

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

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

Podkladové informace

Přípravek Kantos Master je fixní kombinace inhalačního kortikosteroidu (IKS) beklometason dipropionátu (BDP) a dlouhodobě působícího beta₂-agonisty (LABA) formoterol fumarátu (FF), která je indikována jako pravidelná udržovací léčba astmatu podávaná dvakrát denně. Přípravek Kantos Master je v Evropské unii registrován postupem vzájemného uznávání.

Dne 20. ledna 2012 předložil držitel rozhodnutí o registraci cestou postupu vzájemného uznávání žádost o změnu typu II pro přípravek Kantos Master a související názvy (DE/H/0873/001/II/024) s tím, že požadoval přidání indikace „udržovací a úlevová terapie užívaná jako pravidelná udržovací léčba a dle potřeby v rámci reakce na symptomy astmatu“.

Jelikož referenční a dotčené členské státy nebyly schopny dosáhnout shody ohledně této změny, zahájilo dne 23. listopadu 2012 Německo přezkoumání podle článku 13 nařízení komise ES č. 1234/2008.

Na základě otázek ze strany Švédska má výbor CHMP zvážit následující body:

1. Údaje z hlavní stěžejní studie, které byly spolu s žádostí předloženy na podporu bezpečnosti a účinnosti přípravku Kantos Master jako udržovací a úlevové terapie užívané jako pravidelná udržovací léčba a dle potřeby v rámci reakce na symptomy astmatu, neprokazují, že režim léčby MART není vůči standardní léčebné péči podřazený, protože kontrolní skupina ve skutečnosti nedostávala léčbu podle standardu léčby.

2. Extrapolace údajů ze studie Symbicort SMART je sporná, protože podobnost těchto dvou přípravků v režimu MART nebyla prokázána.

Postup přezkoumání byl zahájen dne 13. prosince 2012.

Vědecká diskuze

Studie CT07

Aby držitel rozhodnutí o registraci prokázal účinnost přípravku Kantos Master a souvisejících názvů jako udržovací léčby a léčby v případě potřeby v rámci reakce na symptomy astmatu, předložil údaje ze stěžejní klinické studie fáze III – randomizované, dvojitě zaslepené studie se dvěma rameny a paralelními skupinami a s dvojitým užitím placebo (studie CT07).

Tento léčebný přístup s použitím udržovací dávky fixní kombinace IKS a LABA a dalších dávek stejné kombinace v případě zhoršení symptomů namísto samostatného použití krátkodobě působícího beta₂-agonisty (SABA) se nazývá „udržovací a úlevová terapie“ (MART). Účelem přístupu MART je snížit počet exacerbací astmatu „včasnou intervencí“, tj. podáním dalších dávek IKS a FF v rámci reakce na zhoršení symptomů (pokyny GINA 2011¹).

Ve studii CT07 byla srovnávána účinnost přípravku Kantos Master a souvisejících názvů podávaných jako udržovací i úlevová terapie a přípravku Kantos Master podávaného jako udržovací terapie spolu se salbutamolem (krátkodobě působícím beta₂-agonistou SABA) v rámci úlevové terapie u částečně kontrolovaných nebo nekontrolovaných astmatiků po dobu 48 týdnů léčby.

Výsledky studie ukázaly, že riziko výskytu závažné exacerbace astmatu se o 36 % (CI: 18–51 %) snížilo ve skupině užívající přípravek Kantos Master jako úlevovou terapii ve srovnání se skupinou

¹ *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Globální strategie léčby a prevence astmatu)*, Globální iniciativa pro astma (GINA) 2011. K dispozici na: <http://www.ginasthma.org/>

užívající salbutamol a že rozdíly mezi skupinami byly statisticky významné ($p < 0,001$). Významné zlepšení bylo pozorováno také u sekundárních proměnných účinnosti (usilovný expirační objem za 1 sekundu (FEV₁), symptomy astmatu, dny bez medikace atd.) v obou léčebných ramenech. To naznačuje, že udržovací terapie IKS-LABA adekvátně kontroluje jak funkce plic, tak symptomy.

Pacienti zařazení do této studie byli při vstupu do studie léčeni vyššími průměrnými dávkami IKS (mezi 700 µg a 1 100 µg, vyjádřeno dle označení, respektive v ekvivalentní dávce BDP) než v rámci klinické studie (dávka IKS ve skupině užívající přípravek Kantos Master jako úlevovou terapii byla 701,2 µg/den a ve skupině užívající salbutamol 488,8 µg/den, vždy podáváno jako součást kombinace IKS-LABA). Ačkoli při vstupu pacientů do studie bylo pozorováno snížení průměrné dávky IKS, výsledky ukazují, že se v průběhu studie průměrná hodnota FEV₁ zlepšila v obou skupinách a další zlepšení byla pozorována během 48týdenního období léčby, přičemž změna mezi výchozím stavem a koncem studie představovala u obou skupin přibližně 100 ml. Výbor CHMP konstatoval, že nebylo provedeno srovnání se standardem péče podle pokynu GINA. Výbor CHMP nicméně souhlasil, že neexistují důkazy, že pacienti ve skupině s komparátorem nebyli dostatečně léčeni, protože pacienti v obou skupinách vykazovali na udržovací terapii klinické zlepšení.

Denní udržovací dávka byla v obou ramenech studie 200 µg zvláště jemného beklometasonu, což je klinicky ekvivalentní dávce 500 µg jiného než zvláště jemného beklometasonu. Bylo také pozorováno, že skupina pacientů užívající přípravek Kantos Master jako úlevovou terapii užívala průměrně o 80 µg BDP denně více, což je ekvivalentní méně než jedné inhalaci denně navíc. Nebylo nicméně prokázáno, že by malý nárůst celkové dávky IKS měl vliv na fungování plic nebo na klinické výsledky.

Výbor CHMP byl proto názoru, že pozitivního účinku přípravku Kantos Master na exacerbace nebylo dosaženo malým nárůstem dávky denních IKS, ale včasným podáváním malé dávky BDP spolu s bronchodilatátorem při zhoršení symptomů pacientů. Závěrem bylo řečeno, že klíčovým faktorem přístupu MART nebylo celkové množství podaných IKS, ale načasování podání. Koncept této „včasné intervence“ jasně obhajují i pokyny GINA 2011¹, kde se uvádí, že „přínos v rámci prevence exacerbací se zdá být následkem včasné intervence ve velmi časném stádiu hrozící exacerbace“.

Aby držitel rozhodnutí o registraci dále prokázal, že pacienti v léčebném rameni MART nebyli nadměrně či nedostatečně léčeni, a na podporu výsledků studie CT07 provedl držitel rozhodnutí o registraci post hoc analýzu údajů a citoval další podpůrné údaje.

Post hoc analýza údajů ze studie CT07

Aby se prokázalo, že obě skupiny pacientů ve studii CT07 nebyly nadměrně či nedostatečně léčeny, byla u dvou podskupin pacientů provedena post hoc analýza. Jedno rameno pacientů bylo léčeno vstupní dávkou 500 µg IKS či méně a další rameno bylo léčeno vstupní dávkou více než 500 µg IKS. Výsledky prokázaly, že režim MART s přípravkem Kantos Master byl u obou podskupin pacientů významně nadřazený salbutamolu při prodlužování času do první závažné exacerbace a při snižování průměrného ročního počtu závažných exacerbací. Primárním koncovým bodem bylo klinicky významné měřítko dlouhodobé kontroly astmatu, které jasně hovořilo ve prospěch režimu Kantos MART ve srovnání s léčbou přípravkem Kantos a SABA. Výbor CHMP je proto názoru, že u pacientů, u kterých došlo ke snížení denní dávky IKS, a u pacientů, u kterých nebylo nutné přejít na step-down léčbu (tj. u podskupiny pacientů užívajících 500 µg denně při vstupu do studie a během ní), byl prokázán pozitivní terapeutický účinek přípravku Kantos Master.

Jelikož se objevil názor, že pokud u režimu MART s přípravkem Kantos Master dojde k nedostatečné léčbě, projeví se to nejvýrazněji v populaci pacientů se závažným astmatem, u které jsou pro kontrolu astmatu vyžadovány vyšší dávky IKS, byla u této populace pacientů provedena další analýza studie CT07. Závažnost onemocnění byla založena na plicních funkcích (FEV₁) a použití záchranné medikace při vstupu do studie. Jak u závažnější skupiny (definované jako

FEV1 < 70 %), tak u méně závažné skupiny (FEV1 ≥ 70 %) byl přípravek Kantos Master v režimu MART významně účinnější (obdobný poměr rizik 0,65, respektive 0,61). Přípravek Kantos Master v režimu MART byl také významně účinnější, co se týče průměrného počtu podání záchranné medikace při vstupu do studie (> 0 a ≤ 1, > 1 a ≤ 2, a > 2) ve třech skupinách (podobný poměr rizika 0,51, 0,64, respektive 0,52). Tato další analýza dále prokázala, že přípravek Kantos Master u MART není v případě nekontrolovaného astmatu spojen s nedostatečnou léčbou pacientů.

Výbor CHMP byl proto toho názoru, že účinnost přípravku Kantos Master u MART ve studii CT07 nenastala z důvodu možné nedostatečné léčby v rameni s komparátorem a že udržovací podávání přípravku Kantos Master v dávce jedna inhalace dvakrát denně má u těchto pacientů významný klinický přínos.

Další podpůrné údaje

Údaje z literatury

Další důkazy z literatury naznačují, že snížení dávky udržovacích IKS z vysoké na mírnou neovlivňuje v režimu MART výsledky. Např. ve studii SMILE² byla dávka budesonidu (400 µg/den) v souladu s dávkou IKS podávanou ve studii CT07 (500 µg ekvivalentu jiného než zvláště jemného budesonidu). Srovnatelnost přípravku Kantos Master a souvisejících názvů (Foster 10/6) a přípravku Symbicort 200/6 (budesonid/formoterol) byla také potvrzena v komparativní klinické studii.³ V programu vývoje Symbicort MART došlo ke značnému zlepšení kontroly astmatu, když byla část dávky podávána na principu dle potřeby. Tyto výsledky byly pozorovány bez ohledu na typ fixního komparátoru IKS/LABA (budesonid/formoterol nebo salmeterol/flutikazon) a bez ohledu na to, zda byla udržovací dávka komparátoru podobná nebo až dvakrát vyšší.

Výbor CHMP vzal také v úvahu vhodnost přípravku Kantos Master (co se týče jeho součástí a lékové formy) pro přístup MART. Bylo prokázáno, že obě součásti (BDP i FF) jsou na základě svých protizánětlivých a bronchodilatačních účinků účinné v případě exacerbace astmatu a jejich účinek posiluje, jestliže jsou podávány v kombinaci. Obě součásti navíc byly vyvinuty jako zvláště jemná léková forma, což znamená, že dosahují nejperifernějších dýchacích cest, kde se při exacerbaci astmatu odehrává většina zánětlivého procesu. Podobná velikost částic obou sloučenin také vede k současnému ukládání v týchž oblastech plic, což napomáhá synergickému působení. Nástup působení formoterolu jako bronchodilatační látky je navíc ve srovnání s dalšími LABS, např. salmeterolem, rychlejší, a formoterol se proto dobře hodí pro akutní úlevu od bronchospasmu.

Závěr

Výbor CHMP je toho názoru, že údaje poskytnuté držitelem rozhodnutí o registraci jsou dostatečné na podporu použití přípravku Kantos Master a souvisejících názvů v rámci udržovací a úlevové terapie (MART) užívané jako pravidelná udržovací léčba a dle potřeby v rámci reakce na symptomy astmatu. Výbor CHMP také zvážil údaje z literatury, ve které je princip MART podpořen použitím IKS a LABA. S ohledem na výsledky předložené studie a skutečnost, že přípravek Kantos Master obsahuje formoterol a beklametason, považuje výbor publikované údaje v použitém režimu za významné.

² Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Laloo UG. *Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study (Účinky budesonidu v kombinaci s formoterolem pro úlevovou terapii při exacerbaci astmatu)*. Lancet 2006; 368:744–753.

³ Fabbri L.M. *Inhaled beclometasone dipropionate /formoterol extra fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives (Inhalovaný beklometason dipropionát / zvláště jemný formoterol ve fixní kombinaci při léčbě astmatu: zkušenosti a perspektivy)*. Expert Opinion Pharmacother. (2008) 9(3).

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že

- výbor zvážil přezkoumání podle čl. 13 odst. 2 nařízení č. 1234/2008;
- výbor přezkoumal všechny dostupné údaje na podporu bezpečnosti a účinnosti přípravku Kantos Master a souvisejících názvů pro „udržovací a úlevovou terapii užívanou jako pravidelná udržovací léčba a dle potřeby v rámci reakce na symptomy astmatu“;
- výbor je toho názoru, že údaje ze stěžejní studie CT07 ukazují, že při podání přípravku Kantos Master dle potřeby lze dosáhnout významného snížení rizika závažných exacerbací astmatu a významně delšího času do exacerbace;
- výbor konstatoval, že nebylo provedeno srovnání se standardem péče podle pokynu GINA. Výbor nicméně souhlasí, že neexistují důkazy, že pacienti ve skupině s komparátorem byli nedostatečně léčeni, protože pacienti v obou skupinách vykazovali na udržovací terapii klinické zlepšení;
- výbor také zvážil údaje z literatury, ve které je princip MART podmíněn použitím IKS a LABA. S ohledem na výsledky předložené studie a skutečnost, že přípravek Kantos Master obsahuje formoterol a beklametason, považuje výbor publikované údaje v použitém režimu za významné;
- výbor dospěl k závěru, že vzhledem k dostupným údajům je poměr přínosů a rizik přípravku Kantos Master a souvisejících názvů pro „udržovací a úlevovou terapii užívanou jako pravidelná udržovací léčba a dle potřeby v rámci reakce na symptomy astmatu“ pozitivní;

výbor CHMP proto doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci léčivých přípravků uvedených v příloze I, u kterých zůstávají souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace stejné jako konečné verze, které byly získány v rámci postupu koordinační skupiny, jak je uvedeno v příloze III.