

Bilaga II:

Vetenskapliga slutsatser och skäl till positivt yttrande

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Flutiform och associerade namn (se bilaga I)

Flutiform 50/5, 125/5 och 250/10 mikrogram inhalationsspray, suspension är en ny fast doskombination av de två välkända aktiva substanserna flutikasonpropionat och formoterolfumarat. Det är avsett för behandling av astma, är formulerat som en inhalationsspray, suspension i tre styrkor, och administreras via en inhalationsspray.

Flutikasonpropionat är en inhalerbar glukokortikosteroid med hög lokal antiinflammatorisk effekt och lägre incidens av biverkningar än vad som ses med orala kortikosteroider. Flutikasonpropionat har visat sig minska astmasymtom och exacerbationer av astma och minska luftvägsreaktiviteten mot histamin och metakolin hos patienter med hyperreaktiva luftvägar.

Formoterolfumarat är en selektiv långverkande β_2 -adrenerg agonist och utövar särskilt kraftig effekt på β_2 -adrenerga receptorer på bronkial glatt muskulatur för att ge relaxation och bronkdilatation. Formoterolfumarat används via den orala inhalationsvägen för behandling av patienter med reversibel luftvägsobstruktion. Efter oral inhalation av formoterol sätter bronkdilatationen in snabbt, inom 1–3 minuter, och varar i 12 timmar efter en enstaka dos. Formoterolfumarat är särskilt användbart hos patienter med reversibel luftvägsobstruktion som fortsätter att få symtom trots behandling med ett antiinflammatoriskt medel såsom en inhalationskortikosteroid.

Produkterna inhaleras oralt, och den kombinerade behandlingen av en inhalerad glukokortikosteroid och en selektiv långverkande β_2 -adrenerg agonist är väletablerad inom regelbunden behandling av vuxna och barn med astma där användningen av en sådan kombination anses lämplig. Den specifika formuleringen av en fast doskombination av dessa två välkända aktiva substanser, flutikasonpropionat och formoterolfumarat, är dock ny.

Den sökta indikationen är regelbunden behandling av astma, när det är lämpligt att använda en kombinationsbehandling (en inhalationskortikosteroid och en långverkande β_2 -agonist)

- för patienter som inte tillräckligt kontrolleras med inhalationskortikosteroider och ”behovsbehandling” med inhalerad kortverkande β_2 -agonist [Indikationen ”upptrappning”],
eller
- för patienter som redan har tillräcklig symtomkontroll med både en inhalationskortikosteroid och en långverkande β_2 -agonist [Indikationen ”övergång”].

Det kliniska utvecklingsprogrammet för Flutiform togs fram för att utvärdera effekten och säkerheten hos den avsedda patientpopulationen.

Hela programmet bestod av 18 avslutade studier och omfattade nästan 5 000 patienter. De fem centrala Flutiform fas III-studierna omfattade cirka 2 500 patienter och i säkerhetsdatabasen ingick över 1 900 Flutiform-behandlade patienter.

De centrala studierna var utformade för att jämföra Flutiforms effekt och säkerhet när dess enskilda komponenter administrerades var och en för sig och när dess enskilda komponenter administrerades tillsammans men inhalerades från separata inhalatorer. Stödjande studier jämförde effekten och säkerheten av Flutiform med andra kombinationsbehandlingar. Utvecklingsprogrammet bedömde också effekt och säkerhet när Flutiform administrerades antingen med eller utan andningsbehållare och undersökte Flutiforms effekt och säkerhet över relevanta undergrupper.

Den invändande medlemsstaten menade att varken farmakokinetiska studier eller kliniska studier har fastställt bevis för att flutikason i denna nya produkt med fast doskombination ger motsvarande

inflammationskontroll som när flutikason ges som monoterapi eller i kombination med andra långverkande β_2 -agonister. Vid båda de angivna indikationerna har den tidigare använda inhalationskortikosteroiden (ICS) ersatts med inhalationskortikosteroiden i Flutiform för vilken sådant bevis krävs.

Utifrån de farmakokinetiska och kliniska studiernas resultat menade den invändande medlemsstaten att det inte har fastställts bevis för motsvarande biotillgänglighet eller inflammationskontroll:

- I de inlämnade farmakokinetiska uppgifterna var flutikasons systemiska exponering lägre (67 procent) efter Flutiform-inhalation än efter samtidig inhalation av flutikason och formoterol från inhalationssprayer med monoprodukt.

De kliniska studierna var inte lämpliga för att fastställa ekvivalent inflammationskontroll av det skälet att exacerbationer (i synnerhet svåra exacerbationer) är den indicerade parametern för att särskilja en potentiell skillnad mellan två ICS-produkter. För att särskilja en potentiell skillnad krävs en studie med lång duration, t.ex. 6–12 månader. Ingen av de inlämnade kliniska prövningarna hade en sådan duration.

Inom ramen för hänskjutningen enligt artikel 29.4 ombads sökanden att svara på följande: *”Mot bakgrund av tillgängliga farmakokinetiska uppgifter som visar en lägre systemisk exponering av komponenten flutikasonpropionat av denna produkt med fast doskombination, finns det farhågor för att patienter som får denna fasta doskombination, för indikationen ”substitution” eller för indikationen ”upptrappning”, inte upplever samma effektnivå vad gäller långvarig astmakontroll. Sökanden bör diskutera detta problem mot bakgrund av den kliniska studiens relativt korta duration och det faktum att komponenten formoterolfumarat i denna fasta doskombination skulle ha kunnat maskera bristande kontroll genom att kontrollera symtomen och bronkdilatationen.”*

Farmakokinetiska (PK) uppgifter

Den PK-studie (studie FLT1501) som väckte farhågor utfördes för att utvärdera den komparativa säkerheten av Flutiform jämfört med de marknadsförda inhalationssprayerna med monoprodukt. Cirka 20 patienter i varje arm av denna parallellgruppsstudie administrerades Flutiform 500/20 (flutikasonpropionat 500 μ g och formoterolfumarat 20 μ g) eller GSK flutikasonpropionat 500 μ g inhalationsspray + Novartis formoterolfumarat 24 μ g inhalationsspray. Den relativa biotillgängligheten av flutikasonpropionat vid steady state var 67 procent efter Flutiform-administrering jämfört med GSK flutikasonpropionat inhalationsspray.

PK-uppgifterna i studie FLT1501 jämfördes med en motsvarande farmakodynamisk (PD) uppsättning data från studie FLT3503. I båda dessa PK- och PD-studier ingick samma styrkor/doser av Flutiform, GSK flutikasonpropionat inhalationsspray och Novartis formoterolfumarat inhalationsspray, och samtliga produkter i båda studierna administrerades via samma andningsbehållare, vilket möjliggjorde en godtagbar jämförelse av PK- och PD-data. Denna jämförelse visade att trots en lägre relativ biotillgänglighet av flutikasonpropionat så var effekten på pre-dos FEV1 (som var påvisbart förmedlad av flutikasonpropionat ensamt i studie FLT3503) numeriskt större med Flutiform 500 μ g/20 μ g än med GSK flutikasonpropionat 500 μ g (antingen ensamt eller tillsammans med Novartis formoterolfumarat 24 μ g). Att en andra, lägre dos av Flutiform (100 μ g/10 μ g) ingick i PD-studien var också upplysande. Effekterna med den låga dosen av Flutiform (100 μ g/10 μ g) på pre-dos FEV1 liknade dem med den höga dosen av GSK flutikasonpropionat 500 μ g (ensamt eller i kombination med formoterolfumarat 24 μ g).

Enligt litteraturuppgifter saknar sådana skillnader klinisk relevans, även om PK-uppgifterna exakt återspeglar Flutiforms komparativa pulmonella läkemedelsavsättning jämfört med GSK flutikasonpropionat inhalationsspray. Dessutom tyder obalansen mellan Flutiforms PK- och PD-uppgifter på att PK-uppgifterna inte exakt återspeglar den komparativa pulmonella

läkemedelsavsättningen och inte är en godtagbar ersättning för klinisk effekt. Sökanden uppgav vissa skäl som eventuellt skulle kunna förklara en sådan obalans: detta kan vara en följd av avvikelser av en oralt inhaled produkt (OIP) pulmonella PK från standard PK-principer, dvs. till skillnad från konventionell PK-analys (t.ex. för tabletter) är blodkoncentrationerna av OIP en "efter-händelse" (snarare än "före-händelse") ersättning för effekt och standard PK-analys definierar inte nödvändigtvis läkemedlets plats vid det pulmonella verkningsstället.

CHMP noterade att storleksskillnaderna mellan Flutiform och GSK flutikasonpropionat i studie FLT1501 (67 procent relativ biotillgänglighet) ligger inom samma variationsintervall som sågs inom patienterna (från inhalation till inhalation), mellan olika tillverkningsstanser av samma produkt och mellan olika inhalatorer som innehåller samma eller mer än en av samma aktiva substans och saknar negativa kliniska följder, och därför troligtvis är kliniskt irrelevanta. Dessutom visar jämförelsen av dessa PK-uppgifter med PD-uppgifter, studie FLT3503, att trots den lägre relativa biotillgängligheten av flutikasonpropionat i denna nya produkt med fast doskombination så var effekten på pre-dos FEV1 (som var påvisbart förmedlad av flutikasonpropionat ensamt i studie FLT3503) numeriskt större med Flutiform 500 µg/20 µg än med GSK flutikasonpropionat 500 µg (antingen administrerat ensamt eller tillsammans med Novartis formoterolfumarat 24 µg). I studie FLT 3503 ingick dessutom en jämförelse med en lägre dos av Flutiform och effekterna som sågs med denna lägre dos av Flutiform (100 µg/10 µg) på pre-dos FEV1 liknade dem som sågs med den höga dosen av GSK flutikasonpropionat 500 µg (administrerat både ensamt eller i kombination med formoterolfumarat 24 µg). CHMP ansåg att dessa fynd tyder på att PK-uppgifterna från studie FLT1501 inte exakt återspeglar den pulmonella avsättningen och därför inte är en godtagbar ersättning för klinisk effekt av Flutiform.

Dessutom noterade CHMP att behovet av att påvisa antingen farmakokinetisk ekvivalens eller terapeutisk ekvivalens med en referensprodukt inte är ett krav för denna utveckling, som lämnades in i enlighet med direktiv 2001/83/EG, artikel 10b ansökan om fast kombination – som kräver *fullständiga administrativa uppgifter och fullständiga uppgifter om kvalitet, icke-kliniska och kliniska uppgifter enbart för kombinationen*. Den specifika kombinationen av dessa två välkända aktiva substanser, flutikasonpropionat och formoterolfumarat, är ny, varför ekvivalens/terapeutisk ekvivalens inte behöver bevisas.

Maskering av alla mindre kliniska kortikosteroideffekter av den långverkande β_2 agonisten

Av de fem huvudstudier som lämnades in med denna ansökan om godkännande för försäljning var tre studier utformade så att de underlättar en rigorös, internt validerad undersökning av frågan om den långverkande β_2 -agonisten formoterolfumarat "maskerar" Flutiforms bristande kortikosteroideffekter på pre-dos FEV1. Detta effektmått (dvs. förändring av FEV1 från pre-dos vid baslinje) utsågs *à priori* som det primära effektmåttet för att bedöma kortikosteroideffekten.

Sökanden menade att valet av detta effektmått överensstämmer med riktlinjen "Clinical Investigation of Medicinal Products for Treatment of Asthma" - CPMP/EWP/2922/01): det är accepterat som passande effektmått enligt CHMP OIP-riktlinjen (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1) för att mäta effekten av inhalationskortikosteroider och förespråkas av en gemensam expertkommitté av American Thoracic Society och European Respiratory Society (ATS/ERS) som ett centralt effektmått vid astmastudier.

Efter bedömning av pre-dos FEV1-uppgifterna i de tre specificerade studierna framkom att formoterolfumarat saknar effekt på pre-dos FEV1 i två av de tre studierna, medan det i den tredje studien fanns viss kvarvarande formoterol-effekt på pre-dos FEV1 men inte tillräckligt för att förklara de olika storlekarna av behandlingseffekt på pre-dos FEV1 mellan Flutiform och flutikasonpropionat inhalationsspray.

CHMP gav sitt stöd till den kliniska studiens utformning i det kliniska fas III-utvecklingsprogrammet och användningen av pre-dos FEV1 som primärt effektmått för effekt avseende kortikosteroideffekt.

Kommittén ansåg också att de kortikosteroideffekter som sågs med Flutiform inte är mindre än de som sågs med GSK flutikasonpropionat inhalationsspray och att formoterolfumarat inte märkbart ”maskerar” någon mindre kortikosteroideffekt. Den synbart lägre systemiska tillgängligheten för flutikasonpropionat i Flutiform jämfört med GSK flutikasonpropionat inhalationsspray verkar inte ge en sämre klinisk effekt. De kliniska fynden tyder på att flutikasonpropionat i Flutiform inte ger lägre kliniska effekter jämfört med GSK flutikasonpropionat.

Astmakontroll och exacerbationer

Astmakontroll är ett av de två främsta målen vid astmabehandling (den andra är reduktion av exacerbationsrisken). Det är ett flerdimensionellt koncept i vilket ingår symptom, uppvaknanden om natten, användning av akutmedicin, lungfunktion och aktivitetsbegränsning. Flera effektmått som återspeglar dessa olika sidor av astmakontrollen moduleras av långverkande β -agonister.

Enligt data från sökanden är astmakontrollen med Flutiform överlägset astmakontrollen med flutikasonpropionat inhalationsspray ensamt. Dessutom liknade astmakontrollen med Flutiform astmakontrollen med flutikasonpropionat inhalationsspray + formoterolfumarat inhalationsspray. Vad gäller huvudstudiernas duration (8–12 veckor) finns det i litteraturen stöd för uppfattningen att behandlingseffekterna på astmakontrollvariabler är störst inom 3 månader och därefter upprätthålls. Som sådana menade sökanden att astmakontrollresultaten från huvudstudierna logiskt sett bör extrapoleras till längre sikt.

Frågan från CHMP antyder att den relativa biotillgängligheten på 67 procent för flutikasonpropionat-komponenten av Flutiform jämfört med GSK flutikasonpropionat inhalationsspray kan övergå i en sämre effekt av inhalationskortikosteroider och att denna sämre effekt hellre bör utvärderas i en 6 till 12 månader lång exacerbationsstudie. Denna hypotes har i sin tur lett till farhågor beträffande durationen av sökandens 8 till 12 veckor långa studier. Det hävdades dessutom att ”svåra” exacerbationer är den mest särskiljande exacerbationsvariabeln.

Sökanden har dock inte funnit några bevis som stödjer en sådan uppfattning i litteraturen. Studier som jämförde en tvåfaldig dosmultipel av flutikasonpropionat har aldrig uppvisat något dossvar för exacerbationer. I dessa ingår två publicerade studier till vilka patienter specifikt rekryterades med en anamnes av aktuella exacerbationer, som utfördes under 6 till 12 månader (Ind 2003; Verona 2003). Dessa resultat innebär inte att måttliga skillnader i pulmonell tillförsel av inhalationskortikosteroider kommer att resultera i olika exacerbationsrisker.

Vad gäller förslaget att ”svåra” exacerbationer är den optimala variabeln för att undersöka potentiella skillnader i effekten av inhalationskortikosteroider, kommenterade sökanden att litteraturen inte ger stöd för denna uppfattning. Inte heller finns det något stöd i litteraturen för uppfattningen att exacerbationer som registrerats i sökandens kliniska studier inte skulle vara adekvata. Världens ledande expertgrupp inom andningsvägar (ATS/ERS) har nyligen föreslagit standardiserade definitioner av kliniskt relevanta exacerbationer för användning i framtida prövningar. De exacerbationer som registrerats inom sökandens studier överensstämmer med de som ATS/ERS beskriver (även om det finns terminologiska skillnader).

Av tillgängliga uppgifter i sökandens studier framgår att risken för att ”någon som helst” exacerbation inträffar för jämförelsen ”upptrappning” var 33 procent högre hos patienter som behandlades med flutikasonpropionat än hos patienter som behandlades med Flutiform ($p=0,019$), medan den årliga exacerbationsfrekvensen var 49 procent högre hos patienter behandlade med flutikasonpropionat än hos patienter som behandlades med Flutiform ($p=0,004$). Dessa uppgifter genererades från de fem huvudstudierna på 8 till 12 veckor och visar på Flutiforms nytta som skydd mot exacerbationer jämfört med monoterapi med flutikasonpropionat. Enligt publicerade källor skulle dessa behandlingsskillnader som sämst förbli statiska och som bäst förbättras till Flutiforms fördel över längre tid.

Vad gäller indikationen ”övergång” överensstämde andelen patienter som fick exacerbationer i huvudstudien ”övergång” (studie FLT3503) med den som sågs hos patienter som behandlades med Flutiform och flutikasonpropionat + formoterolfumarat (36,4 procent respektive 35,3 procent), även om analysen saknade särskiljande förmåga eftersom andelen patienter behandlade med monoterapi av flutikasonpropionat som upplevde exacerbationer var liknande (37,4 procent). Vid en analys av årliga exacerbationsfrekvenser i denna studie kunde effekterna av högdos ICS-LABA-behandlingar (inhalationskortikosteroid – långverkande β_2 -agonist) (Flutiform 500 µg/20 µg och flutikasonpropionat 500 µg + formoterolfumarat 24 µg) särskiljas från lågdos ICS-LABA-behandling (flutikasonpropionat 100 µg/10 µg) och monoterapi med flutikasonpropionat 500 µg. En årlig exacerbationsfrekvenskvot på 0,98, dvs. mycket nära likhet för jämförelsen mellan Flutiform 500 µg/20 µg och flutikasonpropionat 500 µg + formoterolfumarat 24 µg, antydde därför icke-underlägsenhet men var inte statistiskt avgörande. Exacerbationsuppgifterna understöddes dock av nattliga symtom och avbrott till följd av brist på effektdata. Dessa effektmått var påvisbart drivna av inhalationskortikosteroider och/eller relaterade till dos/respons av inhalationskortikosteroider, och samtliga gav rigorösa statistiska bevis för att effekterna av inhalationskortikosteroider med Flutiform inte var lägre än de med flutikasonpropionat + formoterolfumarat. Pre-dos FEV₁-uppgifterna i denna studie som återigen var en påvisbart inhalationskortikosteroid-förmedlad effekt gav inga bevis för en lägre effekt av inhalationskortikosteroider med Flutiform än vad som sågs med flutikasonpropionat + formoterolfumarat.

Vad gäller behandlingen ”övergång” accepterade CHMP sökandens diskussion och ansåg att Flutiforms kliniska effekter beträffande astmakontroll och exacerbationsrisk är jämförbara/överensstämmer med de kliniska effekterna av GSK flutikasonpropionat och Novartis formoterolfumarat som ges samtidigt.

Storleken på de förändringar som ses hos ett antal sekundära effektmått hjälper till att kvantifiera den kliniska relevansen av de effekter som ses på lungfunktion och exacerbationsfrekvens. Tvärs över många olika effektmått, såsom avbrott till följd av bristande effekt, symtomfria dagar och nätter och mängden akutmedicin, är storleken på den iakttagna effekten kliniskt viktig. Dessa fynd bör sammanföras med resultaten som visar att de kliniska effekterna av Flutiform är jämförbara med de kliniska effekterna av GSK flutikasonpropionat och Novartis formoterolfumarat som ges samtidigt. Detta ger ytterligare stöd för den kliniska relevansen av de effekter som ses med Flutiform.

Vad gäller indikationen ”upptrappning” accepterade CHMP sökandens diskussion och ansåg att Flutiforms kliniska effekter beträffande astmakontroll är överlägsna de kliniska effekterna av GSK flutikasonpropionat som administreras ensamt. De data som lämnades in för exacerbationer visar ett ökat skydd till Flutiforms fördel jämfört med GSK flutikasonpropionat som administrerades ensamt – risken för att någon som helst exacerbation inträffar var 33 procent högre och den årliga exacerbationsfrekvensen var 49 procent högre hos patienter som fick GSK flutikasonpropionat än hos patienter som fick Flutiform, $p=0,019$ respektive $p=0,004$.

Prediktivt värde av FEV₁ uppgifterna

För att ytterligare hantera de framförda farhågorna över durationen av sökandens kliniska studier och för att komplettera exacerbationsuppgifterna och andra kliniska data, granskade sökanden FEV₁-uppgifterna och deras prediktiva värde.

I sin aktuella ”Consensus Statement on Asthma Control and Exacerbations” fastställde ATS/ERS att pre-dos FEV₁ är ett avgörande effektmått i astmastudier och en prediktor för framtida exacerbationsrisk. Denna rekommendation gjordes på grundval av flera publicerade studier som har visat det prediktiva värdet av pre-dos och slumpmässig/post-dos FEV₁ över både mellanlång och längre sikt. Sökandens egna kort- och långvariga studier har visat på samma samband mellan FEV₁ och framtida exacerbationsrisk.

Förutom ovanstående finns iakttagelsen i flera publicerade studier att FEV1 är störst efter cirka 8 till 12 veckor av inhalationskortikosteroid-baserad behandling och är stabil därefter. Återigen sågs ett liknande mönster från sökandens egen långvariga studie.

Som framgår av sökandens kliniska studier: För indikationen ”upptrappning” var både pre-dos och post-dos FEV1-effekterna vid 8 till 12 veckor signifikant större med Flutiform än med flutikasonpropionat: för indikationen ”övergång” var både pre-dos och post-dos FEV1-effekterna numeriskt till Flutiforms fördel jämfört med flutikasonpropionat + formoterolfumarat (i både populationsjämförelsen Per Protocol och Intention-to-Treat).

Sammanfattningsvis, med tanke på det långvariga prediktiva värdet av FEV1, den statiska karaktären av FEV1 efter 8 till 12 veckors behandling, samt mönstret av FEV1-data som setts i de fem huvudstudierna, anser CHMP att det inte finns någon anledning att förvänta sig att den långsiktiga exacerbationsrisken med Flutiform kan överskrida den med flutikasonpropionat ensamt (indikationen ”upptrappning”) eller flutikasonpropionat i kombination med formoterolfumarat (indikationen ”övergång”). Dessa slutsatser som bygger på en indirekt bedömning av framtida exacerbationsrisk överensstämmer med och stödjer de som bygger på en direkt observation av exacerbationsfrekvenser under de kliniska studierna.

CHMP ansåg att kliniska data genererade över 6 till 12 månader för att ytterligare klarlägga nivån av astmakontroll och ytterligare bedöma exacerbationsfrekvenser som setts med Flutiform jämfört med flutikasonpropionat administrerat samtidigt med formoterolfumarat eller administrerat ensamt inte är nödvändiga.

Skäl till positivt yttrande

- Kommittén har övervägt anmälan om hänskjutande som inleddes av Storbritannien enligt artikel 29.4 i rådets direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén har granskat alla tillgängliga data som sökanden lämnat in för att ta itu med den potentiellt allvarliga risken för folkhälsan, särskilt effekten beträffande långvarig astmakontroll.
- Kommittén fann att de inlämnade studierna har tillräckligt bevisat den totala säkerheten och effekten.
- Kommittén drog därför slutsatsen av Flutiforms nytta/risk-förhållande vid de tillämpade indikationerna är gynnsamt.

CHMP har rekommenderat att godkännandet för försäljning beviljas för vilket produktresumé, märkning och bipacksedel kvarstår i enlighet med de slutgiltiga versioner som uppnåddes vid samordningsgruppens förfarande som anges i bilaga III för Flutiform och associerade namn (se bilaga I).