sintomi ta' bil-lejl u l-waqfien minhabba nuqqas ta' dejta dwar l-effikaċja. Dawn il-punti aħharin kienu biċ-ċar ikkawżati minn kortikosteroidi li jittiehed man-nifs u/jew reattivi għad-doża tal-kortikosteroidi li jittiehed man-nifs u kollha pprovdew evidenza statistika rigoruża li l-effetti tal-kortikosteroidi li jittiehed man-nifs ta' Flutiform ma kinux iżgħar minn dawk ta' fluticasone propionate + formoterol fumarate. Id-dejta dwar l-FEV₁ ta' qabel id-doża f'dan l-istudju li għal darb'ohra kienet biċ-ċar effett medjat mill-kortikosteroidi li jittiehed man-nifs ma pprovdiet l-ebda evidenza ta' effett iżgħar tal-kortikosteroidi li jittiehed man-nifs bi Flutiform minn dak li deher bi fluticasone propionate + formoterol fumarate.

Rigward il-kura ta' "Tibdil", is-CHMP aċċetta d-diskussjonijiet ipprezentati mill-Applikant u kien tal-fehma li l-effetti kliniċi ta' Flutiform fir-rigward tal-kontroll tal-ażżma u r-riskju ta' aggravar huma komparabbli ma'/simili għall-effetti kliniċi ta' GSK fluticasone propionate u Novartis formoterol fumarate mogħtija flimkien.

Il-kobor tal-bidliet li deher fuq firxa ta' punti aħharin sekondarji jgħin sabiex wiehed jikkwantifika r-rilevanza klinika tal-effetti li deher fuq il-funzjoni pulmonari u fuq ir-rata ta' aggravar. Fuq firxa wiesgħa ta' punti aħharin bħall-waqfien minhabba nuqqas ta' effikaċja, ġranet u ljieli mingħajr sintomi u l-ammont ta' mediċina ta' salvataġġ, id-daqs tal-effett li deher huwa klinikament rilevanti. Dawn is-sejbiet għandhom jitqiesu flimkien mar-risultati li juru li l-effetti kliniċi ta' Flutiform huma komparabbli mal-effetti kliniċi ta' GSK fluticasone propionate u Novartis formoterol fumarate mogħtija flimkien. Dan jipprovdiet aktar appoġġ għar-rilevanza klinika tal-effetti li deher bi Flutiform.

Rigward l-indikazzjoni taż-"Żieda", għal darb'ohra s-CHMP aċċetta d-diskussjonijiet ipprezentati mill-Applikant u kien tal-fehma li l-effetti kliniċi ta' Flutiform fir-rigward tal-kontroll tal-ażżma huma aqwa mill-effetti kliniċi ta' GSK fluticasone propionate mogħti waħdu. Id-dejta pprezentata rigward l-attakki gravi turi benefiċċju protettiv akbar ta' Flutiform meta mqabbel ma' GSK fluticasone propionate mogħti waħdu – il-probabbiltajiet li jsehh xi attakk gravi kienu 33% oghla u r-rata annwali ta' aggravar kienet 49% oghla f'pazjenti li ngħataw GSK fluticasone propionate milli f'pazjenti li ngħataw Flutiform, $p=0.019$ u $p=0.004$, rispettivament.

Valur ta' tbassir tad-dejta dwar l-FEV₁

Sabiex ikompli jindirizza t-tbassir imqajjem rigward it-tul tal-istudji kliniċi tal-Applikant u sabiex jissupplimenta d-dejta dwar l-aggravar u dejta klinika ohra, l-Applikant irrevoda d-dejta dwar l-FEV₁ u l-valur ta' tbassir tagħha.

Fid-Dikjarazzjoni ta' Kunsens reċenti tiegħu dwar il-Kontroll u l-Attakki Gravi tal-Azzma l-ATS/ERS identifika l-FEV1 ta' qabel id-doża bħala punt aħħari essenzjali fl-istudji tal-azzma u li jbassar ir-riskju ta' attakki gravi fil-futur. Din ir-rakkomandazzjoni saret fuq il-bażi ta' diversi studji ppubblikati li urew il-valur ta' tbassir tal-FEV1 ta' qabel id-doża u FEV1 fortuwitu/ta' wara d-doża kemm fuq żmien medju kif ukoll fit-tul. L-istudji fuq żmien qasir u fit-tul tal-Applikant inifissu urew l-istess assoċjazzjoni bejn l-FEV1 u r-riskju ta' attakki gravi fil-futur.

Minbarra dan ta' hawn fuq hemm l-osservazzjoni minn diversi studji ppubblikati li l-FEV1 huwa l-akbar wara kura bbażata fuq kortikosteroidi li jittiehed man-nifs ta' madwar tmienja sa 12-il ġimgħa u jibqa' stabbli minn hemm 'il quddiem. Għal darb'ohra fl-istudju fit-tul tal-Applikant innifissu kien hemm xejra simili.

Rigward id-dejta fl-istudji kliniċi tal-Applikant: Għall-indikazzjoni ta' "Żieda" l-effetti fuq l-FEV1 kemm ta' qabel id-doża kif ukoll dak ta' wara d-doża fit-tmienja sat-12-il ġimgħa kienu ferm akbar bi Flutiform milli bi fluticasone propionate; għall-indikazzjoni ta' "Tibdil" l-effetti fuq l-FEV1 kemm ta' qabel id-doża kif ukoll ta' wara d-doża numerikament jiffavorixxu lil Flutiform minflok fluticasone propionate + formoterol fumarate (kemm fit-tqabbil tal-popolazzjoni Skont il-Protokoll kif ukoll dik bl-Intenzjoni ta' Kura).

Għalhekk, minhabba l-valur ta' tbassir fit-tul tal-FEV1, minhabba n-natura statika tal-FEV1 wara kura ta' tmienja sa 12-il ġimgħa, u minhabba x-xejra tad-dejta dwar l-FEV1 osservata fil-hames studji ewlenin, is-CHMP jikkunsidra li m'hemm l-ebda raġuni għalfejn wiehed jantiċipa li r-riskju ta' aggravar fit-tul bi Flutiform jista' jkun akbar minn dak bi fluticasone propionate waħdu (l-indikazzjoni ta' "Żieda") jew fluticasone propionate flimkien ma' formoterol fumarate (l-indikazzjoni ta' "Tibdil"). Dawn il-konkluzjonijiet ibbażati fuq evalwazzjoni indiretta tar-riskju ta' aggravar futur huma konsistenti ma' u jappoġġjaw daww ibbażati fuq osservazzjoni diretta tar-rati ta' attakki gravi waqt l-istudji kliniċi.

Is-CHMP kien tal-fehma li dejta klinika ġenerata fuq sitta sa 12-il xahar sabiex jiġi ċċarat aktar il-livell ta' kontroll tal-azzma u sabiex ikunu evalwati aktar ir-rati ta' attakki gravi li deheru bi Flutiform meta mqabbel ma' fluticasone propionate mogħti flimkien ma' formoterol fumarate jew mogħti waħdu, m'hijiex meħtieġa.

Raġunijiet għal opinjoni pożittiva

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra n-notifika tar-riferiment mibdija mir-Renju Unit taħt l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva tal-Kunsill 2001/83/KE.
- Il-Kumitat irreveda d-dejta kollha disponibbli ppreżentata mill-Applikant sabiex jindirizza r-riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika, b'mod partikolari l-effikaċja fir-rigward tal-kontroll tal-azzma fit-tul.
- Il-Kumitat ikkunsidra li s-sigurtà u l-effikaċja globali ġew ippruvati biżżejjed mill-istudji ppreżentati.
- Għaldaqstant il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Flutiform fl-indikazzjonijiet applikati huwa favorevoli.

is-CHMP irrakkomanda l-ghoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li għaliha sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif jibqgħu skont il-verżjonijiet finali miksuba waqt il-proċedura tal-Grupp ta' Koordinazzjoni kif imsemmi fl-Anness III għal Flutiform u ismijiet assoċjati (ara Anness I).