

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de l'avis positif

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Flutiform et noms associés (voir Annexe I)

Flutiform 50/5, 125/5 et 250/10 microgrammes, suspension sous pression pour inhalation, est une nouvelle association à doses fixes de deux substances médicamenteuses actives bien connues, le propionate de fluticasone et le fumarate de formotérol. Il est destiné à la prise en charge de l'asthme et se présente sous la forme d'une suspension sous pression pour inhalation en trois dosages; il est administré à l'aide d'un inhalateur-doseur sous pression.

Le propionate de fluticasone est un glucocorticostéroïde à inhaler présentant une puissante activité anti-inflammatoire locale et une incidence d'effets indésirables plus faible que celle observée avec les corticostéroïdes oraux. Il a été montré que le propionate de fluticasone réduit les symptômes et les exacerbations de l'asthme et diminue la réactivité des voies respiratoires à l'histamine et à la méthacholine chez les patients dont les voies respiratoires sont hyper-réactives.

Le fumarate de formotérol est un agoniste β_2 adrénergique sélectif de longue durée d'action et exerce un effet préférentiel sur les récepteurs β_2 adrénergiques des muscles lisses bronchiques pour produire un relâchement et une bronchodilatation. Le fumarate de formotérol est utilisé par inhalation orale pour la prise en charge des patients présentant une obstruction réversible des voies respiratoires. Une inhalation orale de formotérol induit un début rapide de bronchodilatation, en 1 à 3 minutes, et la bronchodilatation produite par une seule dose dure 12 heures. Le fumarate de formotérol est particulièrement utile pour les patients présentant une obstruction réversible des voies respiratoires, dont les symptômes persistent malgré un traitement par un agent anti-inflammatoire tel qu'un corticostéroïde inhalé.

Les produits sont destinés à une inhalation orale et le traitement d'association par un glucocorticostéroïde inhalé et un agoniste β_2 adrénergique sélectif de longue durée d'action est bien établi pour une utilisation dans le traitement régulier des adultes et des enfants asthmatiques, chez lesquels l'utilisation d'une telle association est jugée appropriée. Cependant, la formulation spécifique d'une association à doses fixes de ces deux principes actifs bien connus, le propionate de fluticasone et le fumarate de formotérol, est nouvelle.

L'indication prévue est le traitement régulier de l'asthme, lorsque l'utilisation d'un produit d'association (un corticostéroïde inhalé et un agoniste β_2 de longue durée d'action) est adaptée:

- chez les patients qui ne sont pas suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et «si besoin» un agoniste β_2 inhalé de courte durée d'action [indication «d'intensification»]

ou

- chez les patients qui sont déjà suffisamment contrôlés prenant à la fois un corticostéroïde inhalé et un agoniste β_2 de longue durée d'action [indication «de changement de traitement»].

Le programme de développement clinique de Flutiform a été défini pour évaluer l'efficacité et la sécurité dans la population de patients visée.

Le programme complet comprenait 18 études terminées et incluait près de 5 000 patients. Les cinq études pivots de phase III menées avec Flutiform incluaient environ 2 500 patients et la base de données de sécurité contient plus de 1 900 patients traités par Flutiform.

Les études cliniques pivots ont été conçues pour comparer l'efficacité et la sécurité de Flutiform en administrant ses composants individuels d'une part séparément et d'autre part simultanément mais à l'aide d'inhalateurs séparés. Des études complémentaires ont porté sur la comparaison de l'efficacité et de la

sécurité de Flutiform avec celles d'autres traitements d'association. Le programme de développement visait également à évaluer l'efficacité et la sécurité de Flutiform administré avec ou sans chambre d'inhalation et à étudier l'efficacité et la sécurité de Flutiform dans des sous-groupes pertinents.

L'État membre qui a soulevé l'objection a déclaré que la preuve d'un contrôle similaire de l'inflammation par la fluticasone contenue dans ce nouveau médicament d'association à doses fixes, par comparaison avec la fluticasone utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres β_2 agonistes de longue durée d'action, n'a été établie ni dans des études pharmacocinétiques, ni dans des études cliniques. Dans les deux indications revendiquées, le corticostéroïde inhalé (CSI) utilisé auparavant est remplacé par le corticostéroïde inhalé présent dans Flutiform, pour lequel une telle preuve est requise.

Se fondant sur les résultats des études pharmacocinétiques et cliniques, l'État membre ayant soulevé l'objection a déclaré que la preuve d'une biodisponibilité équivalente ou d'un contrôle équivalent de l'inflammation n'est pas établie parce que:

- dans les données pharmacocinétiques présentées, l'exposition systémique à la fluticasone après une inhalation de Flutiform était plus faible (67 %) qu'à la suite d'une inhalation concomitante de fluticasone et de formotérol sous forme de monoproducts fournis par des inhalateurs-doseurs sous pression séparés.

Les conceptions des études cliniques n'étaient pas appropriées pour établir un contrôle équivalent de l'inflammation, car pour distinguer une éventuelle différence entre deux produits CSI, le paramètre indiqué est celui des exacerbations (en particulier des exacerbations sévères). Pour distinguer une éventuelle différence, il est nécessaire de mener une étude de longue durée, par exemple sur une période de 6 à 12 mois. Aucun des essais cliniques présentés ne portait sur une telle durée.

Dans le cadre de la saisine formée au titre de l'article 29, paragraphe 4, le demandeur a été invité à répondre aux questions suivantes: *«À la lumière des données pharmacocinétiques disponibles, montrant une exposition systémique plus faible au composant propionate de fluticasone de ce produit d'association à doses fixes, il est à craindre que le patient recevant cette association à doses fixes, que ce soit pour l'indication «de changement de traitement» ou pour l'indication «d'intensification», ne ressente pas le même degré d'efficacité en ce qui concerne le contrôle de longue durée de l'asthme. Le demandeur doit discuter cette question à la lumière de la durée relativement courte de l'étude clinique et du fait que le composant fumarate de formotérol dans cette association à doses fixes ait pu masquer une perte de contrôle s'agissant des symptômes et de la bronchodilatation.»*

Données pharmacocinétiques (PK)

L'étude PK (étude FLT1501), qui a suscité ces inquiétudes, a été menée pour une évaluation comparative de la sécurité de Flutiform et de celle des monoproducts des inhalateurs-doseurs sous pression présents sur le marché. Environ 20 sujets de chaque bras de cette étude menée sur des groupes parallèles ont reçu Flutiform 500/20 (500 μ g de propionate de fluticasone et 20 μ g de fumarate de formotérol) ou 500 μ g de propionate de fluticasone en inhalateur-doseur sous pression de GSK + 24 μ g de fumarate de formotérol en inhalateur-doseur sous pression de Novartis. La biodisponibilité relative du propionate de fluticasone à l'état d'équilibre était de 67 % après une administration de Flutiform, comparée à celle du propionate de fluticasone en inhalateur-doseur sous pression de GSK.

Les données PK de l'étude FLT1501 ont été comparées avec un ensemble de données pharmacodynamiques (PD) correspondantes issues de l'étude FLT3503. Ces études PK et PD portaient toutes deux sur les mêmes dosages/doses de Flutiform, de propionate de fluticasone en inhalateur-doseur sous pression de GSK et de fumarate de formotérol en inhalateur-doseur sous pression de Novartis et tous les produits ont été administrés dans les deux études en utilisant la même chambre d'inhalation, permettant

ainsi une comparaison valable des données PK et PD. Cette comparaison a montré qu'en dépit d'une biodisponibilité relative plus faible du propionate de fluticasone, l'effet sur le volume expiratoire maximum en 1 seconde (VEMS) pré-dose (dont l'induction par le propionate de fluticasone seul a été démontrée dans l'étude FLT3503) était numériquement supérieur avec Flutiform 500 µg/20 µg à celui induit par le propionate de fluticasone 500 µg de GSK (utilisé soit seul soit conjointement avec le fumarate de formotérol 24 µg de Novartis). L'inclusion d'une seconde dose plus faible de Flutiform (100 µg/10 µg) dans l'étude PD a également été instructive. Les effets sur le VEMS pré-dose observés avec la faible dose de Flutiform (100 µg/10 µg) étaient similaires à ceux induits par la dose élevée de propionate de fluticasone 500 µg de GSK (utilisé seul ou en association avec le fumarate de formotérol 24 µg).

Des données de la littérature scientifique indiquent que même si les résultats PK reflètent fidèlement un dépôt pulmonaire comparable de médicament dans les poumons pour Flutiform et pour le propionate de fluticasone en inhalateur-doseur sous pression de GSK, ces différences ne sont pas cliniquement importantes. En outre, la discordance entre les données PK et PD obtenues pour Flutiform suggère que les données PK ne reflètent pas fidèlement un dépôt pulmonaire comparable et ne peuvent se substituer de façon valable à l'effet clinique. Le demandeur a présenté plusieurs raisons qui pourraient expliquer cette discordance: elle pourrait dépendre de l'écart entre les données PK pulmonaires du produit utilisé par inhalation orale (PIO) et les principes PK standard, c'est-à-dire que contrairement à une analyse PK conventionnelle (par exemple pour des comprimés), les concentrations sanguines des PIO sont des données de substitution «post-événement» (et non pas «pré-événement») pour l'efficacité et une analyse PK standard ne définit pas obligatoirement la présence du médicament sur le site d'action pulmonaire.

Le CHMP a noté que les différences d'ampleur observées entre Flutiform et le propionate de fluticasone de GSK dans l'étude FLT1501 (biodisponibilité relative de 67 %) se situent dans la même plage de variance que celles observées chez un même patient (d'une inhalation à une autre), entre différents lots du même produit et entre différents inhalateurs contenant le même ou les mêmes principes actifs, qu'elles sont sans conséquence clinique indésirable et qu'il est par conséquent probable qu'elles ne soient pas cliniquement importantes. De plus, la comparaison de ces données PK avec les données PD, dans l'étude FLT3503, montre que malgré la biodisponibilité relative plus faible du propionate de fluticasone pour ce nouveau produit d'association à doses fixes, l'effet sur le VEMS pré-dose (dont l'induction par le propionate de fluticasone seul a été démontrée dans l'étude FLT3503) était numériquement plus important avec Flutiform 500 µg/20 µg qu'avec le propionate de fluticasone 500 µg de GSK (administré soit seul, soit en association avec le fumarate de formotérol 24 µg de Novartis). L'étude FLT 3503 comprenait également une comparaison avec une dose plus faible de Flutiform et les effets sur le VEMS pré-dose observés avec cette dose (100 µg/10 µg) étaient similaires à ceux obtenus avec la dose élevée de propionate de fluticasone 500 µg de GSK (administré seul ou en association avec le fumarate de formotérol 24 µg). Le CHMP a estimé que ces résultats suggèrent que les données PK de l'étude FLT1501 ne reflètent pas fidèlement le dépôt pulmonaire et que par conséquent elles ne constituent pas dans cette étude une mesure de substitution valable pour l'efficacité clinique de Flutiform.

Par ailleurs, le CHMP a noté que la nécessité de démontrer l'équivalence, soit pharmacocinétique, soit thérapeutique, avec un produit de référence n'est pas une exigence applicable à ce développement, qui a été soumis pour une demande concernant une association fixe conformément à la directive 2001/83/CE, article 10, paragraphe 1, point b – exigeant *des données complètes administratives et des données de qualité, non cliniques et cliniques complètes uniquement pour l'association*; seule l'association spécifique de ces deux principes actifs bien connus, le propionate de fluticasone et le fumarate de formotérol, est nouvelle et par conséquent l'équivalence pharmacocinétique ou thérapeutique n'a pas à être prouvée.

Masquage d'un quelconque effet clinique inférieur du corticostéroïde par l'agoniste β_2 de longue durée d'action

Parmi les cinq études pivots soumises avec la demande d'autorisation de mise sur le marché concernée, trois études étaient conçues pour faciliter un examen rigoureux, validé en interne, visant à déterminer si l'agoniste β_2 de longue durée d'action, le fumarate de formotérol, «masque» des effets insuffisants du corticostéroïde de Flutiform sur le VEMS pré-dose. Ce critère d'évaluation (à savoir la variation du VEMS par rapport à la valeur pré-dose en ligne de base) a été désigné *a priori* comme constituant le critère principal d'évaluation de l'effet du corticostéroïde.

Le demandeur a déclaré que le choix de ce critère d'évaluation est conforme à la note explicative intitulée *Clinical Investigation of Medicinal Products for Treatment of Asthma - CPMP/EWP/2922/01* (Investigation clinique des médicaments destinés au traitement de l'asthme); il est accepté comme critère d'évaluation approprié pour mesurer l'effet du corticostéroïde inhalé conformément à la ligne directrice du CHMP relative aux PIO (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1) et il est recommandé comme critère d'évaluation essentiel dans les études de l'asthme par un comité mixte d'experts de l'*American Thoracic Society* (Société américaine de chirurgie thoracique) et de la *European Respiratory Society* (Société européenne de pneumologie) (ATS/ERS).

L'évaluation des données de VEMS pré-dose dans les trois études indiquées a démontré que, dans deux des trois études, le fumarate de formotérol n'a pas d'effet sur le VEMS pré-dose, tandis que dans la troisième étude, il y avait un certain effet résiduel du formotérol sur le VEMS pré-dose, mais il était insuffisant pour expliquer l'ampleur de la différence d'effet du traitement sur le VEMS pré-dose observée entre Flutiform et le propionate de fluticasone en inhalateur-doseur sous pression.

Le CHMP a soutenu les conceptions des études cliniques de la phase III du programme de développement clinique et l'utilisation du VEMS pré-dose comme critère d'évaluation principal de l'efficacité en ce qui concerne l'effet du corticostéroïde. Le comité était également d'avis que les effets du corticostéroïde observés avec Flutiform ne sont pas inférieurs à ceux observés avec le propionate de fluticasone en inhalateur-doseur sous pression de GSK et que le fumarate de formotérol ne «masque» pas sensiblement un quelconque effet inférieur du corticostéroïde. La moindre disponibilité systémique apparente du propionate de fluticasone dans Flutiform, par comparaison avec celle du propionate de fluticasone en inhalateur-doseur sous pression de GSK, ne semblerait pas induire un effet clinique inférieur. Les résultats cliniques suggèrent que le propionate de fluticasone dans Flutiform n'est pas inférieur au propionate de fluticasone de GSK, s'agissant des effets cliniques.

Contrôle de l'asthme et exacerbations

Le contrôle de l'asthme est l'un des deux principaux objectifs thérapeutiques dans la prise en charge de l'asthme (le second étant la réduction du risque d'exacerbations). Il s'agit d'un concept multidimensionnel intégrant les symptômes, les réveils nocturnes, l'utilisation d'une médication de secours, la fonction pulmonaire et la limitation de l'activité. Plusieurs critères reflétant ces différentes facettes du contrôle de l'asthme sont modulés par des agonistes β de longue durée d'action.

Des données présentées par le demandeur ont démontré que le contrôle de l'asthme par Flutiform est supérieur à celui obtenu avec le propionate de fluticasone en inhalateur-doseur sous pression utilisé seul et que le contrôle de l'asthme par Flutiform est similaire à celui que permet le propionate de fluticasone en inhalateur-doseur sous pression + le fumarate de formotérol en inhalateur-doseur sous pression. En ce qui concerne la durée des études pivots (8 à 12 semaines), les données de la littérature scientifique soutiennent le point de vue que les effets du traitement sur les variables du contrôle de l'asthme atteignent un maximum au bout de trois mois et se maintiennent ensuite. Le demandeur prétendait de ce fait que les résultats des études pivots concernant le contrôle de l'asthme devraient logiquement pouvoir être extrapolés au long terme.

La question posée par le CHMP impliquait que la biodisponibilité relative de 67 % du composant propionate de fluticasone de Flutiform, par rapport à celle du propionate de fluticasone en inhalateur-doseur sous pression de GSK, peut se traduire par un effet moindre du corticostéroïde inhalé et que la meilleure façon d'évaluer cet effet inférieur consisterait à mener une étude des exacerbations sur une période de 6 à 12 mois. Cette hypothèse a suscité à son tour des inquiétudes quant à la durée des études du demandeur réalisées sur 8 à 12 semaines. En outre, il a été proposé que les exacerbations «sévères» représentent la variable la plus discriminatoire en matière d'exacerbations.

Toutefois, le demandeur n'a trouvé aucune preuve dans la littérature permettant d'étayer un tel point de vue. Dans des études visant à comparer une double dose multiple de propionate de fluticasone, la réponse en fonction de la dose n'a jamais été démontrée pour les exacerbations. Ces études comprennent deux essais publiés, incluant spécifiquement des patients présentant des antécédents d'exacerbations récentes et qui ont été menés sur une durée de plus de 6 à 12 mois (Ind 2003; Verona 2003). Ces résultats ne suggèrent pas que des différences modestes dans la quantité délivrée de corticostéroïde pulmonaire inhalé entraîneront des différences quant au risque d'exacerbations.

Concernant la suggestion que des exacerbations «sévères» constituent la variable optimale à utiliser pour examiner d'éventuelles différences d'effet du corticostéroïde inhalé, le demandeur a fait remarquer que la littérature scientifique n'étaye pas ce point de vue. Elle n'apporte pas non plus un élément quelconque soutenant l'idée que les exacerbations captées lors des études cliniques menées par le demandeur pourraient ne pas être appropriées. Le principal groupe mondial d'experts en pneumologie (ATS/ERS) a récemment proposé des définitions standardisées pour les exacerbations cliniquement importantes, à utiliser dans les essais futurs. Les exacerbations captées lors des études du demandeur sont conformes à celles décrites par le groupe ATS/ERS (bien qu'il existe des différences de terminologie).

À l'examen des données disponibles dans les études du demandeur, il apparaît que, pour la comparaison dans le cas de l'indication «d'intensification», le risque relatif estimé de «toute» exacerbation était supérieur de 33 % chez les patients sous propionate de fluticasone par rapport à celui des patients traités par Flutiform ($p = 0,019$), tandis que le taux annuel d'exacerbations était plus élevé de 49 % chez les patients sous propionate de fluticasone par rapport à celui des patients traités par Flutiform ($p = 0,004$). Ces données ont été générées à partir des cinq études pivots menées sur 8 à 12 semaines et démontrent le bénéfice protecteur de Flutiform contre les exacerbations, par comparaison à celui du propionate de fluticasone en monothérapie. Des sources publiées indiquent que ces différences de traitement au pire resteraient constantes et au mieux s'amélioreraient en faveur de Flutiform sur le long terme.

Concernant l'indication de «changement de traitement», la proportion de patients présentant des exacerbations dans l'étude pivot de «changement de traitement» (étude FLT3503) était similaire chez les patients sous Flutiform et ceux traités par le propionate de fluticasone + le fumarate de formotérol (36,4 % et 35,3 % respectivement), bien que cette analyse manque de pouvoir discriminatif, puisque la proportion de patients traités par le propionate de fluticasone en monothérapie présentant des exacerbations était similaire (37,4 %). Cependant, une analyse des taux annualisés d'exacerbations observés dans cette étude a permis de différencier les effets des traitements par une forte dose de corticostéroïde inhalé associé à un β_2 agoniste de longue durée d'action (Flutiform 500 $\mu\text{g}/20 \mu\text{g}$ et propionate de fluticasone 500 μg + fumarate de formotérol 24 μg) de ceux du traitement par une faible dose de corticostéroïde inhalé associé à un β_2 agoniste de longue durée d'action (propionate de fluticasone 100 $\mu\text{g}/10 \mu\text{g}$) et de la monothérapie par le propionate de fluticasone 500 μg . Un risque relatif de taux annuel d'exacerbations de 0,98, c'est-à-dire très proche de l'unité, pour la comparaison de Flutiform 500 $\mu\text{g}/20 \mu\text{g}$ versus propionate de fluticasone 500 μg + fumarate de formotérol 24 μg , suggérait par conséquent une non infériorité, mais n'était pas statistiquement définitif. Les données relatives aux exacerbations étaient toutefois confirmées par les symptômes nocturnes et les interruptions de traitement pour absence de données d'efficacité. Il a été démontré que ces critères d'évaluation répondaient à la présence et/ou à la dose de corticostéroïde inhalé et ils apportaient tous une preuve statistique rigoureuse que les effets du corticostéroïde inhalé de

Flutiform n'étaient pas inférieurs à ceux du traitement par le propionate de fluticasone + le fumarate de formotérol. Les données de VEMS pré-dose obtenues dans cette étude, qui démontraient elles aussi un effet induit par le corticostéroïde inhalé, ne fournissaient aucune preuve d'un effet inférieur du corticostéroïde inhalé obtenu avec Flutiform par rapport à celui induit par le propionate de fluticasone + le fumarate de formotérol.

En ce qui concerne l'indication «de changement de traitement», le CHMP a accepté les discussions présentées par le demandeur et a estimé que le point de vue selon lequel les effets cliniques de Flutiform en matière de contrôle de l'asthme et de risque d'exacerbations sont comparables ou similaires aux effets cliniques du propionate de fluticasone de GSK et du fumarate de formotérol de Novartis administrés concomitamment.

L'ampleur des modifications observées pour une série de critères d'évaluation secondaires aide à quantifier l'importance clinique des effets sur la fonction pulmonaire et le taux d'exacerbations qui ont été observés. Pour une large variété de critères d'évaluation, tels que l'interruption pour absence d'efficacité, les jours et les nuits sans symptômes et la quantité de médication de secours, l'intensité de l'effet observé est cliniquement importante. Ces résultats doivent être associés aux données qui montrent que les effets cliniques de Flutiform sont comparables à ceux induits par le propionate de fluticasone de GSK et le fumarate de formotérol de Novartis administrés concomitamment; ils constituent des éléments supplémentaires étayant l'importance clinique des effets observés avec Flutiform.

Concernant l'indication «d'intensification», là encore le CHMP a accepté les discussions présentées par le demandeur et était d'avis que les effets cliniques de Flutiform, s'agissant du contrôle de l'asthme, sont supérieurs à ceux du propionate de fluticasone de GSK administré seul. Les données présentées en ce qui concerne les exacerbations démontrent un bénéfice protecteur plus élevé avec Flutiform par rapport à celui du propionate de fluticasone de GSK administré seul – le risque relatif estimé de toute survenue d'une exacerbation était supérieur de 33 % et le taux annuel d'exacerbations était plus élevé de 49 % chez les patients ayant reçu le propionate de fluticasone de GSK par rapport aux patients ayant reçu Flutiform ($p = 0,019$ et $p = 0,004$ respectivement).

Valeur prédictive des données de VEMS

Pour apporter une réponse supplémentaire aux problèmes que pose la durée des études cliniques menées par le demandeur et pour compléter les données relatives aux exacerbations et d'autres données cliniques, le demandeur a examiné les résultats de VEMS et leur valeur prédictive.

Dans sa récente Déclaration de consensus sur le contrôle de l'asthme et les exacerbations, le groupe d'experts ATS/ERS a identifié le VEMS pré-dose comme critère d'évaluation essentiel dans les études portant sur l'asthme et comme valeur prédictive du risque futur d'exacerbations. Cette recommandation a été formulée sur la base de plusieurs études publiées, qui ont démontré la valeur prédictive du VEMS pré-dose et aléatoire/post-dose, à la fois à moyen et à plus long terme. Les études menées par le demandeur, de courte et de longue durée, ont démontré le même lien entre le VEMS et le risque futur d'exacerbations.

En plus des éléments ci-dessus, il y a l'observation dans plusieurs études publiées du fait que le VEMS est maximal après environ 8 à 12 semaines de traitement à base de corticostéroïde inhalé et qu'il est ensuite stable. Là encore, l'étude de longue durée menée par le demandeur a fait apparaître un schéma similaire.

À l'examen des données issues des études cliniques du demandeur, il apparaît que pour l'indication «d'intensification», les effets sur le VEMS tant pré-dose que post-dose après 8 à 12 semaines étaient significativement supérieurs avec Flutiform par rapport à ceux obtenus avec le propionate de fluticasone; pour l'indication «de changement de traitement», les effets sur le VEMS tant pré-dose que post-dose étaient numériquement en faveur de Flutiform, par comparaison avec ceux induits par le propionate de

fluticasone + le fumarate de formotérol (à la fois lors des comparaisons dans une population traitée selon le protocole et dans une population en intention de traiter).

En conclusion, étant donné la valeur prédictive du VEMS pour le long terme et au vu de la nature statique du VEMS après 8 à 12 semaines de traitement, ainsi que du schéma des données de VEMS observé dans les cinq études pivots, le CHMP considère qu'il n'y a pas de raison d'anticiper que le risque d'exacerbations à long terme avec Flutiform puisse être supérieur à celui du propionate de fluticasone utilisé seul (indication «d'intensification») ou en association avec le fumarate de formotérol (indication de «changement de traitement»). Ces conclusions basées sur une évaluation indirecte du risque futur d'exacerbations sont compatibles avec et soutiennent celles fondées sur une observation directe des taux d'exacerbations au cours des études cliniques.

Le CHMP a estimé que des données cliniques générées sur une période de plus de 6 à 12 mois pour mieux déterminer le niveau de contrôle de l'asthme et mieux évaluer les taux d'exacerbations observés avec Flutiform par comparaison avec le propionate de fluticasone, administré concomitamment avec le fumarate de formotérol ou administré seul, ne sont pas requises.

Motifs de l'avis positif

Considérant que

- le comité a pris en considération la notification de la saisine formée par le Royaume-Uni au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE du Conseil;
- le comité a examiné toutes les données disponibles présentées par le demandeur pour remédier au risque potentiel grave pour la santé publique, en particulier en ce qui concerne l'efficacité en matière de contrôle de l'asthme à long terme;
- le comité a estimé que la sécurité et l'efficacité globales ont été suffisamment prouvées par les études présentées;
- par conséquent, le comité a conclu que le rapport bénéfice/risque de Flutiform dans les indications revendiquées est favorable,

le CHMP a recommandé l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour laquelle le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice restent identiques aux versions finales auxquelles est parvenu le groupe de coordination au cours de sa procédure, comme mentionné dans l'annexe III pour Flutiform et noms associés (voir Annexe I).