

Приложение II

Научни заключения и основания за промяна в условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на Kantos Master и свързани с него имена (вж. Приложение I)

Основна информация

Kantos Master представлява комбинация с фиксирана доза (FDC) на инхалаторния кортикостероид (ICS) беклометазон дипропионат (BDP) и дългодействащия бета₂-агонист (LABA) формотерол фумарат (FF), показан като редовно поддържащо лечение на астма, прилаган два пъти дневно. Kantos Master е получил разрешение за употреба в Европейския съюз чрез процедура по взаимно признаване (MRP).

На 20 януари 2012 г. ПРУ подава промяна от тип II чрез MRP за Kantos Master и свързани с него имена (DE/H/0873/001/II/024), за да поиска включването на текста „Поддържаща и облекчаваща терапия, провеждана като редовно поддържащо лечение и при необходимост, в отговор на симптомите на астма“.

Тъй като референтната и засегнатите държави членки не успяват да постигнат съгласие по отношение на промяната, на 23 ноември 2012 г. Германия започва сезиране съгласно член 13 от Регламент (ЕО) № 1234/2008.

Въз основа на повдигнатите от Швеция въпроси точките, които трябва да бъдат разгледани от CHMP, са:

1. Данните от основното проучване, представени със заявлението, в подкрепа на безопасността и ефикасността на Kantos Master за поддържаща и облекчаваща терапия, провеждана като редовно поддържащо лечение и при необходимост, в отговор на симптомите на астма, не са показали, че схемата на лечение на MART е не по-лоша от лечение съгласно стандарта за грижи, тъй като контролната група реално не получава лечение, съответстващо на стандарта за грижи.
2. Екстраполацията на данните от Symbicort SMART е спорна, тъй като при MART режима сходството на тези два продукта не е установено.

Процедурата по сезиране е започнала на 13 декември 2012 г.

Научно обсъждане

Проучване СТ07

За да се докаже ефикасността на Kantos Master и свързани с него имена като поддържащо лечение и при необходимост, в отговор на симптомите на астма, ПРУ представя данни от фаза III на основно клинично изпитване, рандомизирано, двойно-сляпо, двойно-заслепено, двуръменно, паралелно-групово (Проучване СТ07).

Този подход на лечение, при който се използва поддържаща доза от фиксирана комбинация от ICS и LABA и допълнителни дози от същата комбинация при влошаване на симптомите вместо отделен краткодействащ бета₂-агонист (SABA), се нарича „Поддържаща и облекчаваща терапия“ (MART). Целта на подхода MART е да се намали честотата на астматичните екзацербации чрез „ранна интервенция“, т.е. чрез даване на допълнителни дози от ICS плюс FF в отговор на увеличаване на симптомите (Насоки на GINA от 2011 г.¹).

Проучването СТ07 сравнява ефикасността на Kantos Master и свързани с него имена, дадени като поддържаща и облекчаваща терапия, с тази на Kantos Master, прилаган като поддържаща терапия със салбутамол (краткодействащ бета₂-агонист SABA), като облекчаваща терапия при

¹ Глобална стратегия за лечение и превенция на астмата, Глобална инициатива за астма (GINA) 2011. Може да се намери на интернет страницата: <http://www.ginasthma.org/>

частично контролирани или неконтролирани астматици, в продължение на 48-седмично лечение.

Резултатите от проучването са показали, че рискът от тежко обостряне на астмата е намален с 36 % (ДИ: 18 % – 51 %) в групата, приемаща Kantos Master като облекчаващо средство, в сравнение с групата, приемаща салбутамол, като разликата между двете групи е статистически значима ($p < 0,001$). В двете терапевтични рамена са наблюдавани и значителни подобрения във второстепенните променливи за ефикасност (форсиран експираторен обем за 1 секунда (ФЕО₁), симптоми на астма, дни без лекарства и др.). Това предполага, че поддържащата терапия ICS-LABA е достатъчна, за да се контролира както белодробната функция, така и симптомите.

Пациентите, включени в това проучване, са лекувани с по-висока средна доза ICS при влизане в проучването (между 700 µg и 1100 µg, изразени съответно като етикетирана или еквивалентна доза BDP), отколкото по време на клиничното проучване (ICS дозата в групата, приемаща Kantos Master като облекчаващо средство, и в групата, приемаща салбутамол, е съответно около 701,2 µg/ден и 488,8 µg/ден, винаги се дава като част от комбинацията ICS-LABA). Въпреки наблюдаваното намаление на средната доза ICS при пациентите, при влизане в проучването, резултатите показват, че средната ФЕО₁ се подобрява и в двете групи пациенти по време на периода на включване, а последващо подобрение е наблюдавано по време на 48-седмичния период на лечение, с промяна в изходното ниво до края на проучването от около 100 mL и в двете групи. CHMP отбелязва, че според насоките на GINA няма сравнение със стандарта за грижи. CHMP обаче се съгласява, че липсват доказателства за недостатъчно лекуване на пациентите в контролната група, тъй като пациентите и в двете групи са показали, че имат клинична полза от своето поддържащо лечение.

Дневната поддържаща доза в двете рамена на проучването е 200 µg на фино диспергиран (extrafine) беклометазон, който е клинично еквивалентен на 500 µg беклометазон, който не е фино диспергиран (non extrafine). Също така е отбелязано, че групата от пациенти, които използват Kantos Master като облекчаващо средство, приемат средно около 80 µg повече BDP на ден, което е еквивалентно на по-малко от едно допълнително впръскване на ден. Никога не е било доказано обаче, че малко увеличение в общата доза на ICS ще окаже влияние върху функцията на белите дробове или върху клиничните резултати.

Поради това CHMP е на мнение, че положителният ефект на Kantos Master върху екзацербациите не е постигнат чрез просто увеличение в ежедневната доза на ICS, а с навременно доставяне на малка доза от BDP заедно с бронходилататора при влошаване на симптомите на пациента. Направен е извод, че ключовият фактор на подхода MART не е общото количество на приетия ICS, а кога се прилага дозата. Концепцията на тази „ранна интервенция“ е ясно застъпена в насоките на GINA от 2011 г.¹, където се казва, че „Ползата при предотвратяване на екзацербациите се явява следствие от ранната интервенция в много ранен етап на лекувана екзацербация“.

За да се докаже, че пациентите в рамото на лечение с MART не са свръхлекувани или недостатъчно лекувани и да се подкрепят резултатите от проучването ST07, ПРУ извършва post hoc анализ на данните и се позова на допълнителни подкрепящи данни.

Post hoc анализ на данните от проучване ST07

Проведен е post hoc анализ с две подгрупи пациенти, за да се докаже, че в проучването ST07 и двете групи пациенти не са подложени на свръхлечение или на недостатъчно лечение. При влизане в проучването пациентите от едното рамо са лекувани с доза от 500 µg или по-малко ICS, а пациентите от другото рамо са получили доза ICS > 500 µg. Резултатите показват, че MART с Kantos Master е значително по-добра от салбутамол в удължаване на времето до първите тежки екзацербации и за намаляване на средния годишен процент на тежките

екзацербации и в двете подгрупи пациенти. Първичната крайна точка е клинично значима мярка за дългосрочния контрол на астмата и е явно в полза на Kantos MART в сравнение с Kantos плюс лечение със SABA. Поради това CHMP счита, че положителният терапевтичен ефект на MART с Kantos Master е доказан при пациенти, които имат намаляване на дневната доза на ICS и при пациенти без каквото и да било намаляване на лечението (т.е. подгрупата пациенти, приемащи до 500 µg дневно при влизане в проучването и по време на лечението).

Допълнителен анализ на проучването ST07 е проведен при пациенти с тежка астма, тъй като се счита, че ако при MART настъпи недостатъчно лечение с Kantos Master, то трябва да бъде най-очевидно в тази популация, която се нуждае от по-високи дози ICS, за да контролира астмата. Тежестта на заболяването се базира на белодробната функция (ФЕО₁) и използването на спасително лечение при влизане в проучването. Kantos Master при MART е ефикасен в значителна степен (сходно съотношение на риска, съответно от 0,65 и 0,61) както в групата пациенти с по-тежка астма (определени от ФЕО₁ < 70 %), така и в тази с по-лека астма (ФЕО₁ ≥ 70 %). Kantos Master при MART е ефикасен в значителна степен по отношение на средния брой спасително лечение при влизане в проучването (> 0 и ≤ 1, > 1 и ≤ 2 и > 2) в трите групи (сходно съотношение на риска, съответно 0,51, 0,64 и 0,52). Този допълнителен анализ показва, че при неконтролирана астма Kantos Master при MART не е свързан с недостатъчно лечение на пациентите.

Поради това CHMP е на мнение, че ефективността на Kantos Master при MART не се дължи на възможно недостатъчно лечение на сравнителното рамо в проучването ST07 и че поддържащото приложение на Kantos Master от една инхалация два пъти дневно има клинично значима полза за тези пациенти.

Допълнителни подкрепящи данни

Данни от литературата

Друго доказателство в литературата предполага, че намаляване на дозата от висока към умерена поддържаща доза на ICS не влияе на резултатите от MART лечението. Например в проучването SMILE², дозата на будезонид (400 µg/ден) е в съответствие с дозата на ICS, приложена в проучването ST07 (еквивалент на 500 µg нефино диспергиран BDP). Тази съпоставимост също така е потвърдена в сравнително клинично проучване между Kantos Master и свързани с него имена (Foster 10/6) и Symbicort 200/6 (будезонид/формотерол)³. В програмата за развитие Symbicort MART са получени значими подобрения в контрола на астмата, когато част от дозата се прилага при необходимост. Тези резултати са независимо от вида на фиксирания ICS/LABA сравнителен продукт (будезонид/формотерол или салметерол/флутиказон) и независимо от това дали поддържащата доза на сравнителния продукт е сходна или до два пъти по-висока.

CHMP също така взема под внимание годността на Kantos Master (по отношение на неговите компоненти и формулировка) за подхода MART. Доказано е, че двата компонента (BDP и FF) са ефективни в случай на обостряне на астмата поради техните антивъзпалителни и бронходилатиращи ефекти, като ефектите им се засилват, ако се прилагат в комбинация. В допълнение, двата компонента са разработени като фино диспергирани лекарствени форми, което означава, че те достигнат най-периферните въздухоносни пътища, където по време на екзацербация на астмата протича по-голяма част от възпалителния процес. Сходният размер на частиците на двата компонента води също така до съвместно отлагане в същите области от

² Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Laloo UG. Ефектът от будезонид в комбинация с формотерол за облекчаваша терапия при екзацербации на астмата: рандомизирано контролирано, двойно-сляпо проучване. Lancet 2006; 368: 744–753.

³ Fabbri L.M. Комбинация от инхалаторен беклометазон дипропионат/фино диспергиран формотерол при лечението на астма: доказателства и бъдещи перспективи. Експертно становище Pharmacother. (2008) 9(3).

белия дроб, които благоприятстват синергичното взаимодействие. Освен това началото на действие на формотерол като бронходилататор е по-бързо в сравнение с други LABAs като салметерол и следователно е подходящ за облекчаване на остриите пристъпи на бронхоспазъм.

Заключение

CHMP счита, че предоставените от ПРУ данни са достатъчни, за да се подкрепи използването на Kantos Master и свързани с него имена при поддържаща и облекчаваща терапия (MART), провеждана като редовно поддържащо лечение и при необходимост, в отговор на симптомите на астма. CHMP също така взема под внимание данните от литературата, където принципът на MART е подкрепен с използването на ICS и LABA. Тъй като Kantos Master съдържа формотерол и беклометазон и с оглед на резултатите от представеното проучване, Комитетът счита, че публикуваните данни съответстват на приложения режим.

Основания за промяна на условията на разрешенията за употреба

Като се има предвид, че

- Комитетът разглежда сезирането по член 13, параграф 2 от Регламент № 1234/2008
- Комитетът преразглежда всички налични данни в подкрепа на безопасността и ефикасността на Kantos Master и свързани с него имена за „поддържаща и облекчаваща терапия, провеждана като редовно поддържащо лечение и при необходимост, в отговор на симптомите на астма“
- Комитетът е на мнение, че данните от пилотното проучване ST07 показват значимо намаляване на риска от тежки екзацербации на астмата, като значително удължаване на времето до екзацербация може да настъпи, когато дозата Kantos Master се прилага при необходимост.
- Комитетът отбелязва, че съгласно насоките на GINA няма сравнение със стандарта за грижи. Комитетът обаче се съгласява с факта, че липсват доказателства за недостатъчно лекуване на пациентите в контролната група, тъй като пациентите и в двете групи са показали клинична полза от поддържащото лечение.
- Комитетът взема под внимание данните от литературата, където принципът на MART е подкрепен с използването на ICS и LABA. Тъй като Kantos Master съдържа формотерол и беклометазон и с оглед на резултатите от проучването, Комитетът счита, че публикуваните данни съответстват на приложения режим.
- Комитетът заключава, с оглед на наличните данни, че съотношението полза/риск за Kantos Master и свързани с него имена за „поддържаща и облекчаваща терапия, провеждана като редовно поддържащо лечение и при необходимост, в отговор на симптомите на астма“ е положително.

Поради това CHMP препоръчва издаване на промяна на условията на разрешенията за употреба за лекарствените продукти, посочени в приложение I, за които валидната кратка характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката остават според окончателните версии, постигнати по време на процедурата на Координационната група, както е посочено в приложение III.