PŘÍLOHA II

Vědecké závěry a zdůvodnění kladného stanoviska

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Flutiform a souvisejících názvů (viz příloha I)

Přípravek Flutiform, inhalační suspenze plněná pod tlakem o síle 50/5, 125/5 a 250/10 mikrogramů, představuje kombinaci dvou dobře známých léčivých látek – flutikazon propionátu a formoterol fumarátu – do přípravku s fixní dávkou. Je určen k použití v rámci léčby astmatu v lékové formě inhalační suspenze plněné pod tlakem ve třech silách a podávané cestou tlakového dávkovacího inhalátoru (pMDI).

Flutikazon propionát je inhalační glukokortikoid s vysokou místní protizánětlivou aktivitou a pozorovanou nižší incidencí nežádoucích účinků než u perorálních kortikosteroidů. Je prokázáno, že flutikazon propionát u pacientů s hyperreaktivitou dýchacích cest omezuje symptomy a exacerbace astmatu a snižuje reaktivitu dýchacích cest vůči histaminu a metacholinu.

Formoterol fumarát je selektivní, dlouho působící agonista ß2 adrenergních receptorů a působí zejména na ß2 adrenergní receptory na hladké svalovině bronchů, kde navozuje relaxaci a bronchodilataci. Formoterol fumarát se používá cestou perorální inhalace při léčbě pacientů s reverzibilní obstrukcí dýchacích cest. Nástup bronchodilatace po perorální inhalaci formoterolu je rychlý, během 1 až 3 minut, a bronchodilatace po jedné dávce přetrvává po dobu 12 hodin. Formoterol fumarát se používá zvláště u pacientů s reverzibilní obstrukcí dýchacích cest, u kterých se nadále vyskytují příznaky i přes léčbu protizánětlivými přípravky, jako jsou inhalační kortikosteroidy.

Jedná se o perorální inhalační přípravky, přičemž kombinovaná terapie inhalačním glukokortikoidem a selektivním dlouhodobě působícím agonistou ß2 adrenergních receptorů se již dlouho používá v rámci běžné léčby astmatu u dospělých i dětí, u nichž je použití této kombinace považováno za vhodné. Specifická léková forma v přípravku s fixní dávkou, obsahující kombinaci těchto dvou dobře známých léčivých látek, flutikazon propionátu a formoterol fumarátu, je ovšem nová.

Žádanou indikací je běžná léčba astmatu, u kterého je vhodné použití kombinovaného přípravku (inhalačního kortikosteroidu a dlouhodobě působícího ß2 agonisty):

- u pacientů, jejichž astma není adekvátně kontrolováno inhalačními kortikosteroidy a inhalačními krátkodobě působícími ß2 agonisty užívanými „dle potřeby“ [indikace „step-up“]

nebo

- u pacientů, jejichž astma není adekvátně kontrolováno ani inhalačními kortikosteroidy ani dlouhodobě působícími ß2 agonisty [indikace „switch“].

Program klinického vývoje přípravku Flutiform byl nastaven pro hodnocení účinnosti a bezpečnosti v zamýšlené populaci pacientů.

Celý program sestával z 18 dokončených studií a zahrnoval téměř 5 000 pacientů. Pět pivotních studií fáze III s přípravkem Flutiform zahrnovalo přibližně 2 500 pacientů a bezpečnostní databáze zahrnovala přes 1 900 pacientů léčených přípravkem Flutiform.

Pivotní klinické studie byly navrženy pro srovnání účinnosti a bezpečnosti přípravku Flutiform s jeho jednotlivými součástmi podávanými samostatně a s jednotlivými součástmi podávanými společně, ale ze samostatných inhalátorů. Podpůrné studie srovnávaly účinnost a bezpečnost přípravku Flutiform s dalšími kombinovanými terapiemi. V rámci programu vývoje byla také hodnocena účinnost a bezpečnost přípravku Flutiform podávaného pomocí spaceru či bez něj a byla zkoumána účinnost a bezpečnost přípravku Flutiform v rámci odpovídajících podskupin.

Namítající členský stát konstatoval, že ani ve farmakokinetických ani v klinických studiích nebyl předložen důkaz o podobné kontrole zánětu flutikazonem v tomto novém kombinovaném přípravku s fixní dávkou oproti flutikazonu v monoterapii nebo v kombinaci s jiným dlouhodobě působícím ß2 agonistou. V obou zmíněných indikacích byl dříve užívaný inhalační kortikosteroid (ICS) nahrazen inhalačním kortikosteroidem v přípravku Flutiform, u nějž byl tento důkaz požadován.

Na základě výsledků farmakokinetických a klinických studií konstatoval namítající členský stát, že zde nedošlo k důkazu ekvivalentní biologické dostupnosti či kontroly zánětu, jelikož:

- v předložených farmakokinetických údajích byla systémová expozice flutikazonu nižší (67 %) po inhalaci přípravku Flutiform než po souběžné inhalaci flutikazonu a formoterolu z monoproduktových pMDI.

Návrh klinických studií nebyl vhodný pro stanovení ekvivalentní kontroly zánětu, jelikož při rozlišování možných rozdílů mezi dvěma přípravky s inhalačními kortikosteroidy jsou exacerbace (zvláště závažné exacerbace) indikovaným parametrem. K rozlišení možného rozdílu je nutná studie s délkou trvání např. 6–12 měsíců. Žádná z předložených klinických studií tak dlouho netrvala.

V rámci přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 bylo požadováno, aby se žadatel vyjádřil k následujícímu: *„S přihlédnutím k dostupným farmakokinetickým údajům prokazujícím nižší systémovou expozici součásti tohoto kombinovaného přípravku s fixní dávkou obsahující flutikazon propionát existuje obava, že u pacientů, kteří dostávali tuto kombinaci s fixní dávkou, ať už ze „substituční“ indikace nebo z indikace typu „step-up“, nemusí být stejná úroveň účinnosti s ohledem na dlouhodobou kontrolu astmatu. Žadatel by měl tuto obavu zohlednit s přihlédnutím k relativně krátkému trvání klinické studie a skutečnosti, že formoterol fumarát v tomto kombinovaném přípravku mohl zamaskovat ztrátu kontroly kontrolou symptomů a bronchodilatací.“*

Farmakokinetické údaje

Farmakokinetická studie (studie FLT1501), na základě které se objevily obavy, byla provedena za účelem hodnocení komparativní bezpečnosti přípravku Flutiform v porovnání s prodávanými monoproduktovými pMDI. Přibližně 20 subjektům v každém rameni této studie s paralelními skupinami byl podáván přípravek Flutiform 500/20 (500 µg flutikazon propionátu a 20 µg formoterol fumarátu) nebo pMDI s 500 µg flutikazon propionátu společnosti GSK + pMDI s 24 µg formoterol fumarátu společnosti Novartis. Relativní biologická dostupnost flutikazon propionátu ve stabilním stavu byla po podání přípravku Flutiform 67 % ve srovnání s pMDI s flutikazon propionátem společnosti GSK.

Farmakokinetické údaje ze studie FLT1501 byly srovnány s odpovídající sadou farmakodynamických údajů ze studie FLT3503. Obě tyto farmakokinetické a farmakodynamické studie zahrnovaly stejné koncentrace/dávky přípravku Flutiform, pMDI s flutikazon propionátem společnosti GSK a pMDI s formoterol fumarátem společnosti Novartis a veškeré přípravky v obou studiích byly podávány pomocí stejného spaceru, což umožňuje validní srovnání farmakokinetických a farmakodynamických údajů. Srovnání prokázalo, že přes relativně nižší biologickou dostupnost flutikazon propionátu je účinek na FEV1 před dávkou (který, jak bylo prokázáno ve studii FLT3503, je zprostředkován samostatně flutikazon propionátem) číselně vyšší u přípravku Flutiform 500µg/20µg než u 500 µg flutikazon propionátu společnosti GSK (buď samostatně, nebo ve spojení s 24 µg formoterol fumarátu společnosti Novartis). Zařazení druhé, nižší dávky přípravku Flutiform (100µg/10µg) do farmakodynamické studie bylo také instruktivní. Účinky na FEV1 před podáním dávky u nízké dávky přípravku Flutiform (100µg/10µg) byly podobné účinkům u vysoké dávky 500 µg flutikazon propionátu společnosti GSK (samostatně či v kombinaci s formoterol fumarátem 24µg).

Údaje z literatury ukazují, že i když farmakokinetické údaje přesně odrážejí rozdílné ukládání léčiva v plicích u přípravku Flutiform oproti pMDI s flutikazon propionátem společnosti GSK, takové rozdíly nejsou klinicky významné. Nesoulad mezi farmakokinetickými a farmakodynamickými údaji u přípravku Flutiform dále naznačuje, že farmakokinetické údaje přesně neodrážejí rozdílnou distribuci v plicích a nejsou platnou náhradou klinického účinku. Žadatel předložil několik důvodů, které by mohly případně tento nesoulad vysvětlit: mohlo by jít o funkci odchylky plicní farmakokineticky perorálně inhalovaného přípravku (OIP) od standardních principů farmakokinetiky, tj. na rozdíl od konvenční farmakokinetické analýzy (např. pro tablety) nahrazují koncentrace perorálně inhalovaných přípravků v krvi účinnost spíše „po události“ (než „před událostí“), a standardní farmakokinetická analýza nemusí nezbytně definovat setrvání léčiva v místě působení v plicích.

Výbor CHMP vzal v úvahu, že rozdíly velikosti účinku pozorované mezi přípravkem Flutiform a flutikazon propionátem společnosti GSK ve studii FLT1501 (relativní biologická dostupnost 67 %) jsou ve stejném rozmezí variance jako rozdíly pozorované mezi pacienty (od inhalace k inhalaci), mezi různými šaržemi téhož přípravku a mezi různými inhalátory obsahujícími totožnou léčivou látku či více léčivých látek a nemají nepříznivé klinické souvislosti, je tedy pravděpodobné, že nejsou klinické významné. Srovnání těchto farmakokinetických a farmakodynamických údajů v rámci studie FLT3503 dále ukázalo, že přes relativně nižší biologickou dostupnost flutikazon propinátu v tomto novém kombinovaném přípravku s fixní dávkou byl účinek na FEV1 před dávkou (který, jak bylo prokázáno ve studii FLT3503, je zprostředkován samostatně flutikazon propionátem) číselně vyšší u přípravku Flutiform 500µg/20µg než u 500 µg flutikazon propionátu společnosti GSK (podávaného buď samostatně, nebo společně s 24 µg formoterol fumarátu společnosti Novartis). Studie FLT 3503 také zahrnovala srovnání nižší dávky přípravku Flutiform, přičemž účinky pozorované u této nižší dávky přípravku Flutiform (100µg/10µg) na FEV1 před dávkou byly podobné účinkům pozorovaným u vysoké dávky 500 µg flutikazon propionátu společnosti GSK (podávaného buď samostatně, či v kombinaci s 24 µg formoterol fumarátu). Výbor CHMP byl toho názoru, že tato zjištění naznačují, že farmakokinetické údaje ze studie FLT1501 neodrážejí přesně distribuci v plicích a v této studii tedy přesně nenahrazují klinickou účinnost přípravku Flutiform.

Výbor CHMP dále poznamenal, že v rámci tohoto vývoje není nutné prokazovat buď farmakokinetickou ekvivalenci či terapeutickou ekvivalenci vůči referenčnímu přípravku, podle předložené žádosti pro fixní dávku podle článku 10b směrnice 2001/83/ES – požadující *kompletní administrativu a kompletní jakost, neklinické a klinické údaje týkající se pouze kombinace*; specifická kombinace těchto dvou dobře známých léčivých látek, flutikazon propionátu a formoterol fumarátu, je nová, a proto nemusí být prokazována ekvivalence / terapeutická ekvivalence.

Maskování nižšího klinického účinku kortikosteroidů dlouhodobě působícím ß$_2$ agonistou

Tři z pěti pivotních studií předložených s touto žádostí o registraci byly navrženy, aby usnadňovaly důkladné, interně validované přezkoumání s ohledem na to, zda dlouhodobě působící ß2 agonista formoterol fumarát „nemaskuje“ nedostatečné účinky přípravku Flutiform na hodnotu FEV1 před dávkou. Tento koncový bod (tj. změna FEV1 z hodnoty před dávkou ve výchozím bodě) byl a priori označen za primární koncový bod pro hodnocení účinku kortikosteroidů.

Žadatel konstatoval, že výběr koncového bodu je konzistentní s pokyny týkajícími se klinického zkoumání léčivých přípravků pro léčbu astmatu - CPMP/EWP/2922/01); je akceptován jako vhodný koncový bod pro měření účinku inhalačního kortikosteroidu dle pokynů CHMP OIP (CPMP/EWP/4151/00 rev.1) a jako zásadní koncový bod ve studiích zkoumajících astma jej obhajuje spojený odborný výbor American Thoracic Society a European Respiratory Society (ATS/ERS).

Hodnocení údajů týkajících se FEV1 před dávkou ve třech specifických studiích prokázalo, že ve dvou ze tří studií formoterol fumarát neúčinkoval na FEV1 před dávkou, přičemž ve třetí studii měl formoterol fumarát

určitý residuální účinek na hodnotu FEV1 před dávkou, ale tento účinek nebyl dostatečný pro vysvětlení velikosti rozdílu v léčebném účinku na FEV1 před dávkou mezi přípravkem Flutiform a pMDI s flutikazon propionátem.

Výbor CHMP podpořil návrhy klinických studií v rámci programu klinického vývoje ve fázi III a podpořil použití FEV1 před dávkou jako primárního koncového bodu pro účinnost s ohledem na účinek kortikosteroidů. Výbor je také toho názoru, že účinek kortikosteroidů pozorovaný u přípravku Flutiform není menší než účinek u pMDI s flutikazon propionátem společnosti GSK a že formoterol fumarát patrně „nemaskuje“ menší účinek kortikosteroidů. Nezdá se, že by zjevně nižší systémová dostupnost flutikazon propionátu v přípravku Flutiform oproti pMDI s flutikazon propionátem společnosti GSK měla za následek menší klinický účinek. Klinické nálezy ukazují, že flutikazon propionát v přípravku Flutiform nevykazuje inferioritu s ohledem na klinické účinky flutikazon propionátu společnosti GSK.

Kontrola astmatu a exacerbace

Kontrola astmatu je jedním ze dvou základních cílů léčby astmatu (druhým je snížení rizika exacerbací). Jedná se o vícerozměrný koncept zahrnující symptomy, noční probuzení, používání záchranné medikace, plicní funkce a omezení aktivity. Několik koncových bodů, které odrážejí tyto různé aspekty kontroly astmatu, je modulováno dlouhodobě působícími β-agonisty.

Údaje předložené žadatelem ukazují, že kontrola astmatu přípravkem Flutiform je superiorní vůči pMDI se samostatným flutikazon propionátem a že kontrola astmatu přípravkem Flutiform je podobná kontrole dosažené u pMDI s flutikazon propionátem + pMDI s formoterol fumarátem. Co se týče délky trvání pivotních studií (8–12 týdnů), údaje z literatury podporují názor, že léčebné účinky na kontrolu astmatu dosáhnou maximální úrovně během 3 měsíců a poté se udržují. V souladu s tím žadatel požadoval, aby výsledky týkající se kontroly astmatu z pivotních studií mohly být logicky extrapolovány na dlouhé časové období.

Otázka ze strany výboru CHMP naznačovala, že 67% relativní biologická dostupnost součásti přípravku Flutiform obsahující flutikazon propionát oproti pMDI s flutikazon propionátem společnosti GSK by mohla vést k nižšímu účinku inhalačního kortikosteroidu a tento nižší účinek by bylo možné nejlépe hodnotit v 6 až 12měsíční studii exacerbací. Tato hypotéza zase vedla k obavám týkajícím se trvání studií předložených žadatelem v délce 8 až 12 týdnů. Bylo navíc navrženo, aby proměnnou nejpřesněji popisující exacerbace byly „závažné“ exacerbace.

Žadatel nicméně nenalezl žádný důkaz podporující tuto hypotézu v literatuře. Ve studiích srovnávajících dvojnásobnou dávku flutikazon propionátu se nikdy neprokázala dávkově závislá odpověď u exacerbací. Jednalo se o dvě publikované studie, které specificky zahrnovaly pacienty s anamnézou nedávných exacerbací a které byly prováděny po dobu 6 až 12 měsíců (Ind 2003; Verona 2003). Tyto výsledky nenaznačují, že by mírné rozdíly v podání plicních inhalačních kortikosteroidů měly za následek rozdíly v riziku exacerbací.

Co se týče návrhu, aby za optimální proměnnou ke zkoumání možného rozdílu v účinku inhalačních kortikosteroidů byly považovány „závažné exacerbace“, žadatel připojil komentář, že literatura nepodporuje tento úhel pohledu. Literatura dále nepodporuje ani názor, že exacerbace zachycené v rámci klinických studií žadatele nejsou dostačující. Vedoucí globální expertní skupina pro respirační choroby (ATS/ERS) nedávno navrhla standardizované definice klinicky významných exacerbací pro použití v budoucích studiích. Exacerbace zachycené ve studiích žadatele jsou konzistentní s exacerbacemi popisovanými společností ATS/ERS (ačkoli zde existují rozdíly v terminologii).

Podíváme-li se na dostupné údaje ze studií žadatele, byla pravděpodobnost „jakékoli“ exacerbace u srovnání „step-up“ o 33 % vyšší u flutikazon propionátu než u pacientů léčených přípravkem Flutiform (p=0,019),

zatímco celoroční úroveň exacerbací byla o 49 % vyšší u flutikazon propionátu než u pacientů léčených přípravkem Flutiform (p=0,004). Tyto údaje byly vytvořeny v rámci pěti pivotních studiích o délce 8 až 12 týdnů a prokazují přínos přípravku Flutiform při ochraně proti exacerbacím oproti monoterapii flutikazon propionátem. Publikované zdroje naznačují, že tyto léčebné rozdíly mohou v nejhorším případě zůstat nezměněny a v nejlepším případě se v dlouhodobém měřítku mohou projevit jako zlepšení ve prospěch přípravku Flutiform.

Co se týče indikace „switch“, byl podíl pacientů, u kterých došlo k exacerbaci v rámci pivotní studie „switch“ (studie FLT3503), podobný u přípravku Flutiform jako u pacientů léčených flutikazon propionátem + formoterol fumarátem (36,4 %, respektive 35,3 %), ačkoli analýza postrádala možnost diskriminace, jelikož podíl pacientů léčených flutikazon propionátem v monoterapii a počet pacientů, u kterých došlo k exacerbaci, byl podobný (37,4 %). Analýza úrovně exacerbací vztažené k časovému období jednoho roku byla schopna rozlišit mezi účinky léčby vysokou dávkou ICS-LABA (inhalační kortikosteroid – dlouhodobě působící β2 agonista) (Flutiform 500µg/20µg a 500 µg flutikazon propionátu + 24 µg formoterol fumarátu) a léčby nízkou dávkou ICS-LABA (flutikazon propionát 100µg/10µg) a 500 µg flutikazon propionátem v monoterapii. Celkový roční poměr exacerbací dosahující hodnoty 0,98; tj. blížící se jedné, při srovnání přípravku Flutiform 500µg/20µg oproti 500 µg flutikazon propionátu + 24 µg formoterol fumarátu tedy naznačuje non-inferioritu, ale není statisticky definitivní. Údaje týkající se exacerbací nicméně podporovaly noční příznaky a ukončení terapie z důvodu nedostatku údajů týkajících se účinnosti. Bylo prokázáno, že tyto koncové body byly závislé na inhalačních kortikosteroidech a/nebo byly závislé na dávce inhalačních kortikosteroidů a všechny poskytují solidní statistické důkazy, že účinky inhalačních kortikosteroidů u přípravku Flutiform nejsou menší než účinky flutikazon propionátu + formoterol fumarátu. Údaje týkající se FEV1 před dávkou v této studii, která opět prokázala účinky zprostředkovaný inhalačními kortikosteroidy, neposkytla důkaz o menším účinku inhalačního kortikosteroidu v rámci přípravku Flutiform oproti účinkům pozorovaným u flutikazon propionátu + formoterol fumarátu.

Co se týče terapie „switch“, výbor CHMP přijal diskuzi předloženou žadatelem a byl toho názoru, že klinické účinky přípravku Flutiform s ohledem na kontrolu astmatu a riziko exacerbací jsou srovnatelné s klinickými účinky flutikazon propionátu společnosti GSK a formoterol fumarátu společnosti Novartis podávaným souběžně nebo jsou jim podobné.

Velikost pozorovaných změn u řady sekundárních koncových bodů pomáhá kvantifikovat klinický význam účinků pozorovaných u plicních funkcí a u úrovně exacerbací. Velikost účinku pozorovaného u širokého spektra koncových bodů, jako jsou ukončení terapie z důvodu nedostatečné účinnosti, dní a nocí bez symptomů a množství záchranné medikace, je klinicky významná. Tato zjištění by měla být posuzována společně s výsledky, které ukazují, že klinické účinky přípravku Flutiform jsou srovnatelné s klinickými účinky flutikazon propionátu společnosti GSK a formoterol fumarátu společnost Novartis podávanými souběžně. To dále podporuje klinickou významnost účinků pozorovaných u přípravku Flutiform.

Co se týče indikace „step-up“, výbor CHMP opět akceptoval diskuzi předloženou žadatelem a byl toho názoru, že klinické účinky přípravku Flutiform s ohledem na kontrolu astmatu jsou superiorní vůči klinickým účinkům flutikazon propionátu společnosti GSK podávaného samostatně. Údaje předložené s ohledem na exacerbace prokázaly zvýšený protektivní přínos přípravku Flutiform v porovnání s flutikazon propionátem společnosti GSK podávaným samostatně – pravděpodobnost výskytu jakékoli exacerbace byla o 33 % vyšší a roční úroveň exacerbací byla o 49 % vyšší u pacientů, kteří dostávali flutikazon propionát společnosti GSK, než u pacientů, kteří dostávali Flutiform, p=0,019, respektive p=0,004.

Prediktivní hodnota údajů týkajících se FEV_1

Pro zodpovězení otázek, které vyvstaly během trvání klinických studií žadatele a pro doplnění údajů týkajících se exacerbací a dalších klinických údajů, žadatel přezkoumal údaje týkající se FEV1 a jejich predikční hodnoty.

Ve svém nedávném konsenzuálním prohlášení týkajícím se kontroly astmatu a exacerbací společnost ATS/ERS stanovila FEV1 před dávkou jako základní koncový bod pro studie astmatu a prediktor rizika budoucí exacerbace. Toto doporučení bylo vytvořeno na základě několika publikovaných studií, které prokázaly prediktivní hodnotu FEV1 před dávkou a náhodného FEV1 / FEV1 po dávce po středně dlouhé a dlouhé časové období. Vlastní krátkodobé a dlouhodobé studie žadatele prokázaly stejnou souvislost mezi FEV1 a budoucím rizikem exacerbací.

Výše zmíněné informace dále doplňuje pozorování z několika publikovaných studií, že FEV1 dosahuje maximálních hodnot přibližně za 8 až 12 týdnů léčby na bázi inhalačních kortikosteroidů a poté je stabilní. Podobný vzorec byl opět zřejmý u vlastní dlouhodobé studie žadatele.

Vzhledem k údajům z klinických studií žadatele: U indikace „step-up“ byly u přípravku Flutiform oproti flutikazon propionátu jak účinky na FEV1 před dávkou, tak po dávce za 8 až 12 týdnů významně vyšší; u indikace „switch“ účinky na FEV1 před dávkou i po dávce číselně favorizovaly přípravek Flutiform oproti flutikazon propionátu + formoterol fumarátu (při srovnání „per protocol“ i „intention-to-treat“ populací).

Závěrem lze říci, že vzhledem k dlouhodobé prediktivní hodnotě FEV1, statické povaze FEV1 po 8 až 12 týdnech léčby a vzhledem ke vzorci údajů týkajících se FEV1 pozorovanému v pěti pivotních studiích vzal výbor CHMP v úvahu, že není důvod očekávat, že dlouhodobé riziko exacerbací u přípravku Flutiform by převyšovalo riziko u samostatného flutikazon propionátu (indikace „step-up“) nebo flutikazon propionátu v kombinaci s formoterol fumarátem (indikace „switch“). Tyto závěry založené na nepřímém hodnocení rizika budoucí exacerbace jsou konzistentní a podporují názory založené na přímém pozorování úrovně exacerbací během klinických studií.

Výbor CHMP byl názoru, že klinické údaje vytvořené po dobu 6 až 12 měsíců pro další objasnění úrovně kontroly astmatu a další hodnocení úrovně exacerbace pozorované u přípravku Flutiform v porovnání se flutikazon propionátem podávaným současně s formoterol fumarátem či samostatně nejsou nutné.

Zdůvodnění kladného stanoviska

Vzhledem k tomu že,

- výbor zvážil upozornění o přezkoumání záležitosti zahájené Spojeným královstvím podle čl. 29 odst. 4 směrnice Rady 2001/83/ES,
- výbor přezkoumal veškeré dostupné údaje předložené žadatelem za účelem vyřešení potenciálně závažného rizika pro veřejné zdraví, zvláště účinnosti s ohledem na dlouhodobou kontrolu astmatu,
- výbor vzal v úvahu, že v přeložených studiích byla dostatečně prokázána celková bezpečnost a účinnost,
- výbor proto dospěl k závěru, že celkový poměr přínosů a rizik přípravku Flutiform v platných indikacích je příznivý,

výbor CHMP doporučil udělit rozhodnutí o registraci přípravku Flutiform a souvisejících názvů zmíněných v příloze III, u kterých zůstávají souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace stejné jako finální verze, která byla získána v rámci postupu koordinační skupiny (viz příloha I).