

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja myönteisen lausunnon perusteet

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Flutiform ja muita kauppanimiä (ks. liite I)

Flutiform 50/5, 125/5 ja 250/10 mikrogrammaa, inhalaatiosumute, suspensio on uusi kiinteä yhdistelmävalmiste, joka sisältää vaikuttavina aineina kahta tunnettua lääkeainetta, flutikasonipropionaattia ja formoterolifumaraattia. Valmiste on tarkoitettu astman hoitoon, ja sen lääkemuoto on inhalaatiosumutesuspensio, jota on kolmea eri vahvuutta. Valmiste annostellaan paineistetulla annossumuttimella (pMDI).

Flutikasonipropionaatti on sisäänhengitettävä glukokortikosteroidi, jolla on voimakas paikallinen tulehdusta lievittävä vaikutus ja jonka käytön yhteydessä esiintyy vähemmän haittavaikutuksia kuin suun kautta annettavia kortikosteroideja käytettäessä. Flutikasonipropionaatin on osoitettu vähentävän astman oireita ja pahenemisvaiheita ja vähentävän hengitysteiden reaktioherkkyttä histamiinia ja metakoliinia kohtaan potilailla, joilla on hyperreaktiiviset hengitystiet.

Formoterolifumaraatti on selektiivinen pitkävaikutteinen beeta₂-agonisti, jota keuhkoputkien sileän lihaksen adrenergiset beeta₂-reseptorit suosivat, jolloin tuloksena on keuhkoputkien sileää lihasta rentouttava ja keuhkoputkia laajentava vaikutus. Formoterolifumaraattia käytetään suun kautta hengitettävänä hoitona potilailla, jotka sairastavat palautuvaa hengitysteiden ahtautumista. Kun formoterolia hengitetään suun kautta, keuhkoputkien laajentuminen alkaa nopeasti eli 1–3 minuutissa. Yhden annoksen keuhkoputkia laajentava vaikutus kestää 12 tuntia. Formoterolifumaraatti on erityisen käyttökelpoinen palautuvaa hengitysteiden ahtautumista sairastavilla potilailla, joiden oireet ovat jatkuneet, vaikka heitä on hoidettu tulehdusta lievittävällä lääkeaineella, kuten hengitettävällä kortikosteroidilla.

Nämä lääkevalmisteet ovat suun kautta hengitettäviä valmisteita, ja hengitettävän glukokortikosteroidin ja selektiivisen pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin yhdistelmähoito on vakiintuneessa käytössä astmaa sairastavien aikuisten ja lasten jatkuvana hoitona silloin, kun tällaisen yhdistelmän käyttö katsotaan tarpeelliseksi. Näistä kahdesta tunnetusta vaikuttavasta aineesta, flutikasonipropionaatista ja formoterolifumaraatista, muodostettu spesifinen kiinteä yhdistelmävalmiste on kuitenkin uutta. Haettu käyttöaihe on astman jatkuva hoito silloin, kun yhdistelmävalmisteen (sisäänhengitettävä kortikosteroidi ja pitkävaikutteinen beeta₂-agonisti) käyttö on tarpeen

- potilailla, joiden sairautta ei ole saatu riittävän hyvin hallintaan sisäänhengitettävillä kortikosteroideilla ja tarpeen mukaan käytettävällä sisäänhengitettävällä lyhytvaikutteisella beeta₂-agonistilla [”lisäävä” käyttöaihe]

tai

- potilailla, joiden sairaus on jo hyvin hallinnassa hoidolla, jossa käytetään sekä sisäänhengitettävää kortikosteroidia että pitkävaikutteista beeta₂-agonistia [”vaihtokäyttöaihe”].

Flutiformia koskevan kliinisen kehittämisohjelman tarkoituksena oli arvioida valmisteen tehoa ja turvallisuutta sellaisessa potilaspopulaatiossa, jonka hoitoon valmiste on tarkoitettu.

Koko ohjelma käsitti 18 loppuun saatettua tutkimusta, joihin osallistui lähes 5000 potilasta. Flutiformin vaiheen III viiteen keskeiseen tutkimukseen osallistui noin 2500 potilasta, ja turvallisuustietokannassa on yli 1900:n Flutiformilla hoidetun potilaan tiedot.

Keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa tutkittiin Flutiformin tehokkuutta ja turvallisuutta verrattuna valmisteen komponenttien antamiseen erikseen ja komponenttien antamiseen yhdessä mutta erillisistä inhalaattoreista hengitettynä. Lisätutkimuksissa tarkasteltiin Flutiformin tehoa ja turvallisuutta verrattuna

muihin yhdistelmähoitoihin. Kehittämishjelmassa arvioitiin myös Flutiformin tehoa ja turvallisuutta tilajatkkeen avulla ja ilman tilajatketta annettuna sekä selvitettiin Flutiformin tehoa ja turvallisuutta asiaankuuluvissa potilasalaryhmissä.

Vastustava jäsenvaltio totesi, ettei sen paremmin farmakokineettisistä kuin kliinisistäkään tutkimuksista ole saatu näyttöä yhtä hyvästä tulehduksen hallinnasta kyseisen uuden kiinteäannoksen yhdistelmävalmisteen sisältämällä flutikasonilla verrattuna yksilääkehoitona annettuun flutikasoniin tai flutikasoniin annettuna yhdistelmänä muiden pitkävaikutteisten beeta₂-agonistien kanssa. Molemmissa haetuissa käyttöaiheissa aikaisemmin käytetty sisäänhengitettävä kortikosteroidi (ICS) korvataan Flutiformin sisältämällä sisäänhengitettävällä kortikosteroidilla, josta tällaista näyttöä edellytetään.

Vastustava jäsenvaltio totesi farmakokineettisten ja kliinisten tutkimusten tulosten perusteella, että näyttöä yhtä hyvästä biologisesta hyötyosuudesta tai tulehduksen hallinnasta ei ole saatu, koska

- esitetyissä farmakokineettisissä tiedoissa systeeminen altistuminen flutikasonille oli vähäisempää (67 %) Flutiform-inhalaation jälkeen kuin käytettäessä samanaikaisesti flutikasonia ja formoterolia yhden valmisteen annossumuttimilla.

Kyseiset kliiniset tutkimukset eivät olleet asianmukaisesti suunniteltuja sen vahvistamiseksi, että tulehdus olisi saatu yhtä lailla hallintaan, sillä pahenemisvaiheet (erityisesti vaikeat pahenemisvaiheet) ovat tarpeellinen parametri kahden ICS-valmisteen välisen mahdollisen eron havaitsemiseksi. Mahdollisen eron toteamiseen tarvitaan pitkä, esim. 6–12 kuukautta kestävä tutkimus. Mikään esitetyistä kliinisistä tutkimuksista ei kestänyt niin pitkään.

Artiklan 29(4) mukaisen lausuntomenettelyn puitteissa hakijaa pyydettiin vastaamaan seuraavaan: ”Koska käytettävissä olevat farmakokineettiset tiedot osoittavat, että systeeminen altistus kyseisen kiinteän yhdistelmävalmisteen flutikasonipropionaattikomponentille on pienempi, on aiheutta epäillä, että tätä kiinteää yhdistelmävalmistetta saavat potilaat, oli kyseessä sitten korvaus- tai lisäyskäyttöaihe, eivät ehkä saakaan astman pitkäaikaisen hallinnan kannalta yhtä tehokasta hoitoa. Hakijan tulisi käsitellä tätä huolenaihetta sitä taustaa vasten, että kliininen tutkimus kesti melko lyhyen aikaa ja että kyseisen kiinteän yhdistelmävalmisteen sisältämä formoterolifumaraattikomponentti on saattanut oireita lievittämällä ja keuhkoputkia laajentamalla peittää astman hallinnan heikkenemistä.”

Farmakokineettiset (PK) tiedot

Huolta aiheuttanut farmakokineettinen tutkimus (tutkimus FLT1501) tehtiin Flutiform-valmisteen suhteellisen turvallisuuden arvioimiseksi markkinoilla oleviin yhden valmisteen annossumuttimiin verrattuna. Tämän rinnakkaisryhmätutkimuksen kummassakin hoitoryhmässä oli mukana noin 20 koehenkilöä, joille annettiin Flutiform 500/20 -valmistetta (flutikasonipropionaatti 500 µg ja formoterolifumaraatti 20 µg) tai GSK:n flutikasonipropionaattia 500 µg (annossumutin) + Novartiksen formoterolifumaraattia 24 µg (annossumutin). Flutikasonipropionaatin vakaan tilan suhteellinen biologinen hyötyosuus oli Flutiformin antamisen jälkeen 67 % GSK:n flutikasonipropionaattiin (annossumutin) verrattuna.

Tutkimuksen FLT1501 PK-tietoja verrattiin tutkimuksen FLT3503 vastaaviin farmakodynaamisiin (PD) tietoihin. Käytetyt valmisteet olivat sekä PK- että PD-tutkimuksessa Flutiform, GSK:n flutikasonipropionaatti (annossumutin) ja Novartiksen formoterolifumaraatti (annossumutin) samoina vahvuuksina/annoksina, ja kummassakin tutkimuksessa kaikki valmisteet annettiin saman tilajatkkeen kautta, niin että PK- ja PD-tiedot olivat vertailukelpoisia. Vertailussa havaittiin, että huolimatta flutikasonipropionaatin pienemmästä suhteellisesta biologisesta hyötyosuudesta sen vaikutus annostelua edeltäneeseen FEV₁-arvoon (jonka tutkimuksessa FLT3503 osoitettiin välittyvän yksin flutikasonipropionaatin kautta) oli numeerisesti suurempi Flutiform 500 µg / 20 µg -valmisteella kuin GSK:n flutikasonipropionaatti 500 µg -valmisteella (yksinään tai yhdessä Novartiksen

formoterolifumaraatti 24 µg -valmisteen kanssa). Flutiformin toisen, pienemmän annoksen (100 µg / 10 µg) mukaanottaminen PD-tutkimukseen oli myös valaisevaa. Pieniannoksisen (100 µg / 10 µg) Flutiformin vaikutukset annostelua edeltäneeseen FEV1-arvoon olivat samanlaiset kuin GSK:n suuriannoksisen flutikasonipropionaatti 500 µg -valmisteen vaikutukset (yksinään tai yhdistelmänä formoterolifumaraatti 24 µg -valmisteen kanssa).

Kirjallisuudessa esitetyt tulokset osoittavat, että vaikka PK-tulokset kuvaisivatkin tarkasti Flutiformin lääkeaineen suhteellista kertymistä keuhkoihin verrattuna GSK:n flutikasonipropionaattivalmisteeseen (annossumutin), näillä eroilla ei ole kliinistä merkitystä. Lisäksi Flutiformin PK- ja PD-tietojen välinen ristiriita viittaa siihen, että PK-tulokset eivät kuvaa tarkasti lääkkeen suhteellista kertymistä keuhkoihin eivätkä ole pätevä kliinisen tehon korvike. Hakija esitti joitakin mahdollisia selityksiä tälle ristiriidalle: kyseessä voisi olla suun kautta hengitettävän valmisteen (OIP) tavanomaisista farmakokineettisistä toimintaperiaatteista poikkeava farmakokinetiikka keuhkoissa, eli toisin kuin tavanomaisissa (esimerkiksi tablettien) PK-analyysissä, suun kautta hengitettävien valmisteiden pitoisuudet veressä vastaavat ”tapahtuman jälkeistä” (eikä ”tapahtumaa edeltävää”) tehoa, eikä tavanomaisessa farmakokineettisessä analyysissä välttämättä määritetä lääkeaineen viipymistä sen keuhkoissa sijaitsevassa vaikutuskohdassa.

Lääkevalmistekomitea totesi, että tutkimuksessa FLT1501 havaitut määrälliset erot Flutiformin ja GSK:n flutikasonipropionaatin välillä (67 prosentin suhteellinen biologinen hyötysuhde) ovat samalla vaihtelualueella kuin mitä on havaittu potilaiden joukossa (inhalaatiosta toiseen) saman valmisteen erien välillä sekä samaa vaikuttavaa ainetta tai useampaa kuin yhtä samaa vaikuttavaa ainetta sisältävien inhalaattoreiden välillä, eikä näistä ole aiheutunut haitallisia kliinisiä seurauksia, joten erot ovat todennäköisesti kliinisesti merkityksettömiä. Lisäksi näiden farmakokineettisten tietojen ja farmakodynaamisten tietojen (tutkimus FLT3503) vertailu osoittaa, että huolimatta flutikasonipropionaatin pienemmästä suhteellisesta biologisesta hyötyosuudesta tässä uudessa kiinteässä yhdistelmävalmisteesä sen vaikutus annostelua edeltäneeseen FEV1-arvoon (flutikasonipropionaatti sai vaikutuksen todistetusti aikaan yksinään tutkimuksessa FLT3503) oli numeerisesti suurempi Flutiform 500 µg / 20 µg -valmisteella kuin GSK:n flutikasonipropionaatti 500 µg -valmisteella (yksinään tai annettuna yhdessä Novartiksen formoterolifumaraatti 24 µg -valmisteen kanssa). Tutkimus FLT 3503 sisälsi myös vertailun pienempiannoksisen Flutiformin kanssa, ja tämän pienemmän Flutiform-annoksen (100 µg / 10 µg) vaikutukset annostelua edeltäneeseen FEV1-arvoon olivat samanlaiset kuin GSK:n suuriannoksisen flutikasonipropionaatti 500 µg -valmisteen (annettuna joko yksinään tai yhdistelmänä formoterolifumaraatti 24 µg -valmisteen kanssa). Lääkevalmistekomitean näkemyksen mukaan nämä tulokset viittaavat siihen, että tutkimuksen FLT1501 farmakokineettiset tiedot eivät kuvaa oikein lääkeaineen kertymistä keuhkoihin eivätkä siten ole tässä tutkimuksessa pätevä Flutiformin kliinisen tehon korvike.

Lisäksi lääkevalmistekomitea totesi, että tarve osoittaa joko farmakokineettinen ekvivalenssi tai terapeutinen ekvivalenssi viitevalmisteeseen nähden ei ole edellytyksenä tässä tapauksessa, jossa toimitettiin direktiivin 2001/83/EY artiklan 10b mukainen kiinteää yhdistelmävalmistetta koskeva hakemus. Tällöin edellytetään esitettävän *täydelliset hallinnolliset ja täydelliset laatua koskevat, ei-kliiniset ja kliiniset tiedot pelkästään yhdistelmästä*. Kyseessä oleva kahden ennestään hyvin tunnetun vaikuttavan aineen, flutikasonipropionaatin ja formoterolifumaraatin, spesifinen yhdistelmä on uusi, ja siksi samanarvoisuutta / terapeutista samanarvoisuutta ei tarvitse todistaa.

Pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin aiheuttama kliinisten kortikosteroidivaikutusten vähäisyyden peittyminen

Viidestä keskeisestä tähän myyntilupahakemukseen liitetystä tutkimuksesta kolmen tutkimusasetelma mahdollistaa aukottoman, sisäisesti validoidun tutkimuksen siitä, peittääkö Flutiformin sisältämä pitkävaikutteinen beeta₂-agonisti, formoterolifumaraatti, valmisteen kortikosteroidikomponentin puutteellisia vaikutuksia annostelua edeltäneessä FEV1-arvossa. Tämä päätepiste (eli FEV1-arvon muutos

annostelua edeltäneeseen alkutilanteeseen nähden) suunniteltiin etukäteen pääasialliseksi kortikosteroidivaikutuksen arvioinnin päätepisteeksi.

Hakija totesi, että tämän päätepisteen valinta on yhdenmukainen astman hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden kliinisiä tutkimuksia koskevan ohjeen Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for Treatment of Asthma (CPMP/EWP/2922/01) kanssa. Lääkevalmistekomitean suun kautta hengitettäviä valmisteita koskevan ohjeen (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1) mukaan se on hyväksytty sopivaksi päätepisteeksi mittaamaan hengitetyn kortikosteroidin vaikutusta, ja Amerikan ja Euroopan keuhkolääkäriyhdistysten American Thoracic Societyn ja European Respiratory Societyn yhteinen asiantuntijakomitea (ATS/ERS) puoltaa sitä olennaisena astmatutkimusten päätepisteenä.

Kyseisissä kolmessa tutkimuksessa annostelua edeltävien FEV1-tulosten arvioinnissa kävi ilmi, että kahdessa kolmesta tutkimuksesta formoterolifumaraatilla ei ollut mitään vaikutusta annostelua edeltäneeseen FEV1-arvoon, kun taas kolmannessa tutkimuksessa formoterolilla oli jonkin verran jäännösvaikutusta annostelua edeltäneeseen FEV1-arvoon, mutta se ei riittänyt selittämään Flutiformilla ja flutikasonipropionaattivalmisteella (annossumutin) annettujen hoitojen vaikutuksen eron suuruutta annostelua edeltäneeseen FEV1-arvoon nähden.

Lääkevalmistekomitea kannatti vaiheen III kliinisen kehitysohjelman kliinisiä tutkimusasetelmia ja annostelua edeltäneen FEV1-arvon käyttöä ensisijaisena päätepisteenä kortikosteroidin teholle. Komitea oli myös sitä mieltä, että Flutiformin todetut kortikosteroidivaikutukset eivät ole vähäisempiä kuin GSK:n flutikasonipropionaattivalmisteen (annossumutin) ja että formoterolifumaraatti ei olennaisesti peitä mitään kortikosteroidivaikutuksen heikkoutta. Flutiformin flutikasonipropionaatin näennäisesti pienempi systeeminen saatavuus verrattuna GSK:n flutikasonipropionaattivalmisteen (annossumutin) ei näytä johtavan heikompaan kliiniseen vaikutukseen. Kliiniset havainnot viittaavat siihen, että Flutiformin flutikasonipropionaatti ei ole kliinisiltä vaikutuksiltaan GSK:n flutikasonipropionaattia heikompi.

Astman hallinta ja pahenemisvaiheet

Astman hallinta on yksi astman hoidon kahdesta pääasiallisesta hoitotavoitteesta (toinen tavoite on pahenemisriskin vähentäminen). Kyseessä on moniulotteinen käsite, joka kattaa oireet, yöheräämiset, kohtauslääkityksen käytön, keuhkojen toiminnan ja potilaan toimintakyvyn rajoittumisen. Pitkävaikutteisilla beeta-agonisteilla säädellään monia näistä päätepisteistä, jotka kuvastavat astman eri puolia.

Hakijan toimittamat tulokset osoittivat, että astman hallinta Flutiformilla on tehokkaampaa kuin pelkällä flutikasonipropionaattivalmisteella (annossumutin) ja että astman hallinta Flutiformilla vastaa flutikasonipropionaatti (annossumutin) + formoterolifumaraatti (annossumutin) -valmisteilla saavutettavaa hallintaa. Keskeisten tutkimusten keston (8–12 viikkoa) osalta kirjallisuudesta saadut tiedot tukevat sitä näkemystä, että hoidon vaikutukset astman hallinnan muuttujiin saavuttavat suurimman tehonsa kolmen kuukauden kuluessa ja pysyvät sen jälkeen ennallaan. Hakija oli sitä mieltä, että keskeisten tutkimusten astman hallintaa koskevat tulokset voidaan loogisesti ekstrapoloida pitkälle ajanjaksolle.

Lääkevalmistekomitean esittämä kysymys viittasi siihen, että Flutiformin flutikasonipropionaattikomponentin 67 prosentin suhteellinen biologinen hyötysuhde verrattuna GSK:n flutikasonipropionaattivalmisteen (annossumutin) saattaa merkitä hengitetyn kortikosteroidin heikompa vaikutusta ja että tällainen vaikutuksen heikkous voitaisiin parhaiten arvioida 6–12 kuukauden mittaisessa pahenemisvaiheiden tutkimuksessa. Tämä hypoteesi on vuorostaan johtanut huolenaiheisiin hakijan 8–12 viikon mittaisten tutkimusten keston riittävydestä. Lisäksi esitettiin, että ”vakavat” pahenemisvaiheet ovat kaikkein erotuskykyisin pahenemismuuttuja.

Hakija ei kuitenkaan ole löytänyt tätä näkemystä tukevaa näyttöä kirjallisuudesta. Tutkimuksissa, joissa on vertailtu kaksinkertaistettuja flutikasonipropionaattiannoksia, annosvastetta pahenemisvaiheisiin nähden ei

koskaan ole osoitettu. Näihin tutkimuksiin kuuluu kaksi julkaistua tutkimusta, joihin otettiin erityisesti juuri potilaita, joilla oli hiljattain ollut pahenemisvaiheita. Nämä tutkimukset kestivät 6–12 kuukautta (Ind 2003, Verona 2003). Tulokset eivät viittaa siihen, että pienehköt erot keuhkoihin hengitetyn kortikosteroidin määrässä aiheuttaisivat eroja pahenemisriskissä.

Ehdotukseen, että ”vakavat” pahenemisvaiheet olisivat optimaalinen muuttuja hengitetyn kortikosteroidin vaikutuksen mahdollisia eroja tutkittaessa, hakija totesi, että kirjallisuus ei tue tätä näkemystä. Kirjallisuus ei myöskään tue sitä käsitystä, että hakijan kliinisten tutkimusten aikana havaitut pahenemisvaiheet eivät antaneet riittävästi tietoa. Maailman johtava hengityselinsairauksien asiantuntijaryhmä (ATS/ERS) on äskettäin ehdottanut kliinisesti merkittäville pahenemisvaiheille vakiomääritelmiä, joita voitaisiin hyödyntää myöhemmissä tutkimuksissa. Hakijan tutkimuksissa havaitut pahenemisvaiheet ovat yhdenmukaisia ATS/ERS:n kuvausten kanssa (joskin terminologiassa on eroja).

Hakijan tutkimusten käytettävissä olevien tulosten mukaan lisäyskäyttöaiheessa (”step-up”) minkä tahansa pahenemisen todennäköisyys oli 33 prosenttia suurempi flutikasonipropionaatilla hoidetuilla potilailla verrattuna Flutiformilla hoidettuihin potilaisiin ($p = 0,019$), kun taas vuositasolla pahenemista oli 49 prosenttia enemmän flutikasonipropionaatilla hoidetuilla potilailla verrattuna Flutiformilla hoidettuihin potilaisiin ($p = 0,004$). Nämä tulokset tuotettiin viiden keskeisen 8–12 viikon mittaisen tutkimuksen tuloksista, ja ne osoittavat Flutiformin suojavaikutuksen hyödyn verrattuna yksilääkehoitoon flutikasonipropionaatilla. Julkaistujen lähteiden tiedot viittaavat siihen, että nämä hoitojen väliset erot pysyisivät pahimmassa tapauksessa pitkän ajan kuluessa ennallaan ja parhaassa tapauksessa muuttuisivat Flutiformin hyväksi.

Vaihtoindikaation (”switch”) osalta keskeisessä switch-tutkimuksessa (tutkimus FLT3503) pahenemisjaksoja oli Flutiformilla ja flutikasonipropionaatilla + formoterolifumaraatilla hoidetuilla potilailla yhtä paljon (edellisessä 36,4 % ja jälkimmäisessä 35,3 %), joskaan tällä tutkimuksella ei ollut erottavaa merkitystä, sillä flutikasonipropionaatilla toteutetulla yksilääkehoidolla hoidetuilla potilailla esiintyi yhtä paljon pahenemisjaksoja (37,4 %). Tämän tutkimuksen vuotuistettujen pahenemislukujen analyysissa voitiin kuitenkin erottaa suuriannoksisten ICS-LABA (hengitettävä kortikosteroidi – pitkävaikutteinen beeta₂-agonisti) -hoitojen (Flutiform 500 µg / 20 µg ja flutikasonipropionaatti 500 µg + formoterolifumaraatti 24 µg) vaikutukset pieniannoksisen ICS-LABA -hoidon (flutikasonipropionaatti 100 µg/10 µg) sekä flutikasonipropionaatti 500 µg -valmisteella toteutetun yksilääkehoidon vaikutuksista. Vuositason pahenemissuhdeluku 0,98, eli hyvin lähellä yhtä oleva lukema, Flutiform 500 µg / 20 µg -hoidon ja flutikasonipropionaatti 500 µg + formoterolifumaraatti 24 µg -hoidon vertailussa viittasi siten siihen, ettei eroa toisen hyväksi ole, mutta tulos ei ollut tilastollisesti luotettava. Kuitenkin pahenemisvaiheisiin liittyviä tietoja tukivat tulokset yöllisistä oireista ja hoidon tehottomuudesta johtuvista keskeyttämisistä. Nämä päätepisteet johtuivat todistettavasti sisäänhengitettävästä kortikosteroidista ja/tai riippuivat sisäänhengitettävän kortikosteroidin annoksesta, ja ne kaikki antoivat vahvaa tilastollista näyttöä siitä, että Flutiformin sisäänhengitettävän kortikosteroidin vaikutukset eivät olleet heikompia kuin flutikasonipropionaatti + formoterolifumaraatin vastaavat vaikutukset. Tässä tutkimuksessa annostelua edeltäneet FEV1-tulokset, jotka myös todistettavasti olivat sisäänhengitettävän kortikosteroidin vaikutuksen tulosta, eivät antaneet mitään näyttöä siitä, että Flutiformin sisäänhengitettävän kortikosteroidin vaikutus olisi heikompia kuin flutikasonipropionaatti + formoterolifumaraatilla havaittu kortikosteroidivaikutus.

Vaihtokäyttöaiheen (”switch”) osalta lääkevalmistekomitea hyväksyi hakijan esittämät selvitykset ja oli sitä mieltä, että Flutiformin kliiniset vaikutukset astman hallinnan ja pahenemisriskin osalta ovat vertailukelpoisia tai samanlaisia yhdistelmän annettavien GSK:n flutikasonipropionaatin ja Novartiksen formoterolifumaraatin kliinisten vaikutusten kanssa.

Eri sekundaarisissa päätepisteissä todettujen muutosten suuruus auttaa kvantifioimaan havaittujen keuhkojen toimintaan ja pahenemistiheyteen liittyvien vaikutusten kliinisen merkityksen. Monissa eri päätepisteissä, kuten hoidon keskeyttäminen sen tehottomuuden takia, oireettomat päivät ja yöt ja käytetyn

kohtauslääkityksen määrä, todetun vaikutuksen voimakkuus on kliinisesti merkittävä. Nämä havainnot tulee liittää niihin tuloksiin, jotka osoittavat, että Flutiformin kliiniset vaikutukset ovat vertailukelpoisia yhdessä annettujen GSK:n flutikasonipropionaatin ja Novartiksen formoterolifumaraatin kliinisten vaikutusten kanssa. Tämä tukee Flutiformin todettujen vaikutusten kliinistä merkittävyyttä edelleen.

Lisäyskäyttöaiheen ("step-up") osalta lääkevalmistekomitea jälleen hyväksyi hakijan esittämät selvitykset ja oli sitä mieltä, että Flutiform on astman hallinnassa kliinisiltä vaikutuksiltaan huomattavasti parempi kuin yksinään annettu GSK:n flutikasonipropionaatti. Esitetyt pahenemisvaiheisiin liittyvät tulokset osoittavat, että Flutiformilla on parempi suojauskyky yksinään annettuun GSK:n flutikasonipropionaattiin verrattuna – minkä tahansa pahenemisen esiintymisen todennäköisyys oli 33 prosenttia suurempi ja vuositason pahenemisaste oli 49 % suurempi GSK:n flutikasonipropionaattia saaneilla potilailla verrattuna Flutiformia saaneisiin potilaisiin; edellisen $p=0,019$ ja jälkimmäisen 0,004.

FEV₁-tulosten ennustearvo

Käsitelläkseen edelleen huolenaiheita, joita oli esitetty hakijan kliinisten tutkimusten keston suhteen, ja täydentääkseen pahenemisia koskevia ja muita kliinisiä tuloksia hakija esitti katsauksen FEV₁-tuloksiin ja niiden ennustearvoon.

Hiljattain antamassaan astman hallintaa ja pahenemisvaiheita koskevassa konsensuslausunnossa ATS/ERS totesi annostelua edeltävän FEV₁-arvon olevan olennainen astmatutkimusten päätepiste ja myöhemmän pahenemisriskin ennustaja. Tämä suositus tehtiin usean julkaistun tutkimuksen perusteella, joissa on osoitettu annostelua edeltävän ja satunnaisen / annostelun jälkeisen FEV₁-arvon ennustearvo sekä keskipitkällä että pitemmällä aikavälillä. Hakijan omissa lyhyt- ja pitkäkestoisissa tutkimuksissa on osoitettu sama yhteys FEV₁-arvon ja myöhemmän pahenemisriskin välillä.

Edellä esitetyn lisäksi useissa julkaistuissa tutkimuksissa on esitetty havainto, että FEV₁-arvo on hengitettävään kortikosteroidiin perustuvassa hoidossa suurimmillaan noin 8–12 viikkoa hoidon aloittamisesta ja pysyy sen jälkeen vakaana. Vastaavanlainen säännönmukaisuus havaittiin myös hakijan omassa pitkäkestoisessa tutkimuksessa.

Hakijan kliinisten tutkimusten tuloksista todetaan: Lisäyskäyttöaiheessa ("step-up") vaikutus sekä annostelua edeltäneeseen että annostelun jälkeiseen FEV₁-arvoon 8–12 viikon kohdalla oli merkittävästi suurempi Flutiformilla kuin flutikasonipropionaatilla. Vaihtokäyttöaiheessa ("switch") vaikutus sekä annostelua edeltäneeseen että annostelun jälkeiseen FEV₁-arvoon oli numeerisesti parempi Flutiformilla kuin flutikasonipropionaatti + formoterolifumaraatilla [sekä hoidon läpikäyneiden (per protocol) että lähtöryhmien (intention-to-treat) populaatiovertailussa].

Yhteenvetona todetaan, että ottaen huomioon FEV₁-arvon varteenotettavuuden pitkäaikaisennusteena, FEV₁-arvon pysyvyyden 8–12 viikon hoidon jälkeen ja viidessä keskeisessä tutkimuksessa havaitun FEV₁-tulosten säännönmukaisuuden lääkevalmistekomitea katsoi, ettei ole syytä olettaa, että Flutiformin käyttöön liittyisi suurempi pitkän aikavälin pahenemisriski kuin pelkän flutikasonipropionaatin käyttöön (lisäyskäyttöaihe) tai flutikasonipropionaatin käyttöön formoterolifumaraatin kanssa (vaihtokäyttöaihe). Nämä myöhemmän pahenemisriskin välilliseen arviointiin perustuvat päätelmät ovat yhdenmukaisia pahenemisen suoraan havainnointiin kliinisissä tutkimuksissa perustuvien päätelmien kanssa ja tukevat niitä.

Lääkevalmistekomitean näkemyksen mukaan ei tarvita 6–12 kuukautta kestäviä kliinisiä tutkimuksia, joissa arvioitaisiin tarkemmin Flutiformilla saavutettavaa astman hallinnan tasoa ja hoidon yhteydessä ilmeneviä pahenemisvaiheita verrattuna flutikasonipropionaattiin yksinään tai yhdessä formoterolifumaraatin kanssa annettuna.

Myönteisen lausunnon perusteet

Ottaen huomioon, että

- komitea otti huomioon ilmoituksen neuvoston direktiivin 2001/83/EY 29(4) artiklan nojalla Yhdistyneen kuningaskunnan aloitteesta tehdyn lausuntopyyntömenettelyn virellepanosta,
- komitea tarkasti kaikki saatavilla olevat hakijan toimittamat tiedot selvittääkseen epäilyksen mahdollisesta vakavasta riskistä kansanterveydelle ja erityisesti tehosta pitkäaikaisessa astman hallinnassa,
- komitea katsoi, että esitetyt tutkimustulokset riittävät osoittamaan lääkevalmisteen yleisen turvallisuuden ja tehon,
- komitea tuli siihen tulokseen, että Flutiformin riski-hyötysuhde on positiivinen haetuissa käyttöaiheissa.

Lääkevalmistekomitea on suositellut myyntiluvan myöntämistä. Lupaan liittyvät valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste ovat liitteessä III, ja ne pysyvät koordinoitiryhmän menettelyn tuloksena saatujen lopullisten versioiden mukaisina Flutiformin ja muiden kauppanimien osalta (katso liite I).