

DODATEK II

Znanstveni zaključki in podlaga za pozitivno mnenje

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Flutiform in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Zdravilo Flutiform 50/5, 125/5 in 250/10 mikrogramov, inhalacijska raztopina pod tlakom, je nova kombinacija fiksnih odmerkov dveh znanih zdravilnih učinkovin, flutikazon propionata in formoterol fumarata. Zdravilo je namenjeno za uporabo pri obravnavi astme, formulirano je kot inhalacijska raztopina pod tlakom v treh jakostih, uporablja pa se z odmernim vdihovalnikom na potisni plin (pMDI).

Flutikazon propionat je inhalacijski glukokortikosteroid z močnim lokalnim protivnetnim delovanjem in manjšo incidenco neželenih učinkov, kot jih opažajo pri peroralnih kortikosteroidih. Dokazali so, da flutikazon propionat deluje proti simptomom in poslabšanjem astme ter da zmanjša odzivnost dihal na histamin in metaholin pri bolnikih s hiperreaktivnimi dihal.

Formoterol fumarat je selektiven agonist β_2 -adrenergičnih receptorjev z dolgotrajnim delovanjem, ki s prednostnim učinkom na β_2 -adrenergične receptorje na gladkem mišičju bronhijev doseže relaksacijo in bronhodilatacijo. Formoterol fumarat se uporablja s peroralno inhalacijo za zdravljenje bolnikov z reverzibilno obstrukcijo dihalnih poti. Bronhodilatacija nastopi hitro po peroralni inhalaciji formoterola, v 1–3 minutah, in po posameznem odmerku traja 12 ur. Formoterol fumarat je še zlasti uporaben pri bolnikih z reverzibilno obstrukcijo dihalnih poti, pri katerih simptomi ne izginejo kljub zdravljenju s protivnetno učinkovino kot je inhalacijski kortikosteroid.

Zdravili sta namenjeni peroralni inhalaciji. Kombinirana uporaba inhalacijskega glukokortikosteroida in selektivnega agonista β_2 -adrenergičnih receptorjev z dolgotrajnim delovanjem je dobro uveljavljena za redno zdravljenje odraslih in otrok z astmo, kadar se uporaba take kombinacije zdi ustrezna. Vendar je specifična formulacija kombinacije fiksnih odmerkov teh dveh znanih zdravilnih učinkovin, flutikazon propionata in formoterol fumarata, nova.

Iskana indikacija je redno zdravljenje astme, kadar je uporaba kombinacije zdravil (inhalacijskega kortikosteroida in β_2 -agonista z dolgotrajnim delovanjem) ustrezna:

- za bolnike, pri katerih astma ni ustrezno obvladana z uporabo inhalacijskih kortikosteroidov in, kadar je potrebno, inhalacijskih β_2 -agonistov s kratkotrajnim delovanjem [indikacija „stopnjevanje zdravljenja“],

ali

- za bolnike, pri katerih je astma že ustrezno obvladana z uporabo kombinacije inhalacijskega kortikosteroida in β_2 -agonista z dolgotrajnim delovanjem [indikacija „prehod“].

Za vrednotenje učinkovitosti in varnosti pri ciljni populaciji bolnikov je bil vzpostavljen klinični razvojni program za zdravilo Flutiform.

Celotni program je obsegal 18 zaključenih študij in v njem je sodelovalo skoraj 5000 bolnikov. Pet ključnih študij III. faze z zdravilom Flutiform je vključevalo približno 2500 bolnikov, podatkovna zbirka o varnosti pa vključuje podatke o več kot 1900 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Flutiform.

Ključne klinične študije so bile zasnovane za primerjavo učinkovitosti in varnosti zdravila Flutiform z ločeno aplikacijo posameznih komponent in s sočasno aplikacijo posameznih komponent, vendar vdihnjenih iz ločenih vdihovalnikov. S podpornimi študijami so primerjali učinkovitost in varnost zdravila Flutiform z drugimi kombiniranimi zdravljenji. V razvojnem programu so ocenili tudi učinkovitost in varnost zdravila Flutiform, apliciranega z nastavkom ali brez njega, ter raziskali učinkovitost in varnost zdravila Flutiform v ustreznih podskupinah bolnikov.

Nasprotujoča država članica je navedla, da niti iz farmakokinetičnih niti iz kliničnih študij ni dokazov, da bi flutikazon v tej novi kombinaciji fiksnih odmerkov podobno obvladoval vnetje v primerjavi s flutikazonom kot samostojnim zdravljenjem ali v kombinaciji z drugimi β_2 -agonisti z dolgotrajnim delovanjem. Pri obeh predlaganih indikacijah je predhodno uporabljeni inhalacijski kortikosteroid zamenjan z inhalacijskim kortikosteroidom v zdravilu Flutiform, za katerega se zahteva ta dokaz.

Na podlagi rezultatov farmakokinetičnih in kliničnih študij je nasprotujoča država članica navedla, da ekvivalentna biološka razpoložljivost in obvladovanje vnetja nista dokazana, ker:

- je bila v predloženih farmakokinetičnih podatkih sistemska izpostavljenost flutikazonu po inhalaciji zdravila Flutiform manjša (67 %) kot po sočasni inhalaciji flutikazona in formoterola iz vdihovalnikov z monozdravilom.

Klinične študije niso bile ustrezno zasnovane, da bi lahko potrdile ekvivalentno obvladovanje vnetja; parameter, ki bi ga potrebovali za odkrivanje morebitnih razlik med zdraviloma z inhalacijskim kortikosteroidom, so namreč poslabšanja, zlasti huda poslabšanja. Za odkritje morebitne razlike bi bila potrebna dolgotrajna študija, npr. od 6- do 12-mesečna. Nobeno od predloženih kliničnih preskušanj ni trajalo toliko časa.

V okviru napotitve iz člena 29(4) je moral predlagatelj odgovoriti na naslednje: „Ob upoštevanju razpoložljivih farmakokinetičnih podatkov, ki kažejo manjšo sistemska izpostavljenost komponenti flutikazon propionat v tem zdravilu s fiksno kombinacijo odmerkov, je skrb vzbujajoče, da učinkovitost pri bolnikih, ki dobivajo to kombinacijo fiksnih odmerkov, naj bo indikacija „nadomestno zdravljenje“ ali „stopnjevanje zdravljenja“, morda ni enaka, kar zadeva dolgoročno obvladovanje astme. Predlagatelj naj se posvetuje o tem zadržku glede na to, da je bila klinična študija razmeroma kratkotrajna, in glede na dejstvo, da je komponenta formoterol fumarat v tej kombinaciji fiksnih odmerkov prek obvladovanja simptomov in bronhodilatacije morda prikrila zmanjšano obvladovanje bolezni.“

Farmakokinetični podatki

Farmakokinetično študijo (študijo FLT1501), ki je vzrok zaskrbljenosti, so izvedli z namenom vrednotenja primerjalne varnosti zdravila Flutiform v primerjavi z vdihovalniki, ki vsebujejo trženo monozdravilo. Približno 20 oseb v vsakem kraku te študije z vzporednima skupinama je dobilo zdravilo Flutiform 500/20 (flutikazon propionat 500 μ g in formoterol fumarat 20 μ g) ali vdihovalnik s flutikazon propionatom GSK 500 μ g + vdihovalnik z zdravilom Novartis formoterol fumarat 24 μ g. Relativna biološka razpoložljivost flutikazon propionata v stanju dinamičnega ravnovesja po aplikaciji zdravila Flutiform je bila 67 % v primerjavi z vdihovalnikom s flutikazon propionatom GSK.

Farmakokinetične podatke iz študije FLT1501 so primerjali z ustreznim naborom farmakodinamičnih podatkov iz študije FLT3503. Obe farmakokinetični in farmakodinamični študiji sta vključevali enake jakosti/odmerke zdravila Flutiform, vdihovalnikov s flutikazon propionatom GSK in vdihovalnikov z zdravilom Novartis formoterol fumarat. Poleg tega so vsa zdravila v obeh študijah aplicirali z enakimi nastavki, kar omogoča veljavno primerjavo farmakokinetičnih in farmakodinamičnih podatkov. Ta primerjava je pokazala, da je bil kljub manjši relativni biološki razpoložljivosti flutikazon propionata učinek na predodmerni forsirani ekspiracijski volumen (FEV1, ki ga je v študiji FLT3503 dokazano dosegel flutikazon propionat pri samostojni uporabi) številčno večji z zdravilom Flutiform 500 μ g/20 μ g kot s flutikazon propionatom GSK 500 μ g (samim ali skupaj z Novartis formoterol fumaratom 24 μ g). Poučna je bila tudi vključitev drugega, manjšega odmerka zdravila Flutiform (100 μ g/10 μ g) v farmakodinamično študijo. Učinki majhnega odmerka zdravila Flutiform (100 μ g/10 μ g) na predodmerni FEV1 so bili podobni tistim pri velikem odmerku flutikazon propionata GSK 500 μ g (samega ali v kombinaciji s formoterol fumaratom 24 μ g).

Podatki iz literature kažejo, da tudi če farmakokinetični podatki natančno odražajo primerjalno odlaganje zdravila v pljuča za Flutiform in vdihovalnik s flutikazon propionatom GSK, te razlike niso klinično pomembne. Poleg tega neskladje med farmakokinetičnimi in farmakodinamičnimi podatki za zdravilo Flutiform kaže, da farmakokinetični podatki ne odražajo pravilno primerjalnega odlaganja v pljuča in niso veljaven nadomestek za klinični učinek. Predlagatelj je predložil nekaj razlogov, ki bi lahko pojasnili to neskladje: to je lahko posledica odklona pljučne farmakokinetike peroralnega inhalacijskega zdravila od običajnih farmakokinetičnih principov. To pomeni, da so za razliko od običajne farmakokinetične analize (npr. za tablete) koncentracije peroralnega inhalacijskega zdravila v krvi nadomestek za učinkovitost „po dogodku“ (in ne „pred dogodkom“), zato običajna farmakokinetična analiza morda ne opredeljuje zadrževanja zdravila na mestu delovanja v pljučih.

Odbor CHMP je ugotovil, da so razlike v obsegu, opažene med zdraviloma Flutiform in flutikazon propionat GSK v študiji FLT1501 (67-odstotna relativna biološka razpoložljivost), v enakem razponu variance, kot so ga opazili med bolniki (od inhalacije do inhalacije), med različnimi serijami istega zdravila in med različnimi vdihovalniki, ki vsebujejo isto ali več istih zdravilnih učinkovin in nimajo škodljivih kliničnih posledic, zato ni verjetno, da bi bile klinično pomembne. Poleg tega primerjava farmakokinetičnih podatkov s farmakodinamičnimi podatki iz študije FLT3503 kaže, da je bil kljub manjši relativni biološki razpoložljivosti flutikazon propionata v tej novi kombinaciji fiksnih odmerkov učinek na predodmerni forsirani ekspiracijski volumen FEV1 (ki ga je v študiji FLT3503 dokazano dosegel flutikazon propionat pri samostojni uporabi) številčno večji z zdravilom Flutiform 500 µg/20 µg kot s flutikazon propionatom GSK 500 µg (samim ali skupaj z zdravilom Novartis formoterol fumarat 24 µg). Študija FLT3503 je vključevala tudi primerjavo z manjšim odmerkom zdravila in učinki tega manjšega odmerka zdravila Flutiform (100 µg/10 µg) na predodmerni FEV1 so bili podobni tistim pri velikem odmerku flutikazon propionata GSK 500 µg (samega ali v kombinaciji s formoterol fumaratom 24 µg). Odbor CHMP je menil, da glede na ta odkritja farmakokinetični podatki iz študije FLT1501 ne odražajo pravilno odlaganja v pljučih, zato niso veljaven nadomestek za klinični učinek zdravila Flutiform.

Odbor CHMP je nadalje omenil, da dokaz farmakokinetične ekvivalence ali terapevtske ekvivalence glede na referenčno zdravilo, predložen v skladu s členom 10b Direktive 2001/83/ES, uporaba fiksne kombinacije, ki zahteva *popolne administrativne podatke in podatke o kakovosti ter predklinične in klinične podatke samo za kombinacijo*, ni nujen za ta razvoj. Specifična kombinacija teh dveh znanih zdravilnih učinkovin, flutikazon propionata in formoterol fumarata, je nova, zato ekvivalence/terapevtske ekvivalence ni treba dokazati.

Prikritje morebitnega manjšega kliničnega učinka kortikosteroida, ki ga povzroča β_2 -agonist z dolgotrajnim delovanjem

Od petih ključnih študij, predloženih s to vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, so bile tri študije zasnovane tako, da lahko olajšajo strogo, interno potrjeno raziskavo, ali β_2 -agonist z dolgotrajnim delovanjem, formoterol fumarat, „prikrija“ nezadostne učinke kortikosteroida v zdravilu Flutiform na predodmerni FEV1. Ta končna točka (tj. sprememba FEV1 glede na izhodiščno stanje pred odmerkom) je bila zasnovana a priori kot primarna končna točka za oceno učinka kortikosteroida.

Predlagatelj je navedel, da je izbira te končne točke skladna z Navodili za klinične raziskave zdravil za zdravljenje astme – CPMP/EWP/2922/01, sprejeta je kot ustrezna končna točka za meritve učinka inhalacijskega kortikosteroida v skladu s smernico odbora CHMP za zdravila za peroralno inhalacijo (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1) ter jo skupni strokovni odbor Ameriškega torakalnega društva in Evropskega respiratornega društva (ATS/ERS) priporoča kot bistveno končno točko v študijah astme.

Ocena podatkov o predodmernem FEV1 iz treh navedenih študij je pokazala, da v dveh od treh študij formoterol fumarat ni imel učinka na predodmerni FEV1, medtem ko je bilo v tretji študiji nekaj rezidualnega učinka formoterola na predodmerni FEV1, vendar je bil premajhen, da bi bilo z njim

mogoče pojasniti obsežno razliko med učinkom zdravljenja na predodmerni FEV1 med zdravilom Flutiform in vdihovalnikom s flutikazon propionatom.

Odbor CHMP je podprl zasnovo kliničnih študij v III. fazi kliničnega razvojnega programa in uporabo predodmernega FEV1 kot primarne končne točke za učinkovitost glede na učinek kortikosteroida. Odbor je tudi izrazil mnenje, da učinki kortikosteroida, opaženi z zdravilom Flutiform, niso manjši od tistih z vdihovalnikom s flutikazon propionatom GSK in da formoterol fumarat v nobeni znatni meri ne „pokriva“ kakršnega koli manjšega učinka kortikosteroida. Kaže, da navidezna manjša sistemska razpoložljivost flutikazon propionata v zdravilu Flutiform v primerjavi z vdihovalnikom s flutikazon propionatom GSK ne povzroča manjšega kliničnega učinka. Klinična odkritja kažejo, da flutikazon propionat v zdravilu Flutiform glede na klinične učinke ni slabši od flutikazon propionata GSK.

Obvladovanje in poslabšanja astme

Obvladovanje astme je eden od dveh glavnih ciljev zdravljenja pri obravnavi astme (drugi je zmanjšanje tveganja za poslabšanje). Je večdimenzionalen koncept, ki vključuje simptome, nočna prebujanja, uporabo reševalnih zdravil, delovanje pljuč in omejitve pri opravljanju dejavnosti. Več končnih točk, ki odražajo te različne vidike obvladovanja astme, uravnavajo β -agonisti z dolgotrajnim delovanjem.

Podatki, ki jih je predložil predlagatelj, kažejo, da je pri uporabi zdravila Flutiform obvladovanje astme boljše kot pri uporabi vdihovalnika s samim flutikazon propionatom in da je obvladovanje astme z zdravilom Flutiform podobno tistemu pri uporabi vdihovalnika s flutikazon propionatom + vdihovalnika s formoterol fumaratom. V zvezi s trajanjem ključnih študij (8–12 tednov) podatki v literaturi podpirajo stališče, da so učinki zdravljenja na spremenljivke obvladovanja astme največji v roku treh mesecev in da se v nadaljevanju zdravljenja obdržijo. Tako je predlagatelj zahteval, da se rezultati obvladovanja astme iz ključnih študij logično prenesejo na daljši rok.

Odbor CHMP je z zastavljenim vprašanjem domneval, da 67-odstotna relativna biološka razpoložljivost flutikazon propionata v zdravilu Flutiform v primerjavi z vdihovalnikom s flutikazon propionatom GSK lahko pomeni manjši učinek inhalacijskega kortikosteroida in da bi bilo ta zmanjšani učinek najbolje oceniti v od 6- do 12-mesečni študiji poslabšanj. Ta hipoteza je nato povzročila pomisleke v zvezi s trajanjem predlagateljevih od 8- do 12-tedenskih študij. Poleg tega se je pojavila domneva, da so „huda“ poslabšanja najznačilnejša spremenljivka poslabšanj.

Vendar predlagatelj v literaturi ni našel dokazov, ki bi podprli to stališče. V študijah, ki so primerjale dvojni odmerek flutikazon propionata, niso nikoli odkrili, da bi se poslabšanja odzivala na odmerek. To vključuje dve objavljeni študiji, v katerih so sprejeli specifično bolnike z nedavnimi poslabšanji v anamnezi in ki sta trajali od 6 do 12 mesecev (Ind 2003; Verona 2003). Ti rezultati ne pomenijo, da bodo skromne razlike v dostavi inhalacijskega kortikosteroida v pljuča spremenile tveganje za poslabšanje bolezni.

V zvezi z domnevo, da so „huda“ poslabšanja optimalna spremenljivka, s katero bi raziskali morebitne razlike v učinku inhalacijskega kortikosteroida, je predlagatelj komentiral, da literatura tega stališča ne podpira. Literatura tudi nikakor ne podpira mnenja, da poslabšanja, ki so jih opazili v predlagateljevih kliničnih študijah, niso ustrezna. Skupina vodilnih svetovnih strokovnjakov za bolezen dihal (ATS/ERS) je pred kratkim predlagala standardizirane opredelitve klinično pomembnih poslabšanj za uporabo v prihodnjih preskušanjih. Poslabšanja, opažena v predlagateljevih študijah, ustrezajo tistim, ki jih je opisala skupina ATS/ERS (čeprav obstajajo razlike v terminologiji).

Na podlagi razpoložljivih podatkov iz predlagateljevih študij je bila v primerjavi „stopnjevanje zdravljenja“ verjetnost „kakršnega koli“ poslabšanja za 33 % večja pri bolnikih, ki so dobivali flutikazon propionat, kot pri tistih, ki so dobivali zdravilo Flutiform ($p = 0,019$), medtem ko je bila letna stopnja poslabšanj za 49 % večja pri bolnikih, ki so dobivali flutikazon propionat, kot pri tistih,

ki so dobivali zdravilo Flutiform ($p = 0,004$). Ti podatki so bili pridobljeni iz petih ključnih od 8- do 12-tedenskih študij in kažejo, da je zdravilo Flutiform v primerjavi s samostojnim zdravljenjem s flutikazon propionatom koristno kot zaščita proti poslabšanju. Objavljeni viri navajajo, da se dolgoročno te razlike med zdravljenji v najslabšem primeru ne bi spremenile, v najboljšem pa izboljšale v korist zdravila Flutiform.

V zvezi z indikacijo „prehod“ je bil delež bolnikov, ki so doživeli poslabšanje, v ključni študiji „prehod“ (študiji FLT3503) podoben pri bolnikih, ki so dobivali Flutiform, in pri tistih, ki so se zdravili s flutikazon propionatom + formoterol fumaratom (36,4 % oziroma 35,3 %). Ta analiza sicer ni bila dovolj ločljivostno zmogljiva, saj je bil delež bolnikov v samostojnem zdravljenju s flutikazon propionatom, ki so doživeli poslabšanja, podoben (37,4 %). Vendar je analiza stopenj poslabšanj, preračunanih na leta, v tej študiji lahko razlikovala učinke zdravljenj z velikimi odmerki ICS-LABA (inhalacijski kortikosteroid – β_2 -agonist z dolgotrajnim delovanjem) (Flutiform 500 μ g/20 μ g in flutikazon propionat 500 μ g + formoterol fumarat 24 μ g) od zdravljenja z majhnimi odmerki ICS-LABA (flutikazon propionat 100 μ g/10 μ g) in samostojnega zdravljenja s flutikazon propionatom 500 μ g. Razmerje letne stopnje poslabšanja 0,98, ki pomeni, da skoraj ni razlike med zdravljenjem z zdravilom Flutiform 500 μ g/20 μ g in flutikazon propionatom 500 μ g + formoterol fumaratom 24 μ g, torej ni pokazalo slabšega učinka, vendar ni bilo statistično dokončno. Kljub temu so podatke o poslabšanjih podprli podatki o nočnih simptomih in prenehanjih zdravljenja zaradi pomanjkanja učinkovitosti. Te končne točke je dokazano povzročil inhalacijski kortikosteroid oziroma so bile odvisne od odmerka inhalacijskega kortikosteroida ter so vse priskrbele natančne statistične dokaze, da učinki inhalacijskega kortikosteroida v zdravilu Flutiform niso bili manjši od kombinacije flutikazon propionat + formoterol fumarat. Podatki o predodmernem FEV₁ v tej študiji, ki so tudi dokazano pomenili učinek, povezan z inhalacijskim kortikosteroidom, ne dokazujejo manjšega učinka inhalacijskega kortikosteroida z zdravilom Flutiform, kot so ga opazili pri flutikazon propionatu + formoterol fumaratu.

V zvezi z zdravljenjem „prehod“ je odbor CHMP sprejel razprave, ki jih je predložil predlagatelj, ter je menil, da so klinični učinki zdravila Flutiform, kar zadeva obvladovanje astme in tveganja za poslabšanje, primerljivi s kliničnimi učinki flutikazon propionata GSK in Novartis formoterol fumarata, kadar se uporabljata sočasno, oziroma so jim podobni.

Obseg sprememb, opaženih pri več sekundarnih končnih točkah, pomaga pri oceni kliničnega pomena učinkov na delovanje pljuč in stopnjo poslabšanj. Pri številnih končnih točkah, kot so prenehanje zdravljenja zaradi pomanjkanja učinkovitosti, dnevi in noči brez simptomov ter količina reševalnih zdravil, je velikost opaženega učinka klinično pomembna. Te ugotovitve je treba jemati skupaj z rezultati, ki kažejo, da so klinični učinki zdravila Flutiform primerljivi s kliničnimi učinki flutikazon propionata GSK in Novartis formoterol fumarata, kadar se uporabljata sočasno. To pomeni dodatno podporo kliničnemu pomenu učinkov, opaženih z zdravilom Flutiform.

Tudi v zvezi z indikacijo „stopnjevanje zdravljenja“ je odbor CHMP sprejel razprave, ki jih je predložil predlagatelj, in je menil, da so klinični učinki zdravila Flutiform, kar zadeva obvladovanje astme, boljši od kliničnih učinkov flutikazon propionata GSK pri samostojni uporabi. Predloženi podatki, povezani s poslabšanji, kažejo večjo zaščitno korist zdravila Flutiform v primerjavi s samim flutikazon propionatom GSK – verjetnost za pojav kakršnega koli poslabšanja je bila za 33 % večja in letna stopnja poslabšanja je bila za 49 % večja pri bolnikih, ki so dobivali flutikazon propionat GSK, kot pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Flutiform, $p = 0,019$ oziroma $p = 0,004$.

Napovedna vrednost podatkov o FEV₁

Za nadaljnjo obravnavo pomislekov glede trajanja predlagateljevih kliničnih študij ter za dopolnitev podatkov o poslabšanjih in drugih kliničnih podatkov je predlagatelj pregledal podatke o FEV₁ in njihovo napovedno vrednost.

V nedavnem uradnem stališču o obvladovanju astme in poslabšanju je skupina ATS/ERS opredelila predodmerni FEV1 kot bistveno končno točko v študijah astme in kot napovednik tveganja za poslabšanje v prihodnosti. To priporočilo je temeljilo na več objavljenih študijah, ki so dokazale srednje- in dolgoročno napovedno vrednost predodmernega in naključnega/poodmernega FEV1. Predlagateljeve lastne kratko- in dolgotrajne študije so pokazale enako povezavo med FEV1 in tveganjem za poslabšanje v prihodnosti.

Temu se pridružuje ugotovitev iz več objavljenih študij, da je FEV1 največji po približno od 8 do 12 tednih zdravljenja na osnovi inhalacijskega kortikosteroida in da ostane nespremenljiv v nadaljevanju zdravljenja. Podoben vzorec so opazili tudi v predlagateljevi dolgotrajni študiji.

Kar zadeva podatke iz predlagateljevih kliničnih študij: pri indikaciji „stopnjevanje zdravljenja“ so bili učinki na predodmerni in poodmerni FEV1 po od 8 do 12 tednih precej večji z zdravilom Flutiform kot s flutikazon propionatom; pri indikaciji „prehod“ so bili učinki na pred- in poodmerni FEV1 numerično boljši z zdravilom Flutiform kot pri flutikazon propionatu + formoterol fumaratu (to velja za primerjavi populacije po protokolu in z namenom zdravljenja).

Glede na dolgoročno napovedno vrednost FEV1, statično naravo FEV1 po od 8 do 12 tednih zdravljenja in vzorec podatkov o FEV1, opaženih v petih ključnih študijah, odbor CHMP meni, da ni razloga za predvidevanje, da bi dolgoročno tveganje za poslabšanje z zdravilom Flutiform preseglo tveganje s samim flutikazon propionatom (indikacija „stopnjevanje zdravljenja“) ali flutikazon propionatom v kombinaciji s formoterol fumaratom (indikacija „prehod“). Ti zaključki, ki temeljijo na posredni oceni tveganja za poslabšanje v prihodnosti, so skladni s tistimi, ki temeljijo na neposredni oceni stopenj tveganja med kliničnimi študijami, in jih podpirajo.

Odbor CHMP je menil, da klinični podatki, pridobljeni v od 6 do 12 mesecih, ki bi dodatno pojasnili raven obvladovanja astme in dodatno ocenili stopnje poslabšanj, opaženih z zdravilom Flutiform v primerjavi s flutikazon propionatom, uporabljenim v kombinaciji s formoterol fumaratom ali samostojno, niso potrebni.

Podlaga za pozitivno mnenje

Ob upoštevanju, da:

- je Odbor upošteval obvestilo o napotitvenem postopku, ki ga je sprožilo Združeno kraljestvo v skladu s členom 29(4) Direktive Sveta 2001/83/ES;
- je Odbor pregledal vse razpoložljive podatke, ki jih je predložil predlagatelj, z namenom reševanja vprašanja morebitnega resnega tveganja za javno zdravje, zlasti učinkovitosti v zvezi z dolgoročnim obvladovanjem astme;
- je Odbor presodil, da predložene študije zadovoljivo dokazujejo splošno varnost in učinkovitost. Odbor je zato zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi uporabe zdravila Flutiform pri zadevnih indikacijah ugodno;

je odbor CHMP priporočil izdajo dovoljenja za promet z zdravilom, za katerega ostajajo povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo enaki kot zadnje različice, pripravljene med postopkom Skupine za usklajevanje, kakor je navedeno v Prilogi III za zdravilo Flutiform in povezana imena (glejte Prilogo I).