

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru avizul favorabil

Concluzii științifice

Rezumatul general al evaluării științifice pentru Flutiform și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Flutiform 50/5, 125/5 și 250/10 micrograme suspensie de inhalat presurizată este o nouă combinație în doză fixă între două substanțe medicamentoase active binecunoscute, fluticazonă propionat și formoterol fumarat. Aceasta este destinată utilizării în gestionarea terapeutică a astmului, fiind preparată sub formă de suspensie de inhalat presurizată în trei concentrații și administrată printr-un inhalator presurizat cu doză măsurată (pMDI).

Fluticazona propionat este un glucocorticosteroid inhalator cu o activitate antiinflamatoare locală intensă și o incidență mai scăzută a reacțiilor adverse decât cea observată în cazul corticosteroizilor orali. S-a demonstrat că fluticazona propionat reduce simptomele și exacerbările astmului și scade reactivitatea căilor respiratorii la histamină și metacolină la pacienții cu căi respiratorii hiperreactive.

Formoterol fumarat este un agonist β_2 adrenergic selectiv cu acțiune de lungă durată și exercită un efect preferențial asupra receptorilor β_2 adrenergici de la nivelul mușchiului neted bronșic pentru a produce relaxare și bronhodilație. Formoterol fumarat se utilizează ca inhalator pe cale orală în gestionarea terapeutică a pacienților cu obstrucție reversibilă a căilor respiratorii. În urma inhalării orale a formoterolului, instalarea bronhodilației este rapidă, în decurs de 1-3 minute, bronhodilația în urma unei singure doze durând 12 ore. Formoterol fumarat este deosebit de util la pacienții cu obstrucție reversibilă a căilor respiratorii care continuă să prezinte simptome în pofida tratamentului cu un agent antiinflamator, cum ar fi un corticosteroid inhalator.

Produsele sunt medicamente inhalate pe cale orală, iar terapia combinată cu un glucocorticosteroid inhalator și un agonist β_2 adrenergic selectiv cu acțiune de lungă durată este bine stabilită pentru utilizarea în tratamentul regulat al adulților și copiilor cu astm, în situația în care utilizarea unei asemenea combinații este considerată adecvată. Cu toate acestea, formula specifică a unei combinații în doză fixă între aceste două substanțe active binecunoscute, fluticazonă propionat și formoterol fumarat, este nouă.

Indicația prevăzută constă în tratamentul regulat al astmului în situația care utilizarea unui produs combinat (un corticosteroid inhalator și un β_2 agonist cu acțiune de lungă durată) este adecvată:

- pentru pacienții la care astmul nu este controlat suficient cu corticosteroizi inhalatori și un β_2 agonist inhalator cu acțiune de scurtă durată, administrat „în funcție de necesități”. [indicație „ascendentă”]

sau

- pentru pacienții la care astmul este deja controlat atât cu un corticosteroid inhalator, cât și cu un β_2 agonist cu acțiune de lungă durată. [indicație de „schimbare”]

Programul de dezvoltare clinică pentru Flutiform a fost creat pentru a evalua eficacitatea și siguranța la populația de pacienți prevăzută.

Programul total a cuprins 18 studii încheiate și a inclus aproape 5000 de pacienți. Cele cinci studii pivot de fază III cu Flutiform au inclus aproximativ 2500 de pacienți, iar baza de date de siguranță include peste 1900 de pacienți tratați cu Flutiform.

Studiile clinice pivot au fost concepute să compare eficacitatea și siguranța Flutiform cu cele ale componentelor sale individuale administrate separat și cu cele ale componentelor sale individuale administrate concomitent, dar inhalate din inhalatoare separate. Studii complementare au comparat eficacitatea și siguranța Flutiform cu cele ale altor terapii combinate. Programul de dezvoltare a evaluat, de asemenea, eficacitatea și siguranța Flutiform administrat cu sau fără o cameră de inhalare și a investigat eficacitatea și siguranța Flutiform între subgrupurile relevante.

Statul membru care a emis obiecții a declarat că nu a fost confirmată dovada unui control similar al inflamației prin fluticazona din acest nou produs combinat în doză fixă în comparație cu fluticazona în monoterapie sau în asociere cu alți β_2 agoniști cu acțiune de lungă durată nici în studii farmacocinetice, nici în studii clinice. În ambele indicații solicitate, corticosteroidul inhalator (CSI) utilizat anterior este înlocuit de corticosteroidul inhalator din Flutiform pentru care este necesară o astfel de dovadă.

Pe baza rezultatelor studiilor farmacocinetice și clinice, statul membru care a emis obiecții a declarat că dovada biodisponibilității echivalente sau a controlului echivalent al inflamației nu este confirmată deoarece:

- în datele farmacocinetice prezentate, expunerea sistemică la fluticazonă a fost mai scăzută (67%) în urma inhalării de Flutiform decât în urma inhalării concomitente de fluticazonă și formoterol din inhalatoare pMDI de monoproduse.

Structurile studiilor clinice nu erau adecvate pentru a determina controlul echivalent al inflamației, deoarece, pentru a distinge o potențială diferență între două produse CSI, exacerbările (în special, exacerbările severe) sunt parametrul indicat. Pentru a distinge o potențială diferență, este necesar un studiu de lungă durată, de exemplu, de 6-12 luni. Niciunul dintre studiile clinice prezentate nu a avut o asemenea durată.

În cadrul procedurii de sesizare inițiate în temeiul articolului 29 alineatul (4), solicitantul a fost invitat să răspundă la următoarele: „Având în vedere datele farmacocinetice disponibile care indică o expunere sistemică mai scăzută la componenta fluticazonă propionat din acest produs combinat în doză fixă, există un motiv de îngrijorare legat de faptul că pacienții care primesc această combinație în doză fixă, fie pentru indicația de „substituire”, fie pentru indicația „ascendentă”, pot să nu prezinte același nivel de eficacitate în ceea ce privește controlul pe termen lung al astmului. Solicitantul trebuie să ia în discuție acest motiv de îngrijorare ținând seama de durata relativ scurtă a studiului clinic și de faptul că formoterol fumarat din această combinație în doză fixă ar fi putut masca o pierdere a controlului prin controlarea simptomelor și a bronhodilatației.”

Data farmacocinetice (PK)

Studiul PK (studiul FLT1501), care a generat motive de îngrijorare, a fost desfășurat pentru a evalua siguranța comparativă a Flutiform față de inhalatoarele pMDI de monoproduse aflate pe piață. Aproximativ 20 de subiecți din fiecare ramură a acestui studiu pe grupuri paralele au fost tratați cu Flutiform 500/20 (fluticazonă propionat 500 μ g și formoterol fumarat 20 μ g) sau cu fluticazonă propionat 500 μ g pMDI GSK + formoterol fumarat 24 μ g pMDI Novartis. Biodisponibilitatea relativă a fluticazonei propionat în starea de echilibru a fost de 67% în urma administrării de Flutiform în comparație cu fluticazona propionat pMDI GSK.

Datele PK din studiul FLT1501 au fost comparate cu un set corespunzător de date farmacodinamice (PD) din studiul FLT3503. Aceste studii PK și PD au inclus amândouă aceleași concentrații/doze de Flutiform, fluticazonă propionat pMDI GSK și formoterol fumarat pMDI Novartis și toate produsele din ambele studii au fost administrate prin aceeași cameră de inhalare, permițând astfel o comparație valabilă a datelor PK și PD. Această comparație a demonstrat că, în pofida unei biodisponibilități relative mai scăzute a fluticazonei propionat, efectul asupra valorii FEV1 înainte de dozare (care a fost mediat în mod demonstrabil de fluticazona propionat în monoterapie în studiul FLT3503) a fost numeric mai mare în cazul Flutiform 500 μ g/20 μ g decât în cazul fluticazonei propionat 500 μ g GSK (fie în monoterapie, fie în asociere cu formoterol fumarat 24 μ g Novartis). Includerea unei a doua doze, mai scăzute, de Flutiform (100 μ g/10 μ g) în studiul PD a fost, de asemenea, instructivă. Efectele în cazul dozei scăzute de Flutiform (100 μ g/10 μ g) asupra valorii FEV1 înainte de dozare au fost similare celor observate în cazul dozei ridicate de fluticazonă propionat 500 μ g GSK (în monoterapie sau în asociere cu formoterol fumarat 24 μ g).

Datele din literatura de specialitate indică faptul că aceste diferențe nu sunt relevante din punct de vedere clinic, chiar dacă datele PK reflectă cu exactitate depunerea comparativă a medicamentului la nivel pulmonar pentru Flutiform față de fluticazonă propionat pMDI GSK. De asemenea, discordanța dintre datele PK și PD

pentru Flutiform sugerează că datele PK nu reflectă cu exactitate depunerea pulmonară comparativă și nu se pot substitui în mod valabil efectului clinic. Solicitantul a prezentat unele motive care ar putea eventual explica discordanța respectivă: aceasta ar putea depinde de diferența dintre datele PK pulmonare ale produsului inhalat pe cale orală (PIO) și principiile PK standard, respectiv, spre deosebire de analiza PK convențională (de exemplu, pentru comprimate), concentrațiile de PIO din sânge reprezintă date de substituție „post-eveniment” (și nu „pre-eveniment”) pentru eficacitate, iar analiza PK standard nu definește în mod necesar prezența medicamentului în locul de acțiune pulmonar.

CHMP a observat că diferențele de amploare observate între Flutiform și fluticazona propionat GSK în studiul FLT1501 (biodisponibilitate relativă de 67%) se află între aceleași limite de varianță ca cele observate în rândul pacienților (de la o inhalare la alta), între diferite loturi ale aceluiași produs și între diferite inhalatoare conținând aceeași sau mai mult de una dintre aceleași substanțe active și nu prezintă consecințe clinice adverse, fiind, așadar, probabil irelevante din punct de vedere clinic. În plus, comparația dintre aceste date PK și datele PD, în cadrul studiului FLT3503, demonstrează că, în pofida biodisponibilității relative mai scăzute a fluticazonei propionat din acest nou produs combinat în doză fixă, efectul asupra valorii FEV1 înainte de dozare (care a fost mediat în mod demonstrabil de fluticazona propionat în monoterapie în studiul FLT3503) a fost numeric mai mare în cazul Flutiform 500 µg/20 µg decât în cazul fluticazonei propionat 500 µg GSK (administrată fie în monoterapie, fie în asociere cu formoterol fumarat 24 µg Novartis). Studiul FLT 3503 a inclus, de asemenea, o comparație cu o doză mai scăzută de Flutiform, iar efectele observate în cazul acestei doze mai scăzute de Flutiform (100 µg/10 µg) asupra valorii FEV1 înainte de dozare au fost similare celor observate în cazul dozei ridicate de fluticazonă propionat 500 µg GSK (administrată în monoterapie sau în asociere cu formoterol fumarat 24 µg). CHMP a considerat că aceste constatări sugerează că datele PK din studiul FLT1501 nu reflectă cu exactitate depunerea pulmonară și, prin urmare, nu constituie în acest studiu o măsură de substituție valabilă pentru eficacitatea clinică a Flutiform.

De asemenea, CHMP a observat că necesitatea de a demonstra fie echivalența farmacocinetică, fie echivalența terapeutică cu un produs de referință nu este o cerință pentru această dezvoltare, care a fost prezentată pentru o cerere pentru combinație fixă în conformitate cu articolul 10 litera (b) din Directiva 2001/83/CE – în temeiul căruia sunt necesare *date administrative complete și date clinice și non-clinice de calitate complete referitoare exclusiv la combinație*; combinația specifică a acestor două substanțe active binecunoscute, fluticazonă propionat și formoterol fumarat, este nouă și, prin urmare, echivalența farmacocinetică sau echivalența terapeutică nu trebuie dovedită.

Mascarea eventualului efect clinic scăzut al corticosteroidului de β_2 agonistul cu acțiune de lungă durată

Din cele cinci studii pivot prezentate împreună cu această cerere de autorizație de punere pe piață, trei studii au fost concepute astfel încât să faciliteze o examinare riguroasă, validată la nivel intern, a eventualității în care β_2 agonistul cu acțiune de lungă durată formoterol fumarat „maschează” efectele deficitare ale corticosteroidului din Flutiform asupra valorii FEV1 înainte de dozare. Acest criteriu de evaluare (respectiv, modificarea valorii FEV1 față de pre-dozare la nivelul inițial de referință) a fost desemnat *a priori* drept criteriu principal de evaluare a efectului corticosteroidului.

Solicitantul a afirmat că alegerea acestui criteriu de evaluare este în concordanță cu Nota explicativă privind investigația clinică a produselor medicamentoase pentru tratamentul astmului – (CPMP/EWP/2922/01); acesta este acceptat drept criteriu de evaluare corespunzător pentru măsurarea efectului corticosteroidului inhalator în conformitate cu Orientarea CHMP privind PIO (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1) și este considerat drept criteriu de evaluare esențial în studiile despre astm de către un comitet mixt de experți al American Thoracic Society (Societatea americană pentru afecțiuni respiratorii) și al European Respiratory Society (Societatea europeană pentru afecțiuni respiratorii) (ATS/ERS).

Evaluarea datelor FEV1 pre-dozare în cele trei studii specificate a demonstrat că, în două din cele trei studii, formoterol fumarat nu are niciun efect asupra valorii FEV1 înainte de dozare, în timp ce în cel de-al treilea studiu a existat un oarecare efect rezidual al formoterolului asupra valorii FEV1 înainte de dozare, dar nu a fost suficient pentru a explica amplitudinea diferenței de efect terapeutic asupra valorii FEV1 înainte de dozare dintre Flutiform și fluticazona propionat pMDI.

CHMP a susținut structurile studiilor clinice din programul de dezvoltare clinică de fază III și utilizarea valorii FEV1 înainte de dozare drept criteriu principal de evaluare a eficacității în ceea ce privește efectul corticosteroidului. Comitetul a considerat, de asemenea, că efectele corticosteroidului observate cu Flutiform nu sunt mai mici decât cele observate cu fluticazona propionat pMDI GSK și că formoterol fumarat nu „maschează” în mod considerabil un eventual efect mai scăzut al corticosteroidului. Disponibilitatea sistemică aparentă mai scăzută a fluticazonei propionat din Flutiform, în comparație cu fluticazona propionat pMDI GSK, nu pare să conducă la un efect clinic mai mic. Constatările clinice sugerează că fluticazona propionat din Flutiform nu este inferioară fluticazonei propionat GSK în ceea ce privește efectele clinice.

Controlul astmului și exacerbări

Controlul astmului este unul din cele două obiective principale de tratament în gestionarea terapeutică a astmului (celălalt fiind reducerea riscului de exacerbare). Acesta este un concept multidimensional care include simptomele, trezirile în timpul nopții, utilizarea medicației de urgență, funcția pulmonară și limitarea activității. Mai multe criterii de evaluare care reflectă aceste fațete diferite ale controlului astmului sunt modulate de β -agoniști cu acțiune de lungă durată.

Datele prezentate de solicitant au demonstrat că nivelul de control al astmului cu Flutiform este superior celui cu fluticazonă propionat pMDI în monoterapie și că nivelul de control al astmului cu Flutiform este similar celui cu fluticazonă propionat pMDI + formoterol fumarat pMDI. În ceea ce privește durata studiilor pivot (8-12 săptămâni), datele din literatura de specialitate confirmă punctul de vedere potrivit căruia efectele tratamentului asupra variabilelor de control al astmului sunt maxime în decurs de 3 luni și se mențin în perioada următoare. Ca atare, solicitantul a susținut că rezultatele privind controlul astmului din studiile pivot ar trebui, în mod logic, să fie extrapolate pe termen mai lung.

Întrebarea adresată de CHMP presupunea că biodisponibilitatea relativă de 67% a componentei fluticazonă propionat din Flutiform în comparație cu fluticazona propionat pMDI GSK se poate materializa într-un efect mai scăzut al corticosteroidului inhalator și că cea mai bună modalitate de evaluare a acestui efect mai scăzut ar consta într-un studiu despre exacerbări cu durata de 6 până la 12 luni. Această ipoteză a generat, la rândul său, motive de îngrijorare legate de durata studiilor solicitantului, respectiv, de 8 până la 12 săptămâni. Mai mult, s-a propus ca exacerbările „severe” să reprezinte variabila cea mai distinctivă în materie de exacerbări.

Cu toate acestea, solicitantul nu a găsit dovezi în sprijinul unui astfel de punct de vedere în literatura de specialitate. În studiile care au comparat o dublă doză multiplă de fluticazonă propionat, răspunsul în funcție de doză pentru exacerbări nu a fost indicat niciodată. Acestea includ două studii publicate care au cuprins în mod expres pacienți cu antecedente de exacerbări recente și care s-au desfășurat pe o perioadă de 6 până la 12 luni (Ind 2003; Verona 2003). Aceste rezultate nu presupun că diferențele modeste în ceea ce privește administrarea pulmonară a corticosteroidului inhalator vor conduce la diferențe în ceea ce privește riscul de exacerbare.

Referitor la sugestia ca exacerbările „severe” să reprezinte variabila optimă cu ajutorul căreia să se examineze potențiale diferențe în ceea ce privește efectul corticosteroidului inhalator, solicitantul a observat că literatura de specialitate nu confirmă acest punct de vedere. De asemenea, literatura de specialitate nu oferă nicio justificare pentru noțiunea legată de faptul că exacerbările înregistrate în studiile clinice ale solicitantului ar putea să nu fie adecvate. Principalul grup global de experți în materie de afecțiuni respiratorii (ATS/ERS) a propus recent definiții standardizate ale exacerbărilor relevante din punct de vedere clinic pentru a fi utilizate în studii viitoare. Exacerbările înregistrate în studiile solicitantului sunt în concordanță cu cele descrise de ATS/ERS (deși există diferențe de terminologie).

Conform datelor disponibile din studiile solicitantului, pentru comparația în ceea ce privește indicația „ascendentă”, probabilitățile „oricărei” exacerbari erau cu 33% mai mari la pacienții tratați cu fluticazonă propionat decât la cei tratați cu Flutiform ($p=0,019$), în timp ce rata anuală a exacerbarilor era cu 49% mai mare la pacienții tratați cu fluticazonă propionat decât la cei tratați cu Flutiform ($p=0,004$). Aceste date au fost generate din cele cinci studii pivot cu durata de 8 până la 12 săptămâni și demonstrează beneficiul protector al Flutiform împotriva exacerbarilor, în comparație cu fluticazona propionat în monoterapie. Sursele publicate indică faptul că aceste diferențe de tratament ar rămâne, în cel mai rău caz, constante și, în cel mai bun caz, s-ar îmbunătăți în favoarea Flutiform pe termen mai lung.

În ceea ce privește indicația de „schimbare”, proporția pacienților care au prezentat exacerbari în studiul pivot de „schimbare” (studiul FLT3503) era similară la pacienții tratați cu Flutiform și la cei tratați cu fluticazonă propionat + formoterol fumarat (36,4% și, respectiv, 35,3%), deși această analiză nu dispunea de capacitatea de diferențiere, întrucât proporția de pacienți tratați cu fluticazonă propionat în monoterapie care prezentau exacerbari era similară (37,4%). Cu toate acestea, o analiză a ratelor anualizate de exacerbari din acest studiu a reușit să diferențieze efectele tratamentelor cu CSI-LABA (corticosteroid inhalator - β_2 agonist cu acțiune de lungă durată) în doze mari (Flutiform 500 $\mu\text{g}/20 \mu\text{g}$ și fluticazonă propionat 500 μg + formoterol fumarat 24 μg) de cele ale tratamentului cu CSI-LABA în doze mici (fluticazonă propionat 100 $\mu\text{g}/10 \mu\text{g}$ și fluticazonă propionat 500 μg în monoterapie). Un raport al ratelor anuale de exacerbari de 0,98, și anume foarte aproape de unitate pentru comparația dintre Flutiform 500 $\mu\text{g}/20 \mu\text{g}$ și fluticazonă propionat 500 μg + formoterol fumarat 24 μg , sugera, prin urmare, non-inferioritatea, dar nu era definitiv din punct de vedere statistic. Cu toate acestea, datele referitoare la exacerbari erau confirmate de simptomele nocturne și de întreruperi ale tratamentului din cauza lipsei datelor de eficacitate. S-a demonstrat că aceste criterii de evaluare erau determinate de prezența și/sau de doza de corticosteroid inhalator, oferind toate dovezi statistice riguroase privind faptul că efectele corticosteroidului inhalator din Flutiform nu erau mai mici decât cele ale fluticazonei propionat + formoterol fumarat. Datele FEV₁ pre-dozare din acest studiu, care erau, din nou, un efect mediat în mod demonstrabil de corticosteroidul inhalator, nu furnizau dovezi despre un efect mai scăzut al corticosteroidului inhalator în cazul Flutiform decât cel observat în cazul fluticazonei propionat + formoterol fumarat.

În ceea ce privește terapia de „schimbare”, CHMP a acceptat discuțiile prezentate de solicitant și a considerat că efectele clinice ale Flutiform în materie de control al astmului și risc de exacerbare sunt comparabile cu/similare efectelor clinice ale fluticazonei propionat GSK și formoterolului fumarat Novartis administrate concomitent.

Amploarea modificărilor observate la o serie de criterii secundare de evaluare ajută la cuantificarea relevanței clinice a efectelor observate asupra funcției pulmonare și asupra ratei de exacerbari. Pentru o mare diversitate de criterii de evaluare, cum ar fi întreruperea tratamentului din cauza lipsei de eficacitate, zilele și nopțile fără simptome și cantitatea de medicație de urgență, amploarea efectului observat este importantă din punct de vedere clinic. Aceste constatări trebuie analizate împreună cu rezultatele care indică faptul că efectele clinice ale Flutiform sunt comparabile cu efectele clinice ale fluticazonei propionat GSK și formoterolului fumarat Novartis administrate concomitent. Acest lucru oferă o confirmare suplimentară a relevanței clinice a efectelor observate cu Flutiform.

În ceea ce privește indicația „ascendentă”, din nou, CHMP a acceptat discuțiile prezentate de solicitant și a considerat că efectele clinice ale Flutiform în materie de control al astmului sunt superioare efectelor clinice ale fluticazonei propionat GSK administrate în monoterapie. Datele prezentate în legătură cu exacerbarile demonstrează un beneficiu protector al Flutiform mai mare în comparație cu fluticazona propionat GSK administrată în monoterapie – probabilitățile producerii oricărei exacerbari erau cu 33% mai mari, iar rata anuală de exacerbari era cu 49% mai mare la pacienții tratați cu fluticazonă propionat GSK decât la cei tratați cu Flutiform, $p=0,019$ și, respectiv, $p=0,004$.

Valoarea predictivă a datelor FEV₁

Pentru a aduce un răspuns suplimentar la motivele de îngrijorare exprimate în legătură cu durata studiilor clinice ale solicitantului și pentru a completa datele referitoare la exacerbări și alte date clinice, solicitantul a evaluat datele FEV1 și valoarea predictivă a acestora.

În recenta Declarație consensuală cu privire la controlul astmului și exacerbări, ATS/ERS a identificat valoarea FEV1 înainte de dozare drept un criteriu de evaluare esențial în studiile referitoare la astm și o valoare predictivă a riscului viitor de exacerbare. Această recomandare a fost formulată pe baza mai multor studii publicate, care au demonstrat valoarea predictivă a valorii FEV1 pre-dozare și aleatorii/post-dozare atât pe termen mediu, cât și pe termen lung. Studiile efectuate de solicitant, pe termen scurt și lung, au demonstrat aceeași asociere între FEV1 și riscul viitor de exacerbare.

Pe lângă cele de mai sus, există observația din mai multe studii publicate potrivit căreia valoarea FEV1 este maximă după aproximativ 8-12 săptămâni de tratament pe bază de corticosteroizi inhalatori și este stabilă în perioada următoare. Din nou, studiul pe termen lung efectuat de solicitant a evidențiat un tipar similar.

Conform datelor din studiile clinice ale solicitantului: pentru indicația „ascendentă”, efectele atât asupra valorii FEV1 pre-dozare, cât și asupra valorii FEV1 post-dozare la 8-12 săptămâni erau semnificativ mai mari în cazul Flutiform decât în cazul fluticazonei propionat; pentru indicația de „schimbare”, efectele atât asupra valorii FEV1 pre-dozare, cât și asupra valorii FEV1 post-dozare erau numerice în favoarea Flutiform față de fluticazona propionat + formoterol fumarat (în ambele cazuri comparațiile fiind în rândul unei populații tratate conform protocolului și în rândul unei populații cu intenție de tratament).

În concluzie, având în vedere valoarea predictivă pe termen lung a FEV1, având în vedere caracterul static al valorii FEV1 după 8 până la 12 săptămâni de tratament și având în vedere tiparul datelor FEV1 observate în cele cinci studii pivot, CHMP consideră că nu există motive să se anticipeze că riscul de exacerbare pe termen lung asociat cu Flutiform poate fi mai mare decât cel asociat cu fluticazona propionat în monoterapie (indicația „ascendentă”) sau cu fluticazona propionat în asociere cu formoterol fumarat (indicația de „schimbare”). Aceste concluzii bazate pe o evaluare indirectă a riscului viitor de exacerbare sunt compatibile cu și le confirmă pe cele bazate pe o observare directă a ratelor de exacerbare în cursul studiilor clinice.

CHMP a considerat că nu sunt necesare date clinice generate pe o perioadă de 6 până la 12 luni pentru o mai bună determinare a nivelului de control al astmului și pentru o mai bună evaluare a ratelor de exacerbări observate cu Flutiform în comparație cu fluticazona propionat, administrată concomitent cu formoterol fumarat sau administrată în monoterapie.

Motive pentru avizul favorabil

Întrucât

- comitetul a analizat notificarea procedurii de sesizare inițiate de Regatul Unit în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE a Consiliului;
- comitetul a evaluat toate datele disponibile prezentate de solicitant pentru eliminarea potențialului risc grav pentru sănătatea publică, în special eficacitatea în ceea ce privește controlul pe termen lung al astmului;
- comitetul a considerat că siguranța și eficacitatea globale au fost suficient dovedite de studiile prezentate;
- prin urmare, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Flutiform în indicațiile solicitate este favorabil,

CHMP a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, eticheta și prospectul sunt în continuare în conformitate cu versiunile finale obținute în timpul procedurii Grupului de coordonare, după cum se menționează în Anexa III pentru Flutiform și denumirile asociate (vezi Anexa I).