

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie pozitívneho stanoviska

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Flutiform a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Flutiform 50/5, 125/5 a 250/10 mikrogramov, inhalačná suspenzia v tlakovom obale, je nová fixná kombinácia dvoch známych účinných látok flutikazón propionátu a formoterol fumarátu. Je určená na použitie pri liečbe astmy, vo forme inhalačnej suspenzie v tlakovom obale v troch silách a podávaná pomocou tlakového dávkovacieho inhalátora (pressurised metered dose inhaler, pMDI).

Flutikazón propionát je inhalačný glukokortikosteroid s vysokou lokálnou protizápalovou aktivitou a nižším výskytom nežiaducich účinkov ako pri perorálnych kortikosteroidoch. Ukázalo sa, že flutikazón propionát redukuje príznaky a exacerbácie astmy a znižuje reaktivitu dýchacích ciest na histamín a metacholín u pacientov s nadmerne reaktívnymi dýchacími cestami.

Formoterol fumarát je selektívny β_2 adrenergický agonista s dlhodobým účinkom a vykazuje preferenčný účinok na β_2 adrenergické receptory na bronchiálnom hladkom svalstve, čím dochádza k jeho uvoľneniu a bronchodilatácii. Formoterol fumarát sa užíva cestou perorálnej inhalácie pri liečbe pacientov s reverzibilnou obštrukciou dýchacích ciest. Po perorálnej inhalácii formoterolu je nástup bronchodilatácie rýchly, v priebehu 1 – 3 minút, a bronchodilatácia po jednej dávke trvá 12 hodín. Formoterol fumarát je vhodný najmä u pacientov s reverzibilnou obštrukciou dýchacích ciest, u ktorých pretrvávajú príznaky napriek liečbe s protizápalovou látkou, ako je inhalačný kortikosteroid.

Produkty sú perorálne inhalované produkty a kombinovaná liečba inhalačného glukokortikosteroidu a selektívneho β_2 adrenergického agonistu s dlhodobým účinkom je dobre zavedená v pravidelnej liečbe dospelých a detí s astmou, kde sa použitie takejto kombinácie považuje za vhodné. Avšak špecifické zloženie fixnej kombinácie týchto dvoch známych účinných látok, flutikazón propionátu a formoterol fumarátu, je nové.

Požadovaná indikácia je pravidelná liečba astmy, kde je použitie kombinovaného produktu (inhalačného kortikosteroidu a β_2 agonistu s dlhodobým účinkom) vhodné:

- pre pacientov neadekvátne kontrolovaných inhalačnými kortikosteroidmi a inhalačným β_2 agonistom s krátkodobým účinkom „podľa potreby“ [indikácia „Step-up“]

alebo

- pre pacientov adekvátne kontrolovaných inhalačným kortikosteroidom, ako aj β_2 agonistom s dlhodobým účinkom [indikácia „Switch“].

Klinický vývojový program pre liek Flutiform bol zostavený na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti v určenej populácii pacientov.

Celkový program pozostával z 18 kompletných štúdií a zahŕňal takmer 5000 pacientov. Päť pivotných štúdií lieku Flutiform fázy III zahŕňalo približne 2 500 pacientov a bezpečnostná databáza zahŕňa viac než 1900 pacientov liečených liekom Flutiform.

Pivotné klinické štúdie boli navrhnuté na porovnanie účinnosti a bezpečnosti lieku Flutiform s jeho jednotlivými zložkami podávanými osobitne a jeho jednotlivými zložkami podávanými spolu, ale inhalovanými z osobitných inhalátorov. Podporné štúdie porovnávali účinnosť a bezpečnosť lieku Flutiform s inými kombinovanými liečbami. Vývojový program hodnotil aj účinnosť a bezpečnosť lieku Flutiform podávaného buď s inhalačným nástavcom, alebo bez neho a skúmal účinnosť a bezpečnosť lieku Flutiform v rámci relevantných podskupín.

Namietajúci členský štát uviedol, že dôkaz podobnej kontroly zápalu flutikazónom v produkte s touto novou fixnou kombináciou v porovnaní s flutikazónom ako monoterapiou alebo v kombinácii s inými

β_2 agonistami s dlhodobým účinkom nebol preukázaný ani vo farmakokinetických, ani v klinických štúdiách. Pri oboch uvedených indikáciách sa predtým používaný inhalačný kortikosteroid (ICS) nahradí inhalačným kortikosteroidom vo Flutiforme, pre ktorý sa takýto dôkaz požaduje.

Na základe výsledkov farmakokinetických a klinických štúdií namietajúci členský štát uviedol, že dôkaz ekvivalentnej biologickej dostupnosti alebo kontrola zápalu nie je stanovená, pretože:

- v predložených farmakokinetických údajoch bola systémová expozícia flutikazónu po inhalácii lieku Flutiform nižšia (67 %) ako po súbežnej inhalácii flutikazónu a formoterolu z inhalátorov pMDI s daným monoproductom.

Dizajny klinických štúdií neboli na stanovenie ekvivalentnej kontroly zápalu vhodné, keďže na rozlíšenie potenciálneho rozdielu medzi dvomi ICS produktmi sú indikovaným parametrom exacerbácie (najmä závažné exacerbácie). Na stanovenie potenciálneho rozdielu je nevyhnutná dlhodobá štúdia, v trvaní napr. 6 – 12 mesiacov. Žiadne z predložených klinických skúšaní netrvalo takto dlho.

V rámci postúpenia veci podľa článku 29 ods. 4 bol žiadateľ vyzvaný, aby sa vyjadril k tomuto: *Vzhľadom na dostupné farmakokinetické údaje preukazujúce nižšiu systémovú expozíciu zložke flutikazón propionát v tomto produkte s fixnou kombináciou existujú výhrady, že pacienti dostávajúci túto fixnú kombináciu, či už pri substitučnej indikácii, alebo pri indikácii step-up, nemusia dosahovať tú istú účinnosť vzhľadom na dlhodobú kontrolu astmy. Je potrebné, aby žiadateľ prebral túto záležitosť vzhľadom k relatívne krátkemu trvaniu klinickej štúdie, ako aj fakt, že zložka formoterol fumarát v tejto fixnej kombinácii mohla maskovať stratu kontroly kontrolovaním symptómov a bronchodilatáciou.*

Farmakokinetické (PK) údaje

PK štúdia (Štúdia FLT1501), ktorá vyvolala výhrady, sa uskutočnila s cieľom vyhodnotiť komparatívnu bezpečnosť lieku Flutiform v porovnaní s daným monoproductom dostupným na trhu v inhalátoroch pMDI. Približne 20 jedincom v každom ramene tejto štúdie s paralelnými skupinami sa podával Flutiform 500/20 (flutikazón propionát 500 µg a formoterol fumarát 20 µg) alebo flutikazón propionát GSK 500 µg pMDI + Novartis formoterol fumarát 24 µg pMDI. Relatívna biologická dostupnosť flutikazón propionátu v rovnovážnom stave bola 67 % po podaní lieku Flutiform v porovnaní s flutikazón propionátom GSK pMDI.

PK údaje v Štúdii FLT1501 boli porovnané so súborom korešpondujúcich farmakodynamických údajov (PD) zo Štúdie FLT3503. Obe tieto PK a PD štúdie zahŕňali rovnaké sily/dávky lieku Flutiform, flutikazón propionátu GSK pMDI a Novartis formoterol fumarátu pMDI a všetky produkty v oboch štúdiách sa podávali cez ten istý inhalačný nadstavec, čo umožňovalo reálne porovnanie PK a PD údajov. Toto porovnanie ukázalo, že napriek nižšej relatívnej biologickej dostupnosti flutikazón propionátu bol účinok na FEV₁ pred podaním dávky (ktorý bol preukázateľne sprostredkovaný samotným flutikazón propionátom v štúdii FLT3503) numericky vyšší pri lieku Flutiform 500 µg/20 µg ako pri flutikazón propionáte GSK 500 µg (buď samotnom, alebo v spojení s Novartis formoterol fumarátom 24 µg). Zahrnutie druhej, nižšej dávky lieku Flutiform (100 µg/10 µg) v PD štúdii bolo takisto zaujímavé. Účinky nízkej dávky lieku Flutiform (100 µg/10 µg) na FEV₁ pred podaním dávky boli podobné ako pri vysokej dávke flutikazón propionátu GSK 500 µg (samotného alebo v kombinácii s formoterol fumarátom 24 µg).

Údaje z literatúry naznačujú, že aj keď PK údaje presne odrážajú komparatívne ukladanie lieku Flutiform v pľúcach oproti flutikazón propionátu GSK pMDI, nie sú tieto rozdiely klinicky významné. Navyše, nesúlad medzi PK a PD údajmi pri lieku Flutiform naznačuje, že PK údaje neodrážajú presne ukladanie lieku v pľúcach a nie sú platnou náhradou za klinický účinok. Žiadateľ predložil niektoré dôvody, ktoré by mohli takýto nesúlad vysvetľovať: mohlo by to byť v dôsledku odchýlky pľúcnej PK

perorálne inhalovaného produktu (OIP) od štandardných PK princípov, t. j. na rozdiel od konvenčnej PK analýzy (napr. pri tabletách) sú koncentrácie OIP v krvi po udalosti (skôr než pred udalosťou) náhradou za účinnosť a štandardná PK analýza nedefinuje v mieste pôsobenia v pľúcach.

Výbor CHMP poznamenal, že rozdiely hodnoty pozorované medzi liekom Flutiform a flutikazón propionátom GSK v Štúdiu FLT1501 (67 % relatívna biologická dostupnosť) sú v tom istom rozsahu premenlivosti, aký sa pozoroval medzi pacientmi (od inhalácie k inhalácii), medzi rôznymi šaržami toho istého produktu a medzi rozličnými inhalátormi obsahujúcimi tú istú alebo viac než jednu z tých istých účinných látok a sú bez nežiaducich klinických dôsledkov, a preto sú pravdepodobne klinicky irelevantné. Okrem toho, porovnanie týchto PK údajov s PD údajmi Štúdia FLT3503 ukazuje, že napriek nižšej relatívnej biologickej dostupnosti flutikazón propionátu v tomto novom produkte s fixnou kombináciou bol účinok na FEV₁ pred podaním dávky (ktorý bol preukázateľne sprostredkovaný samotným flutikazón propionátom v Štúdiu FLT3503) numericky vyšší pri lieku Flutiform 500 µg/20 µg ako pri flutikazón propionáte GSK 500 µg (buď samotnom, alebo v spojení s Novartis formoterol fumarátom 24 µg). Štúdia FLT 3503 takisto zahŕňala porovnanie s nižšou dávkou lieku Flutiform a účinky pozorované pri tejto nižšej dávke lieku Flutiform (100 µg/10 µg) na FEV₁ pred podaním dávky boli podobné ako pri vysokej dávke flutikazón propionátu GSK 500 µg (podávaného jednak samotne, alebo v kombinácii s formoterol fumarátom 24 µg). Výbor CHMP zastával názor, že tieto zistenia naznačujú, že PK údaje zo štúdie FLT1501 neodrážajú ukladanie v pľúcach úplne presne, a preto nie sú platnou náhradou za klinickú účinnosť lieku Flutiform v tejto štúdii.

Výbor CHMP navyše poznamenal, že potreba preukázať farmakokinetickú alebo terapeutickú ekvivalenciu s referenčným produktom sa na tento vývoj nepovažuje, ktorý bol predložený v súlade s článkom 10b smernice 2001/83/ES, aplikácia fixnej kombinácie – vyžadujúci *úplné administratívne a úplné kvalitatívne, neklinické a klinické údaje len o kombinácii*; špecifická kombinácia týchto dobre známych účinných látok, flutikazón propionate a formoterol fumarátu je nová, a preto nemusí byť ekvivalencia/terapeutická ekvivalencia preukázaná.

Maskovanie zníženého klinického účinku kortikosteroidu β_2 agonistom s dlhodobým účinkom

Z piatich pivotných štúdií predložených s touto žiadosťou o povolenie na uvedenie na trh sa tri štúdie navrhli tak, aby umožnili jasné, interne schválené preskúmanie, či β_2 agonista s dlhodobým účinkom, formoterol fumarát, „maskuje“ chýbajúce účinky kortikosteroidu lieku Flutiform na FEV₁ pred podaním dávky. Tento parameter (t. j. zmena počiatočného FEV₁ pred podaním dávky) bol navrhnutý *a priori* ako primárny parameter na vyhodnotenie účinku kortikosteroidu.

Žiadateľ uviedol, že zvolenie tohto parametra je v súlade s usmerňujúcou poznámkou o klinickom skúmaní liekov pri liečbe astmy (*Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for Treatment of Asthma*) CPMP/EWP/2922/01); akceptuje sa ako vhodný parameter na meranie účinku inhalačného kortikosteroidu *podľa* usmernenia CHMP OIP (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1); a je uznávaný ako základný parameter v štúdiách o astme spoločným výborom expertov Americkéj asociácie pre respiračné zdravie (American Thoracic Society) a Európskym fórom pre respiračné ochorenia (European Respiratory Society) (ATS/ERS).

Vyhodnotenie údajov FEV₁ pred podaním dávky v troch špecifických štúdiách preukázalo, že v dvoch z troch štúdií nemal formoterol fumarát žiadny účinok na FEV₁ pred podaním dávky, kým v tretej štúdii bol reziduálny účinok formoterolu na FEV₁ pred podaním dávky, no bol nedostatočný na vysvetlenie veľkosti rozdielu v liečebnom účinku na FEV₁ pred podaním dávky medzi liekom Flutiform a flutikazón propionátom pMDI.

Výbor CHMP podporil dizajny klinických štúdií vo fáze III klinického vývojového programu a použité FEV₁ pred podaním dávky ako primárneho parametra účinnosti vzhľadom na účinok kortikosteroidu. Výbor tiež zastával názor, že účinky kortikosteroidu pozorované pri lieku Flutiform nie sú nižšie ako účinky pozorované pri flutikazón

propionátu GSK pMDI, a že formoterol fumarát znateľne „nemaskuje“ žiadny nižší účinok kortikosteroidu. Zjavná nižšia systémová dostupnosť flutikazón propionátu v lieku Flutiform v porovnaní s flutikazón propionátom GSK pMDI sa neprejavuje v nižšom klinickom účinku. Klinické zistenia naznačujú, že flutikazón propionát v lieku Flutiform nie je vzhľadom na klinické účinky menej účinný ako flutikazón propionát GSK.

Kontrola astmy a exacerbácie

Kontrola astmy je jedným z dvoch hlavných cieľov liečby v manažmente astmy (druhý je zníženie rizika exacerbácií). Ide o mnohorozmerný koncept zahŕňajúci príznaky, prebudenia v noci, užívanie záchranného lieku, funkciu pľúc a obmedzenie aktivity. Niekoľko parametrov, ktoré odrážajú tieto rozličné aspekty kontroly astmy, je modulovaných β -agonistami s dlhodobým účinkom.

Údaje predložené žiadateľom demonštrujú, že kontrola astmy s liekom Flutiform je lepšia v porovnaní so samotným flutikazón propionátom pMDI a že kontrola astmy s liekom Flutiform je podobná ako pri flutikazón propionáte pMDI + formoterol fumaráte pMDI. Vzhľadom na trvanie pivotných štúdií (8 – 12 týždňov) údaje z literatúry podporujú názor, že účinky liečby na premenné kontroly astmy sú maximálne počas 3 mesiacov a potom sa udržiavajú. Samotný žiadateľ uvádza, že výsledky kontroly astmy z pivotných štúdií sa majú logicky vzťahovať na dlhšie obdobie.

Otázka položená výborom CHMP zahŕňala aj fakt, že 67 % relatívna biologická dostupnosť flutikazón propionátu v porovnaní s flutikazón propionátom GSK pMDI sa môže prejavovať v nižšej účinnosti inhalačného kortikosteroidu a že tento nižší účinok by sa najlepšie ohodnotil v štúdiu o exacerbáciách v trvaní 6 až 12 mesiacov. Táto hypotéza však viedla zase k obavám týkajúcim sa trvania štúdií žiadateľa od 8 až do 12 týždňov. Navyše bol vznesený návrh, že najlepšou diskriminačnou premennou pri exacerbáciách sú závažné exacerbácie.

Žiadateľ však nenašiel v literatúre dôkaz, ktorý by tento názor podporoval. V štúdiách porovnávajúcich dvojnásobok flutikazón propionátu sa odpoveď na dávku týkajúcu sa exacerbácií nikdy nepreukázala. Tieto zahŕňajú dve publikované štúdie so špecificky vybranými pacientmi s anamnézou exacerbácií v nedávnej minulosti a ktoré boli vykonané počas 6 až 12 mesiacov (Ind 2003; Verona 2003). Tieto výsledky nenaznačujú, že mierne odlišnosti v dodaní pľúcami inhalovaného kortikosteroidu sa prejavujú v odlišnom riziku exacerbácií.

Vzhľadom na návrh, že závažné exacerbácie sú optimálnou premennou, pomocou ktorej je možné zistiť potenciálne rozdiely v účinku inhalačného kortikosteroidu, žiadateľ oponoval, že literatúra tento pohľad nepodporuje. Literatúra ani žiadnym spôsobom nepotvrdzuje názor, že exacerbácie zachytené v rámci klinických štúdií žiadateľa nie sú adekvátne. Vedúca globálna skupina expertov na respiračné ochorenia (ATS/ERS) nedávno navrhla štandardizované definície klinicky relevantných exacerbácií na použité v budúcich skúškach. Exacerbácie zachytené v štúdiách vykonaných žiadateľom sú konzistentné s tými, ktoré opísala ATS/ETS (aj keď rozdiely v terminológii existujú).

Z údajov dostupných zo štúdií žiadateľa na porovnanie „Step-up“ vyplynulo, že pravdepodobnosť „akejkolvek“ exacerbácie bola o 33 % vyššia u pacientov liečených flutikazón propionátom ako u pacientov liečených liekom Flutiform ($p = 0,019$), kým ročná miera exacerbácií bola o 49 % vyššia u pacientov liečených flutikazón propionátom ako u pacientov liečených liekom Flutiform. Tieto údaje pochádzajú z piatich pivotných 8 až 12 týždňových štúdií a preukázali ochranný účinok lieku Flutiform proti exacerbáciám v porovnaní s monoterapiou flutikazón propionátom. Publikované zdroje naznačujú, že tieto rozdiely v liečbe zostanú počas dlhšieho obdobia v najhoršom prípade nemenné a v najlepšom vzrastú v prospech lieku Flutiform.

Vzhľadom na indikáciu „Switch“ bol pomer pacientov s exacerbáciami v pivotnej štúdiu „Switch“ (Štúdia FLT3503) u pacientov liečených liekom Flutiform a flutikazón propionátom + formoterol fumarátom (36,4 %, respektíve 35,3 %) podobný, aj keď tejto analýze chýba rozlišovacia schopnosť, keďže pomer pacientov s exacerbáciami, ktorí boli liečení monoterapiou flutikazón propionátom, bol podobný (37,4 %). Avšak pomocou analýzy výskytov exacerbácií za rok v tejto štúdiu bolo možné

odlíšiť účinky vysokej dávky ICS-LABA (inhalovaný kortikosteroid - β_2 agonista s dlhodobým účinkom) liečby (Flutiform 500 μ g/20 μ g a flutikazón propionát 500 μ g + formoterol fumarát 24 μ g) od nízkej dávky ICS-LABA liečby (flutikazón propionát 100 μ g/10 μ g) a monoterapie 500 μ g flutikazón propionátom. Pomer ročnej miery výskytu exacerbácií 0,98, t. j. veľmi blízko zhody na porovnanie lieku Flutiform 500 μ g/20 μ g v porovnaní s flutikazón propionátom 500 μ g + formoterol fumarátom 24 μ g preto nenaznačoval žiadnu menejcennosť, no nebolo to štatisticky definitívne. Údaje o exacerbáciách podporovali nočné príznaky a prerušeniami v dôsledku nedostatočných údajov o účinnosti. Tieto parametre boli preukázateľne vedené inhalačnými kortikosteroidmi a/alebo odpoveďami na dávku kortikosteroidov a všetky poskytli jasný štatistický dôkaz, že účinky inhalačného kortikosteroidu lieku Flutiform neboli slabšie než účinky flutikazón propionátu + formoterol fumarátu. Údaje FEV₁ pred podaním dávky v tejto štúdii, ktoré boli preukázateľne sprostredkované účinkom inhalačného kortikosteroidu, neposkytli žiadny dôkaz nižšieho účinku inhalačného kortikosteroidu pri lieku Flutiform v porovnaní s flutikazón propionátom + formoterol fumarátom.

Vzhľadom na terapiu „Switch“ výbor CHMP akceptoval diskusie predložené žiadateľom a zastával názor, že klinické účinky lieku Flutiform na kontrolu astmy a riziko exacerbácií boli porovnateľné s/podobné klinickým účinkom flutikazón propionátu GSK a Novartis formoterol fumarátu, ktoré sa podávali súčasne.

Rozsah zmien pozorovaných na škále sekundárnych parametrov pomáha vyčíslieť klinickú významnosť účinkov pozorovaných na funkciu pľúc a mieru exacerbácií. Spomedzi širokej škály parametrov, ako sú prerušenie v dôsledku nedostatočnej účinnosti, dni a noci bez príznakov a množstvo *záchranného* lieku, je klinicky dôležitá veľkosť pozorovaného účinku. Tieto zistenia by sa mali zohľadniť spolu s výsledkami, ktoré ukazujú, že klinické účinky lieku Flutiform sú porovnateľné s klinickými účinkami flutikazón propionátu GSK a Novartis formoterol fumarátu, ktoré sa podávajú súčasne. To poskytuje ďalší dôkaz klinickej významnosti účinkov pozorovaných pri lieku Flutiform.

Vzhľadom na indikáciu „Step-up“ výbor CHMP opätovne akceptoval diskusie predložené žiadateľom a zastával názor, že klinické účinky lieku Flutiform na kontrolu astmy sú lepšie v porovnaní s klinickými účinkami flutikazón propionátu GSK podávaného samostatne. Údaje predložené vzhľadom na exacerbácie demonštrujú zvýšený ochranný účinok lieku Flutiform v porovnaní s flutikazón propionátom GSK podávaným samostatne – pravdepodobnosť výskytu akejkoľvek exacerbácie bola o 33 % vyššia a ročná miera exacerbácií bol o 49 % vyššia u pacientov dostávajúcich flutikazón propionát GSK ako u pacientov dostávajúcich liek Flutiform, a to $p = 0,019$, resp. $p = 0,004$.

Prediktívna hodnota údajov FEV₁

Na ďalšiu reakciu týkajúcu sa výhrad vyvolaných trvaním klinických štúdií žiadateľa a na doplnenie údajov o exacerbáciách a ďalších klinických údajov zhodnotil žiadateľ FEV₁ údaje a ich prediktívnu hodnotu.

V nedávnom Spoločnom vyhlásení o kontrole astmy a exacerbáciách (*Consensus Statement on Asthma Control and Exacerbations*) identifikovala ATS/ERS FEV₁ pred podaním dávky za základný parameter v štúdiách astmy a indikátor rizika budúcich exacerbácií. Toto odporúčanie sa vykonalo na základe niekoľkých publikovaných štúdií, ktoré preukázali prediktívnu hodnotu FEV₁ pre podaním dávky a FEV₁ náhodného/po užití dávky počas stredne dlhého a dlhšieho obdobia. Vlastné krátkodobé a dlhodobé štúdie žiadateľa preukázali tú istú spojitosť medzi FEV₁ a rizikom budúcich exacerbácií.

Okrem uvedeného sa v niekoľkých štúdiách pozorovalo, že FEV₁ je maximálny po približne 8 až 12 týždňoch liečby inhalovaným kortikosteroidom a následne je stabilný. Podobný profil bol zrejmý aj z dlhobodej štúdie žiadateľa.

Pokiaľ ide o údaje v klinických štúdiách žiadateľa: Pri indikácii „Step-up“ boli obidva účinky FEV₁ pred dávkou a po dávke v 8 až 12 týždňoch významne vyššie s liekom Flutiform ako s flutikazón propionátom; pri indikácii „Switch“ účinky FEV₁ pred dávkou a po nej číselne prevyšovali Flutiform nad flutikazón propionátom + formoterol fumarátom (v oboch porovnaníach populácia Per protocol a Intention-to-Treat).

Vzhľadom na dlhodobú prediktívnu hodnotu FEV₁, vzhľadom na štatistický charakter FEV₁ po 8 až 12 týždňoch liečby a vzhľadom na profil údajov o FEV₁ pozorovaných v piatich pivotných štúdiách, výbor CHMP dospel k záveru, že neexistuje dôvod očakávať, že by dlhodobé riziko exacerbácií pri Flutiforme mohlo prevýšiť riziko pri flutikazón propionáte samotnom (indikácia „Step-up“) alebo flutikazón propionáte v kombinácii s formoterol fumarátom (indikácia „Switch“). Tieto závery založené na nepriamom vyhodnotení rizika budúcich exacerbácií sú konzistentné a podporujú údaje založené na priamom pozorovaní podielov exacerbácií počas klinických štúdií.

Výbor CHMP zastával názor, že klinické údaje vytvorené počas 6 až 12 mesiacov na ďalšie objasnenie úrovne kontroly astmy a na ďalšie vyhodnotenie podielov exacerbácií pozorovaných pri Flutiforme v porovnaní s flutikazón propionátom podávaným súčasne s formoterol fumarátom alebo podávaným samostatne, sa nevyžadujú.

Odôvodnenie pozitívneho stanoviska

Keďže

- výbor posúdil oznámenie o konaní začatom Spojeným kráľovstvom podľa článku 29 ods. 4 smernice Rady 2001/83/ES;
- výbor zhodnotil všetky dostupné údaje predložené žiadateľom týkajúce sa potenciálne závažného rizika pre verejné zdravie, najmä účinnosť z hľadiska dlhodobej kontroly astmy;
- výbor usúdil, že celkovú bezpečnosť a účinnosť predložené štúdie dostatočne preverili;
- preto výbor dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Flutiform je v aplikovaných indikáciách priaznivý;

výbor CHMP odporučil vydať povolenie (povolenia) na uvedenie na trh, pre ktoré sú súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov ako konečné verzie dosiahnuté počas postupu koordinačnej skupiny uvedené v prílohe III pre liek Flutiform a súvisiace názvy (pozri prílohu I).