

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Kantos Master και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλέπε Παράρτημα Ι)

Ιστορικό

Το Kantos Master είναι συνδυασμός σταθερής δόσης (FDC) του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς (ICS) διπροπιονική βεκλομεθαζόνη (BDP) και του μακράς δράσης βήτα₂-αγωνιστή (LABA) φουμαρική φορμοτερόλη (FF) που ενδείκνυται ως τακτική αγωγή συντήρησης του άσθματος και χορηγείται δύο φορές ημερησίως. Το Kantos Master έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση μέσω της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης (MRP).

Στις 20 Ιανουαρίου 2012, ο ΚΑΚ υπέβαλε αίτηση τροποποίησης τύπου ΙΙ μέσω διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης για το Kantos Master και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (DE/H/0873/001/II/024), ζητώντας να συμπεριληφθεί η ένδειξη «Θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης χορηγούμενη ως τακτική θεραπεία συντήρησης και, κατά περίπτωση, για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων άσθματος».

Λόγω μη επίτευξης συναίνεσης μεταξύ του κράτους μέλους αναφοράς και των ενδιαφερόμενων κρατών μελών σχετικά με την τροποποίηση, η Γερμανία εκκίνησε στις 23 Νοεμβρίου 2012 διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 13 του κανονισμού ΕΚ αριθ. 1234/2008 της Επιτροπής.

Βάσει των ερωτημάτων που έθεσε η Σουηδία, τα σημεία προς εξέταση από την CHMP ήταν τα εξής:

1. Από τα δεδομένα της βασικής μελέτης τα οποία υποβλήθηκαν με την αίτηση προς επίρρωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Kantos Master στη θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης (MART) χορηγούμενη ως τακτική θεραπεία συντήρησης και, κατά περίπτωση, για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων άσθματος, δεν αποδεικνύεται ότι η θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης είναι ανώτερη της θεραπείας του προτύπου φροντίδας, καθώς στην πραγματικότητα η ομάδα μαρτύρων δεν έλαβε θεραπεία σύμφωνα με το πρότυπο φροντίδας.
2. Η παρέκταση δεδομένων από το Symbicort SMART τελεί υπό αμφισβήτηση, καθώς δεν έχει αποδειχτεί η ομοιότητα μεταξύ των δύο προϊόντων στη θεραπεία MART.

Η διαδικασία παραπομπής ξεκίνησε στις 13 Δεκεμβρίου 2012.

Επιστημονική συζήτηση

Μελέτη CT07

Προς απόδειξη της αποτελεσματικότητας του Kantos Master και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του ως θεραπεία συντήρησης και, κατά περίπτωση, για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων άσθματος, ο ΚΑΚ υπέβαλε στοιχεία από μια βασική κλινική, τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, παράλληλων ομάδων με δύο σκέλη και με διπλό εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης ΙΙΙ (Μελέτη CT07).

Η εν λόγω θεραπευτική προσέγγιση που συνίσταται σε μια δόση συντήρησης με σταθερό συνδυασμό ICS και LABA και σε επιπρόσθετες δόσεις του αυτού συνδυασμού σε περίπτωση επιδείνωσης των συμπτωμάτων, αντί της χορήγησης χωριστού βήτα₂-αγωνιστή βραχείας δράσης (SABA), ονομάζεται «θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης» (MART). Στόχος της προσέγγισης MART είναι η μείωση του ποσοστού των εξάρσεων άσθματος μέσω της «έγκαιρης παρέμβασης», ήτοι με τη χορήγηση επιπρόσθετων δόσεων ICS και FF ως απόκριση στην επιδείνωση των συμπτωμάτων (Κατευθυντήριες οδηγίες GINA 2011¹).

Η μελέτη CT07 συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του Kantos Master και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του τα οποία χορηγήθηκαν ως θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης, έναντι του Kantos Master που χορηγήθηκε ως θεραπεία συντήρησης σε συνδυασμό με σαλβουταμόλη (βήτα₂ -

¹ Παγκόσμια Στρατηγική για την Πρόληψη και τη Διαχείριση του Άσθματος, Παγκόσμια Πρωτοβουλία για το Άσθμα (GINA) 2011. Οι κατευθυντήριες οδηγίες είναι διαθέσιμες στην ιστοθέση: <http://www.ginasthma.org/>

αγωνιστής βραχείας δράσης (SABA)) ως θεραπεία ανακούφισης, σε μερικώς ελεγχόμενους ή μη ελεγχόμενους ασθενείς με άσθμα κατά τη διάρκεια θεραπείας 48 εβδομάδων.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρής έξαρσης άσθματος μειώθηκε κατά 36% (ΔΕ: 18% - 51%) στην ομάδα που ελάμβανε Kantos Master ως θεραπεία ανακούφισης σε σχέση με την ομάδα που ελάμβανε σαλβουταμόλη, σημειώθηκε δε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ($p < 0,001$). Σημαντικές βελτιώσεις παρατηρήθηκαν επίσης στις δευτερεύουσες μεταβλητές αποτελεσματικότητας (ταχέως εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV₁), συμπτώματα άσθματος, ημέρες χωρίς λήψη φαρμάκων κ.λπ.) σε αμφότερα τα σκέλη της θεραπείας. Από αυτά προκύπτει ότι με τη θεραπεία συντήρησης ICS-LABA ελέγχθηκαν επαρκώς τόσο η πνευμονική λειτουργία όσο και τα συμπτώματα.

Στους ασθενείς που μετείχαν στη μελέτη χορηγήθηκε μεγαλύτερη μέση δόση ICS κατά την έναρξη της μελέτης (μεταξύ 700 μg και 1100 μg, εκφρασμένη ως σημασμένη ή ισοδύναμη δόση BDP αντίστοιχα) από ό,τι κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης (η δόση ICS στην ομάδα που ελάμβανε Kantos Master ως θεραπεία ανακούφισης και στην ομάδα που ελάμβανε σαλβουταμόλη ήταν αντίστοιχα περίπου 701,2 μg/ημέρα και 488,8 μg/ημέρα και χορηγούνταν πάντα στο πλαίσιο συνδυασμού ICS-LABA). Παρά το γεγονός ότι παρατηρήθηκε μείωση της μέσης δόσης ICS σε ασθενείς κατά την έναρξη της μελέτης, τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι ο μέσος FEV₁ βελτιώθηκε σε αμφότερες τις ομάδες ασθενών κατά τη διάρκεια της προθεραπευτικής περιόδου, ενώ παρατηρήθηκε περαιτέρω βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας των 48 εβδομάδων, με μεταβολή από την τιμή αναφοράς έως το τέλος της μελέτης κατά 100 mL περίπου σε αμφότερες τις ομάδες. Η CHMP επεσήμανε ότι δεν υπήρξε σύγκριση με το πρότυπο φροντίδας, όπως προβλέπεται στις κατευθυντήριες οδηγίες GINA. Ωστόσο, η CHMP συμφώνησε ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης έλαβαν ανεπαρκή θεραπεία, αφού κλινικό όφελος από τη θεραπεία συντήρησης διαπιστώθηκε σε ασθενείς αμφότερων των ομάδων.

Η ημερήσια δόση συντήρησης και στα δύο σκέλη της μελέτης ήταν 200 μg μικρομερών σωματιδίων βεκλομεθαζόνης, ποσότητα κλινικά ισοδύναμη με 500 μg μη μικρομερών σωματιδίων βεκλομεθαζόνης. Παρατηρήθηκε επίσης ότι στην ομάδα ασθενών που ελάμβανε Kantos Master ως θεραπεία ανακούφισης χορηγούνταν δόση BDP αυξημένη κατά περίπου 80 μg ανά ημέρα κατά μέσο όρο, ποσότητα ισοδύναμη με λιγότερο από μία επιπλέον ενεργοποίηση της συσκευής εισπνοής ανά ημέρα. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχτεί ότι μια μικρή αύξηση της συνολικής δόσης ICS μπορεί να έχει επίδραση στην πνευμονική λειτουργία ή στα κλινικά αποτελέσματα.

Συνεπώς, η CHMP διατύπωσε την άποψη ότι η θετική επίδραση του Kantos Master στις εξάρσεις δεν επιτεύχθηκε με μια απλή αύξηση της ημερήσιας δόσης ICS, αλλά με την έγκαιρη χορήγηση μικρής δόσης BDP σε συνδυασμό με το βρογχοδιασταλτικό όποτε σημειωνόταν επιδείνωση των συμπτωμάτων του ασθενούς. Εξήχθη το συμπέρασμα ότι κεντρικής σημασίας στην προσέγγιση MART δεν είναι η συνολική ποσότητα του χορηγούμενου ICS, αλλά η στιγμή χορήγησης της δόσης αυτού. Η έννοια της εν λόγω «έγκαιρης παρέμβασης» υποστηρίζεται με σαφήνεια στις κατευθυντήριες οδηγίες GINA 2011¹, όπου αναφέρεται ότι *“The benefit in preventing exacerbations appears to be the consequence of early intervention at a very early stage of a threatened exacerbation”* [Το όφελος στην πρόληψη των εξάρσεων φαίνεται ότι προκύπτει από την έγκαιρη παρέμβαση σε πολύ πρώιμο στάδιο μιας επαπειλούμενης έξαρσης].

Προς απόδειξη ότι οι ασθενείς στο σκέλος της θεραπείας MART δεν έλαβαν υπέρμετρη ή ανεπαρκή θεραπεία και προς τεκμηρίωση των αποτελεσμάτων της μελέτης CT07, ο ΚΑΚ διενήργησε εκ των υστέρων ανάλυση των δεδομένων και υπέβαλε επιπρόσθετα υποστηρικτικά στοιχεία.

Εκ των υστέρων ανάλυση των δεδομένων της μελέτης CT07

Διενεργήθηκε εκ των υστέρων ανάλυση με δύο υποομάδες ασθενών προκειμένου να αποδειχτεί ότι σε καμία εκ των δύο ομάδων ασθενών της μελέτης CT07 δεν χορηγήθηκε υπέρμετρη ή ανεπαρκής θεραπεία. Στο ένα σκέλος ασθενών χορηγήθηκε δόση έναρξης ICS 500 µg ή μικρότερη, ενώ στο άλλο σκέλος χορηγήθηκε δόση έναρξης ICS μεγαλύτερη από 500 µg. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η θεραπεία MART με Kantos Master αποδείχτηκε σημαντικά ανώτερη από τη σαλβουταμόλη όσον αφορά την επιμήκυνση του διαστήματος μέχρι τις πρώτες σοβαρές εξάρσεις, αλλά και όσον αφορά τη μείωση του μέσου ετήσιου ποσοστού σοβαρών εξάρσεων σε αμφοτέρως τις υποομάδες ασθενών. Το πρωτεύον τελικό σημείο συνιστά κλινικά σημαντικό μέτρο του μακροπρόθεσμου ελέγχου του άσθματος και ήταν σαφώς υπέρ της θεραπείας MART με Kantos σε σύγκριση με τη θεραπεία συνδυασμού Kantos και SABA. Συνεπώς, η CHMP έκρινε ότι η θετική επίδραση της θεραπείας MART με Kantos Master έχει αποδειχτεί σε ασθενείς στους οποίους μειώθηκε η ημερήσια δόση ICS και σε ασθενείς στους οποίους δεν έγινε αποκλιμάκωση της θεραπείας (ήτοι στην υποομάδα ασθενών που ελάμβαναν έως και 500 µg ημερησίως τόσο κατά την έναρξη όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας).

Περαιτέρω ανάλυση της μελέτης CT07 διενεργήθηκε σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα, καθώς θεωρήθηκε ότι εάν η θεραπεία με Kantos Master στο πλαίσιο της θεραπείας MART είναι ανεπαρκής, τα αποτελέσματα θα είναι εμφανή στον συγκεκριμένο πληθυσμό ο οποίος απαιτεί υψηλότερες δόσεις ICS για τον έλεγχο του άσθματος. Η σοβαρότητα της ασθένειας αξιολογήθηκε βάσει της πνευμονικής λειτουργίας (FEV₁) και της χορήγησης θεραπείας επί κρίσεως κατά την έναρξη της μελέτης. Η χορήγηση Kantos Master ως θεραπεία MART ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματική τόσο στην ομάδα μεγαλύτερης (ορίζεται με FEV₁ < 70%) όσο και στην ομάδα μικρότερης σοβαρότητας (FEV₁ ≥ 70%), με παρόμοια αναλογία κινδύνου 0,65 και 0,61 αντίστοιχα. Επίσης, το Kantos Master ως θεραπεία MART ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματικό όσον αφορά τον μέσο αριθμό των χορηγήσεων θεραπείας επί κρίσεως κατά την έναρξη της μελέτης (>0 και ≤1, >1 και ≤2, και >2) στις τρεις ομάδες (παρόμοια αναλογία κινδύνου 0,51, 0,64 και 0,52 αντίστοιχα). Η επιπρόσθετη αυτή ανάλυση ενισχύει ακόμη περισσότερο την άποψη ότι το Kantos Master ως θεραπεία MART δεν σχετίζεται με την ανεπαρκή θεραπεία ασθενών σε περίπτωση μη ελεγχόμενου άσθματος.

Ως εκ τούτου, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η αποτελεσματικότητα του Kantos Master στο πλαίσιο θεραπείας MART δεν οφείλεται σε δυνητική ανεπαρκή θεραπεία του σκέλους σύγκρισης της μελέτης CT07, και ότι η θεραπεία συντήρησης με μία εισπνοή Kantos Master δύο φορές την ημέρα είχε κλινικά σημαντικό όφελος στους εν λόγω ασθενείς.

Επιπρόσθετα υποστηρικτικά δεδομένα

Βιβλιογραφικά δεδομένα

Όπως υποδεικνύουν περαιτέρω στοιχεία από τη βιβλιογραφία, η μείωση της δόσης συντήρησης ICS από υψηλή σε μεσαία δεν επηρεάζει τα αποτελέσματα της θεραπείας MART. Για παράδειγμα, στη μελέτη SMILE² η δόση βουδεσονίδης (400 µg/ημέρα) ήταν αντίστοιχη της δόσης ICS που χορηγήθηκε στη μελέτη CT07 (ισοδύναμη με 500 µg μη μικρομερών σωματιδίων BDP). Η συγκρισιμότητα αυτή επιβεβαιώθηκε επίσης σε συγκριτική κλινική μελέτη μεταξύ του Kantos Master και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (Foster 10/6) και του Symbicort 200/6 (βουδεσονίδη/φορμοτερόλη)³. Στο πρόγραμμα ανάπτυξης του Symbicort MART σημειώθηκαν αξιοσημείωτες βελτιώσεις στον έλεγχο του άσθματος όταν μέρος της δόσης χορηγήθηκε ανάλογα με τις ανάγκες. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν ανεξάρτητα τόσο από τον τύπο του σταθερού φαρμάκου

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. *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. *Expert Opinion Pharmacother.* (2008) 9(3).

σύγκρισης ICS/LABA (βουδεσονίδη/φορμοτερόλη ή σαλμετερόλη/φλουטיκαζόνη) όσο και από το εάν η δόση συντήρησης του φαρμάκου σύγκρισης ήταν ίδια ή έως και διπλάσια.

Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη την καταλληλότητα του Kantos Master (από την άποψη συστατικών και σκευάσματος) για την προσέγγιση MART. Αμφότερα τα συστατικά (BDP και FF) έχουν αποδειχτεί αποτελεσματικά σε περίπτωση έξαρσης του άσθματος λόγω της αντιφλεγμονώδους και βρογχοδιασταλτικής δράσης τους, η οποία μάλιστα ενισχύεται όταν χορηγούνται συνδυαστικά. Επιπροσθέτως, και τα δύο συστατικά έχουν αναπτυχθεί σε μορφή μικρομερών σωματιδίων, κάτι το οποίο σημαίνει ότι αυτά φτάνουν ακόμη και στους πλέον περιφερικούς αεραγωγούς όπου παρατηρείται το μεγαλύτερο μέρος της φλεγμονώδους διαδικασίας κατά τη διάρκεια των εξάρσεων άσθματος. Επίσης, χάρη στο μικρό μέγεθος σωματιδίων των δύο συστατικών, επιτυγχάνεται συναπόθεση στις ίδιες περιοχές του πνεύμονα, γεγονός που ευνοεί τη συνεργιστική αλληλεπίδραση. Επιπλέον, η φορμοτερόλη ως βρογχοδιασταλτικό αρχίζει να δρα ταχύτερα σε σχέση με άλλες ουσίες LABA, όπως η σαλμετερόλη, και συνεπώς είναι κατάλληλη για την άμεση ανακούφιση του βρογχόσπασμου.

Πόρισμα

Η CHMP έκρινε ότι τα δεδομένα που υπέβαλε ο ΚΑΚ τεκμηριώνουν επαρκώς τη χρήση του Kantos Master και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του στη θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης (MART) χορηγούμενη ως τακτική θεραπεία συντήρησης και, κατά περίπτωση, για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων άσθματος. Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη τα βιβλιογραφικά δεδομένα όπου τεκμηριώνεται η αρχή της θεραπείας MART με τη χρήση ενός ICS και ενός LABA. Δεδομένου ότι το Kantos Master περιέχει φορμοτερόλη και βεκλομεθαζόνη και λαμβανομένων υπόψη των αποτελεσμάτων της υποβληθείσας μελέτης, η επιτροπή έκρινε τα δημοσιευμένα δεδομένα συναφή προς την αιτούμενη θεραπευτική αγωγή.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 13 παράγραφος 2 του κανονισμού αριθ. 1234/2008
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα για την τεκμηρίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Kantos Master και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του για τη «θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης χορηγούμενη ως τακτική θεραπεία συντήρησης και, κατά περίπτωση, για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων άσθματος».
- Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι τα δεδομένα της βασικής μελέτης CT07 υποδεικνύουν ότι με τη χορήγηση δόσης Kantos Master ανάλογα με τις ανάγκες μπορεί να επιτευχθεί σημαντική μείωση του κινδύνου οξέων εξάρσεων άσθματος και σημαντική επιμήκυνση του διαστήματος μεταξύ των εξάρσεων.
- Η επιτροπή επεσήμανε ότι δεν υπήρξε σύγκριση με το πρότυπο φροντίδας, όπως προβλέπεται στις κατευθυντήριες οδηγίες GINA. Ωστόσο, η επιτροπή συμφώνησε ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις χορήγησης ανεπαρκούς θεραπείας στους ασθενείς της ομάδας σύγκρισης, καθώς κλινικό όφελος από τη θεραπεία συντήρησης διαπιστώθηκε σε ασθενείς αμφοτέρων των ομάδων.
- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τα βιβλιογραφικά δεδομένα όπου τεκμηριώνεται η βασική αρχή της θεραπείας MART με τη χρήση ενός ICS και ενός LABA. Δεδομένου ότι το Kantos Master περιέχει φορμοτερόλη και βεκλομεθαζόνη και λαμβανομένων υπόψη των αποτελεσμάτων της μελέτης, η επιτροπή έκρινε τα δημοσιευμένα δεδομένα συναφή προς την αιτούμενη θεραπευτική αγωγή.
- Η επιτροπή, υπό το φως όλων των διαθέσιμων δεδομένων, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του Kantos Master και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του για τη θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης χορηγούμενη ως τακτική θεραπεία συντήρησης και, κατά περίπτωση, για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων άσθματος είναι θετική.

Συνεπώς, η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο Παράρτημα I, για τα οποία η ισχύουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και τα φύλλα οδηγιών χρήσης παραμένουν ως είχαν στις τελικές εκδοχές που διαμορφώθηκαν κατά τη διάρκεια των εργασιών της ομάδας συντονισμού, όπως αναφέρεται στο Παράρτημα III.