

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor een positief advies

Wetenschappelijke conclusies

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Flutiform en verwante namen (zie bijlage I)

Flutiform 50/5, 125/5 en 250/10 microgram aerosol suspensie is een nieuwe vaste-dosiscombinatie van de twee bekende werkzame stoffen fluticasonpropionaat en formoterolfumaraat. Het middel is bestemd voor de beheersing van astma, is geformuleerd als aerosol suspensie in drie sterkten en wordt toegediend via een dosisaerosol (pMDI).

Fluticasonpropionaat is een inhalatieglucocortosteroïde met een hoge plaatselijke anti-inflammatoire werkzaamheid en een lagere incidentie van bijwerkingen dan orale corticosteroïden. Er is gebleken dat fluticasonpropionaat de symptomen en exacerbaties van astma doet afnemen en de reactiviteit van de luchtwegen op histamine en methacholine verlaagt bij patiënten met hyperreactieve luchtwegen.

Formoterolfumaraat is een selectieve langwerkende β_2 -adrenerge agonist met een preferentieel effect op β_2 -adrenerge receptoren op bronchiale gladde spieren waardoor deze ontspannen en bronchodilatatie optreedt. Formoterolfumaraat wordt toegediend via orale inhalatie bij de behandeling van patiënten met omkeerbare luchtwegverstopping. Na de orale inhalatie van formoterol treedt heel snel, binnen 1-3 minuten, bronchodilatatie op en deze houdt na een enkelvoudige dosis 12 uur aan. Formoterolfumaraat is vooral zinvol bij patiënten met omkeerbare luchtwegverstopping die ondanks behandeling met een anti-inflammatoire stof zoals een inhalatiecorticosteroïde last van symptomen blijven houden.

Het betreft oraal geïnhaleerde geneesmiddelen. De combinatiebehandeling van een inhalatieglucocorticoïde en een selectieve langwerkende β_2 -adrenerge agonist wordt veel toegepast bij de regelmatige behandeling van volwassenen en kinderen met astma bij wie het gebruik van een dergelijke combinatie zinvol wordt geacht. De specifieke formulering van een vaste-dosiscombinatie van deze twee bekende werkzame stoffen, fluticasonpropionaat en formoterolfumaraat, is echter nieuw.

De beoogde indicatie is de regelmatige behandeling van astma wanneer het gebruik van een combinatiemiddel (een inhalatiecorticosteroïde en een langwerkende β_2 -agonist) zinvol is:

- bij patiënten die onvoldoende stabiel zijn op inhalatiecorticosteroïden en een kortwerkende β_2 -agonist in inhalatievorm, gebruikt “indien nodig” [“step-up”-indicatie];

of

- bij patiënten die stabiel zijn op een inhalatiecorticosteroïde en een langwerkende β_2 -agonist [“switch”-indicatie].

Het klinische ontwikkelingsprogramma voor Flutiform werd opgezet om de werkzaamheid en veiligheid bij de beoogde patiëntenpopulatie te evalueren.

Het totale programma bestond uit 18 voltooid onderzoek waarbij bijna 5 000 patiënten betrokken waren. Bij de vijf fase III-hoofdonderzoeken met Flutiform waren ongeveer 2 500 patiënten betrokken en in de veiligheidsdatabank waren meer dan 1 900 patiënten opgenomen die met Flutiform werden behandeld.

De klinische hoofdonderzoeken waren erop gericht de werkzaamheid en veiligheid van Flutiform te vergelijken met de verschillende componenten van het middel bij gescheiden toediening en met de verschillende componenten bij gecombineerde toediening met verschillende inhalators. In ondersteunende onderzoeken werd de werkzaamheid en veiligheid van Flutiform vergeleken met andere combinatiebehandelingen. Tevens werd tijdens het ontwikkelingsprogramma de werkzaamheid en veiligheid van Flutiform bij toediening met of zonder “spacing device” beoordeeld en werd de werkzaamheid en veiligheid van Flutiform in relevante subgroepen onderzocht.

De bezwaar makende lidstaat stelde dat in farmacokinetische onderzoeken en klinische onderzoeken niet is aangetoond dat ontstekingen met fluticason met dit nieuwe vaste-dosiscombinatiemiddel in dezelfde mate onder controle worden gehouden als met fluticason als monotherapie of in combinatie met andere langwerkende β_2 -agonisten. Voor beide geclaimde indicaties wordt de eerder gebruikte inhalatiecorticosteroïde (ICS) in Flutiform vervangen door de inhalatiecorticosteroïde waarvoor het hierboven gestelde moet worden aangetoond.

Op basis van de resultaten van de farmacokinetische en klinische onderzoeken stelde de bezwaar makende lidstaat dat de equivalente biobeschikbaarheid of remming van ontstekingen niet is aangetoond omdat:

- de systemische blootstelling van fluticason volgens de overgelegde farmacokinetische gegevens lager was (67%) na inhalatie van Flutiform dan na gelijktijdige inhalatie van fluticason en formoterol uit pMDI's voor monoprodukten.

De opzet van de klinische onderzoeken was niet geschikt om de equivalente remming van ontstekingen aan te tonen omdat exacerbaties (vooral ernstige exacerbaties) de geïndiceerde parameter zijn om vast te stellen of er sprake is van een potentieel verschil tussen twee ICS-middelen. Om vast te stellen dat er sprake is van een potentieel verschil is een onderzoek met een lange looptijd, bijvoorbeeld 6-12 maanden, noodzakelijk. Geen van de overgelegde klinische onderzoeken had een dergelijke looptijd.

In het kader van de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4 werd de aanvrager verzocht op het hiernavolgende te reageren: *“In het licht van de beschikbare farmacokinetische gegevens waaruit een lagere systemische blootstelling van de fluticasonpropionaatcomponent van dit vaste-dosiscombinatiemiddel blijkt, heerste er bezorgdheid over het feit dat patiënten die deze vaste-dosiscombinatie kregen toegediend, ofwel voor de “substitutie”-indicatie dan wel voor de “step-up”-indicatie, mogelijk niet dezelfde mate van werkzaamheid ervaren bij langdurige astmacontrole. De aanvrager dient deze bezorgdheid te bespreken in het licht van de betrekkelijk korte looptijd van het klinische onderzoek en het feit dat de formoterolfumaraatcomponent in deze vaste-dosiscombinatie het verlies aan werkzaamheid bij de behandeling van de symptomen en bronchodilatatie mogelijk heeft gemaskeerd.”*

Farmacokinetische (PK) gegevens

Het PK-onderzoek (onderzoek FLT1501) dat tot bezorgdheid leidde, werd uitgevoerd om de veiligheid van Flutiform ten opzicht van de in de handel gebrachte pMDI's voor monoprodukten te evalueren. Ongeveer 20 personen in iedere arm van dit parallelle groepsonderzoek kregen Flutiform 500/20 (fluticasonpropionaat 500µg en formoterolfumaraat 20µg) of fluticasonpropionaat 500µg pMDI van GSK + formoterolfumaraat 24µg pMDI van Novartis toegediend. De relatieve bioverkrijgbaarheid van fluticasonpropionaat in stabiele toestand was na toediening van Flutiform 67% ten opzichte van fluticasonpropionaat pMDI van GSK.

De PK-gegevens in onderzoek FLT1501 werden vergeleken met een corresponderende farmacodynamische (PD) dataset afkomstig uit onderzoek FLT3503. Bij deze PK- en PD-onderzoeken werden dezelfde sterkten/doses van Flutiform, fluticasonpropionaat pMDI van GSK en formoterolfumaraat pMDI van Novartis toegediend en bij beide onderzoeken werden alle middelen toegediend met behulp van hetzelfde “spacing device”, zodat een valide vergelijking van PK- en PD-gegevens mogelijk was. Uit deze vergelijking bleek dat het effect op pre-dosis-FEV1 (dat in onderzoek FLT3503 aantoonbaar werd veroorzaakt door het gebruik van fluticasonpropionaat als monotherapie), ondanks een lagere relatieve biobeschikbaarheid van fluticasonpropionaat, bij Flutiform 500µg/20µg numeriek groter was dan bij fluticasonpropionaat 500µg van GSK (als monotherapie of in combinatie met formoterolfumaraat 24µg van Novartis). De toepassing van een tweede, lagere, dosis Flutiform (100µg/10µg) in het PD-onderzoek was ook verhelderend. Bij de lage dosering Flutiform (100µg/10µg) waren de effecten op pre-dosis-FEV1 vergelijkbaar met die van de hoge dosis fluticasonpropionaat 500µg van GSK (als monotherapie of in combinatie met formoterolfumaraat 24µg).

Uit de literatuur blijkt dat, zelfs wanneer de PK-gegevens een precieze weergave zijn van de comparatieve pulmonale depositie van Flutiform ten opzichte van die van fluticasonpropionaat pMDI van GSK, dergelijke verschillen niet van klinisch belang zijn. Verder duiden de verschillen tussen de PK- en de PD-gegevens voor Flutiform erop dat de PK-gegevens geen precieze weergave zijn van de comparatieve pulmonale depositie en geen valide surrogaat voor het klinische effect zijn. De aanvrager voerde enkele redenen aan als mogelijke verklaring voor dergelijke verschillen: het verschil kan een functie zijn van de afwijking van pulmonale PK-gegevens voor oraal geïnhaleerde middelen (OIP) ten opzichte van standaard PK-beginselen; anders dan bij conventionele PK-analyse (bijvoorbeeld voor tabletten) zijn concentraties OIP's in het bloed een “post-event” (in plaats van een “pre-event”) surrogaat voor de werkzaamheid en duidt de standaard PK-analyse niet per se op de aanwezigheid van het geneesmiddel op de pulmonale werkingsplaats.

Het CHMP wees erop dat de waargenomen verschillende waarden tussen Flutiform en fluticasonpropionaat van GSK in onderzoek FLT1501 (67% relatieve biobeschikbaarheid) binnen dezelfde afwijkingsmarges vallen als bij individuele patiënten (van inhalatie tot inhalatie), tussen verschillende batches van hetzelfde product en tussen verschillende inhalators met een of meer dezelfde werkzame stoffen, dat er geen sprake is van negatieve klinische gevolgen en dat de verschillen derhalve waarschijnlijk klinisch irrelevant zijn. Bovendien blijkt uit de vergelijking tussen deze PK-gegevens en PD-gegevens in onderzoek FLT3503 dat het effect op pre-dosis-FEV1 (dat in onderzoek FLT3503 aantoonbaar werd veroorzaakt door het gebruik van fluticasonpropionaat als monotherapie), ondanks de lagere relatieve biobeschikbaarheid van fluticasonpropionaat bij dit nieuwe vaste-dosiscombinatiemiddel, bij Flutiform 500µg/20µg numeriek groter was dan bij fluticasonpropionaat 500µg van GSK (als monotherapie of in combinatie met formoterolfumaraat 24µg van Novartis). Onderzoek FLT 3503 omvatte ook een vergelijking met een lagere dosis Flutiform en de effecten die werden waargenomen bij deze lage dosering Flutiform (100µg/10µg) op pre-dosis-FEV1 waren vergelijkbaar met die bij de hoge dosis fluticasonpropionaat 500µg van GSK (zowel als monotherapie als in combinatie met formoterolfumaraat 24µg). Het CHMP was van oordeel dat deze bevindingen erop duiden dat de PK-gegevens uit onderzoek FLT1501 geen precieze weergave zijn van de pulmonale depositie en derhalve geen valide surrogaat zijn voor de klinische werkzaamheid van Flutiform.

Verder wees het CHMP erop dat het niet noodzakelijk is om de farmacokinetische equivalentie of therapeutische equivalentie aan een referentiegeneesmiddel aan te tonen voor deze ontwikkeling, die werd ingediend krachtens Richtlijn 2001/83/EG, artikel 10 ter, aanvraag voor combinatiegeneesmiddelen – waarvoor *alleen de volledige administratieve en kwalitatieve, niet-klinische en klinische gegevens over de combinatie* dienen te worden ingevuld; de specifieke combinatie van deze twee bekende werkzame stoffen, fluticasonpropionaat en formoterolfumaraat, is nieuw, en de equivalentie/therapeutische equivalentie hoeft derhalve niet te worden aangetoond.

Maskering van een kleiner klinisch effect van corticosteroiden door de langwerkende β_2 -agonist

Drie van de vijf hoofdonderzoeken die samen met de aanvraag voor een handelsvergunning werden ingediend, waren erop gericht om een rigoreus intern gevalideerd onderzoek naar de vraag of de langwerkende β_2 -agonist formoterolfumaraat een kleiner effect van corticosteroiden van Flutiform op pre-dosis-FEV1 “maskeert”, mogelijk te maken. Dit eindpunt (d.w.z. de verandering van FEV1 ten opzichte van de pre-dosis bij aanvang) werd vooraf als het primaire eindpunt aangewezen voor de beoordeling van het effect van corticosteroiden.

De aanvrager stelde dat de keuze voor dit eindpunt in overeenstemming is met de “Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for Treatment of Asthma - CPMP/EWP/2922/01”; het wordt erkend als een geschikt eindpunt om het effect van inhalatiecorticosteroiden te meten overeenkomstig het CHMP-richtsnoer voor OIP's (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1) en het wordt door een gezamenlijk comité van deskundigen van de American Thoracic Society en de European Respiratory Society (ATS/ERS) ondersteund als een essentieel eindpunt bij onderzoeken naar astma.

Uit een beoordeling van de gegevens over de pre-dosis-FEV1 bij de drie genoemde onderzoeken bleek dat in twee van de drie onderzoeken formoterolfumaraat geen effect heeft op pre-dosis-FEV1; bij het derde onderzoek was sprake van een klein resteffect van formoterol op pre-dosis-FEV1, maar dit was onvoldoende om het grote verschil van het effect van de behandeling met pre-dosis-FEV1 tussen Flutiform en fluticasonpropionaat pMDI te verklaren.

Het CHMP ondersteunde de klinische onderzoeksopzet in het fase III klinisch ontwikkelingsprogramma en het gebruik van pre-dosis-FEV1 als primair eindpunt voor de werkzaamheid met het oog op het effect van corticosteroïden. Het CHMP was ook van oordeel dat de effecten van corticosteroïden die bij Flutiform werden waargenomen, niet kleiner zijn dan bij fluticasonpropionaat pMDI van GSK, en dat formoterolfumaraat een kleiner effect van corticosteroïden niet waarneembaar “maskeert”. De waarneembaar lagere systemische beschikbaarheid van fluticasonpropionaat in Flutiform ten opzichte van fluticasonpropionaat pMDI van GSK lijkt niet te leiden tot een kleiner klinisch effect. De klinische bevindingen duiden erop dat fluticasonpropionaat in Flutiform qua klinische effecten niet inferieur is aan fluticasonpropionaat van GSK.

Astmacontrole en exacerbaties

Een van de twee voornaamste behandelingsdoelen bij de beheersing van astma is astmacontrole (het andere is verkleining van het risico op exacerbaties). Het is een multidimensionaal concept op basis van symptomen, nachtelijk ontwaken, gebruik van hulpmedicatie, longfunctie en beperking van activiteit. Verschillende eindpunten waarbij deze verschillende facetten van astmacontrole tot uiting komen, worden gemoduleerd met behulp van langwerkende β -agonisten.

Uit de door de aanvrager ingediende gegevens blijkt dat astmacontrole met Flutiform effectiever is dan met fluticasonpropionaat pMDI als monotherapie en dat astmacontrole met Flutiform vergelijkbaar is met die met fluticasonpropionaat pMDI + formoterolfumaraat pMDI. Wat betreft de looptijd van de hoofdonderzoeken (8-12 weken) wordt het standpunt dat het effect van de behandeling op de astmacontrolevariabelen binnen maximaal 3 maanden optreedt en daarna aanhoudt, door de literatuur ondersteund. De aanvrager stelde als zodanig dat de astmacontrolesresultaten van de hoofdonderzoeken logischerwijs moeten worden geëxtrapoleerd naar de langere termijn.

De door het CHMP gestelde vraag duidt erop dat de relatieve biobeschikbaarheid van 67% van de fluticasonpropionaatcomponent van Flutiform ten opzichte van fluticasonpropionaat pMDI van GSK zich laat vertalen naar een kleiner effect van de inhalatiecorticosteroïden en dat dit kleinere effect het beste kan worden geëvalueerd in een onderzoek naar exacerbaties met een looptijd van 6-12 maanden. Deze hypothese heeft op haar beurt geleid tot bezorgdheid over de looptijd van 8-12 weken van de onderzoeken van de aanvrager. Bovendien werd gesteld dat “ernstige” exacerbaties de meest onderscheidende exacerbatievariabele zijn.

De aanvrager heeft in de literatuur echter geen bewijs gevonden ter ondersteuning van een dergelijk standpunt. In onderzoeken waarin een vergelijking werd uitgevoerd met een tweevoudige dosisverdubbeling van fluticasonpropionaat, is de dosisrespons voor exacerbaties nooit aangetoond. Hieronder vallen twee gepubliceerde onderzoeken waarin specifiek patiënten met een geschiedenis van recente exacerbaties werden geworven, die werden uitgevoerd over een periode van 6-12 maanden (Ind 2003; Verona 2003). Uit deze resultaten blijkt niet dat bescheiden verschillen in de pulmonale afgifte van inhalatiecorticosteroïden leiden tot verschillen in het risico op exacerbaties.

Wat betreft de bewering dat “ernstige” exacerbaties de optimale variabele zijn om potentiële verschillen in het effect van inhalatiecorticosteroïden te onderzoeken, gaf de aanvrager aan dat dit standpunt niet door de literatuur wordt ondersteund. Ook biedt de literatuur geen ondersteuning voor het idee dat de exacerbaties die tijdens de klinische onderzoeken van de aanvrager zijn waargenomen, mogelijk niet toereikend zijn. De

vooraanstaande wereldwijde groep van deskundigen op het gebied van luchtwegaandoeningen (ATS/ERS) heeft onlangs genormaliseerde definities van klinisch relevante exacerbaties voorgesteld voor gebruik tijdens toekomstige proeven. De exacerbaties die tijdens de onderzoeken van de aanvrager zijn waargenomen, zijn in overeenstemming met de exacerbaties die de ATS/ERS beschrijft (hoewel er wel sprake is van afwijkende terminologie).

Uit de beschikbare gegevens afkomstig van de onderzoeken van de aanvrager blijkt dat voor de “step-up”-vergelijking de kans op enige vorm van exacerbatie 33% groter was bij patiënten die met fluticasonpropionaat werden behandeld dan bij patiënten die Flutiform kregen toegediend ($p=0,019$) terwijl het jaarlijkse exacerbatiepercentage 49% hoger was bij patiënten die met fluticasonpropionaat werden behandeld dan bij patiënten die Flutiform gebruikten ($p=0,004$). Deze gegevens werden gegenereerd uit de vijf hoofdonderzoeken van 8-12 weken en tonen aan dat het gebruik van Flutiform meer bescherming biedt tegen exacerbaties dan monotherapie met fluticasonpropionaat. In de gepubliceerde bronnen wordt aangegeven dat deze verschillen op de langere termijn in het ongunstigste geval statisch zouden blijven en in het gunstigste geval zouden verbeteren in het voordeel van Flutiform.

Wat de “switch”-indicatie betreft, was het percentage patiënten dat in het “switch”-hoofdonderzoek (onderzoek FLT3503) exacerbaties vertoonde, bij patiënten die werden behandeld met Flutiform vergelijkbaar met dat van patiënten die fluticasonpropionaat + formoterolfumaraat kregen toegediend (respectievelijk 36,4% en 35,3%), hoewel het onderscheidend vermogen in deze analyse ontbreekt, aangezien het percentage patiënten dat een monotherapie met fluticasonpropionaat ontving en exacerbaties kreeg, vergelijkbaar was (37,4%). Aan de hand van een analyse van geannualiseerde exacerbatiepercentages in dit onderzoek was het echter mogelijk om onderscheid te maken tussen de effecten van behandeling met een hoge dosis ICS-LABA (inhalatiecorticosteroïde - langwerkende β_2 -agonist; Flutiform 500 μ g/20 μ g en fluticasonpropionaat 500 μ g + formoterolfumaraat 24 μ g) en behandeling met een lage dosis ICS-LABA (fluticasonpropionaat 100 μ g/10 μ g) en monotherapie met fluticasonpropionaat 500 μ g. Een jaarlijks relatief risico op exacerbaties van 0,98, d.w.z. zeer dicht bij eenheid, bij de vergelijking van Flutiform 500 μ g/20 μ g met fluticasonpropionaat 500 μ g + formoterolfumaraat 24 μ g duidde derhalve op non-inferioriteit maar was niet statistisch definitief. De exacerbatiegegevens werden door het ontbreken van gegevens over de werkzaamheid echter ondersteund door de nachtelijke symptomen en gevallen van discontinuering. Het was aantoonbaar dat deze eindpunten gestuurd werden door inhalatiecorticosteroïden en/of gevoelig waren voor de dosis inhalatiecorticosteroïden en uit alle eindpunten kwam het rigoureuze statistische bewijs naar voren dat de effecten van inhalatiecorticosteroïden bij gebruik van Flutiform niet kleiner waren dan die van fluticasonpropionaat + formoterolfumaraat. Uit de gegevens over de pre-dosis-FEV1 in dit onderzoek bleek opnieuw dat er sprake was van een aantoonbaar effect veroorzaakt door inhalatiecorticosteroïden, maar er werd niet aangetoond dat het effect van inhalatiecorticosteroïden bij gebruik van Flutiform kleiner was dan bij fluticasonpropionaat + formoterolfumaraat.

Ten aanzien van de “switch”-therapie erkende het CHMP de door de aanvrager overgelegde discussies en was het van oordeel dat de klinische effecten van Flutiform met betrekking tot astmacontrole en het risico op exacerbaties vergelijkbaar zijn met of gelijk zijn aan de klinische effecten van gelijktijdig toegediend fluticasonpropionaat van GSK en formoterolfumaraat van Novartis.

De omvang van de waargenomen veranderingen bij een reeks secundaire eindpunten vereenvoudigt een kwantificering van de klinische relevantie van de effecten op de longfunctie en het exacerbatiepercentage. Over een brede reeks eindpunten zoals discontinuering wegens het uitblijven van werkzaamheid, symptoomvrije dagen en nachten en de hoeveelheid hulpmedicatie is de waargenomen omvang van het effect klinisch van belang. Deze bevindingen dienen te worden samengenomen met de resultaten waaruit blijkt dat de klinische effecten van Flutiform vergelijkbaar zijn met de klinische effecten van gelijktijdig toegediende fluticasonpropionaat van GSK en formoterolfumaraat van Novartis. Dit biedt verdere ondersteuning voor de klinische relevantie van de bij Flutiform waargenomen effecten.

Ook ten aanzien van de “step-up”-indicatie erkende het CHMP de door de aanvrager overgelegde discussies en was het van oordeel dat de klinische effecten van Flutiform met betrekking tot astmacontrole groter zijn dan de klinische effecten van monotherapie met fluticasonpropionaat van GSK. Uit de overgelegde gegevens met betrekking tot exacerbaties blijkt dat het gebruik van Flutiform meer bescherming biedt dan monotherapie met fluticasonpropionaat van GSK – de kans op enige vorm van exacerbatie was 33% groter en het jaarlijkse exacerbatiepercentage was 49% hoger bij patiënten die fluticasonpropionaat van GSK kregen toegediend dan bij patiënten die Flutiform gebruikten, respectievelijk $p=0,019$ en $p=0,004$.

Voorspellende waarde van de FEV₁-gegevens

Met het oog op de aangevoerde bedenkingen over de looptijd van de klinische onderzoeken van de aanvrager en als aanvulling op de gegevens over exacerbaties en andere klinische gegevens heeft de aanvrager de FEV₁-gegevens en de voorspellende waarde ervan beoordeeld.

In de recente “Consensus Statement on Asthma Control and Exacerbations” duidde de ATS/ERS pre-dosis-FEV₁ aan als een belangrijk eindpunt bij astmaonderzoeken en een voorspeller van het toekomstige risico op exacerbaties. Deze aanbeveling werd gedaan op basis van verschillende gepubliceerde onderzoeken waarin de voorspellende waarde van pre-dosis- en willekeurige/post-dosis-FEV₁ voor zowel de middellange als de langere termijn werd aangetoond. Uit de korte- en langetermijnonderzoeken van de aanvrager bleek hetzelfde verband tussen FEV₁ en het toekomstige risico op exacerbaties.

Naast het voorgaande komt in verschillende onderzoeken naar voren dat FEV₁ na ongeveer 8-12 weken behandeling met inhalatiecorticosteroïden maximaal is en daarna stabiel blijft. Uit het langetermijnonderzoek van de aanvrager zelf kwam een vergelijkbaar patroon naar voren.

Uit de gegevens in de klinische onderzoeken van de aanvrager blijkt het volgende: voor de “step-up”-indicatie waren zowel de pre-dosis- als de post-dosis-FEV₁-effecten bij 8-12 weken aanzienlijk groter bij Flutiform dan bij fluticasonpropionaat; voor de “switch”-indicatie waren zowel de pre-dosis- als de post-dosis-FEV₁-effecten numeriek gunstiger voor Flutiform dan voor fluticasonpropionaat + formoterolfumaraat (zowel in per-protocol- als in intention-to-treat-populatievergelijkingen).

Gezien de voorspellende waarde voor de lange termijn van FEV₁, gezien de statische aard van FEV₁ na 8-12 weken behandeling en gezien het in de vijf hoofdonderzoeken waargenomen patroon van de FEV₁-gegevens, is het CHMP tot slot van oordeel dat er geen reden is te verwachten dat het risico op exacerbaties op de lange termijn bij gebruik van Flutiform groter is dan bij fluticasonpropionaat als monotherapie (de “step-up”-indicatie) of fluticasonpropionaat in combinatie met formoterolfumaraat (de “switch”-indicatie). Deze conclusies op basis van een indirecte beoordeling van het toekomstige risico op exacerbaties komen overeen met en ondersteunen de conclusies op basis van directe waarneming van exacerbatiepercentages tijdens de klinische onderzoeken.

Het CHMP was van oordeel dat het niet nodig is om gedurende 6-12 maanden klinische gegevens te genereren ten behoeve van een nadere toelichting van het niveau van astmacontrole en een verdere beoordeling van de exacerbatiepercentages zoals deze zijn waargenomen bij Flutiform ten opzichte van fluticasonpropionaat toegediend in combinatie met formoterolfumaraat of als monotherapie.

Redenen voor een positief advies

Overwegende dat

- het CHMP de kennisgeving van de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4 van Richtlijn 2001/83/EG van de Raad, die door het Verenigd Koninkrijk in werking is gezet, heeft bestudeerd;

- het CHMP alle door de aanvrager overgelegde beschikbare gegevens heeft beoordeeld met het oog op het mogelijk ernstige risico voor de volksgezondheid, met name de werkzaamheid bij astmacontrole op de lange termijn;
- het CHMP van oordeel was dat de algehele veiligheid en werkzaamheid door middel van de overgelegde onderzoeken voldoende zijn aangetoond;
- het CHMP derhalve concludeerde dat de baten/risicoverhouding van Flutiform voor de toegepaste indicaties gunstig is,

adviseert het CHMP de toekenning van de vergunning voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter in overeenstemming blijven met de definitieve versies die tijdens de coördinatiegroepprocedure tot stand zijn gekomen, zoals vermeld in bijlage III voor Flutiform en verwante namen (zie bijlage I).