

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Ravimi Kantos Master ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Taustteave

Kantos Master on inhaleeritava kortikosteroidi (ICS) beklometasoonidipropionaadi (BDP) ja pikatoimelise β 2-agonisti (LABA) formoteroolfumaraadi (FF) fikseeritud annustega kombinatsioonravim, mis on näidustatud astma tavapäraseks säilitusraviks manustatuna kaks korda ööpäevas. Kantos Master on saanud Euroopa Liidus müügiloa vastastikuse tunnustamise menetluse kaudu.

20. jaanuaril 2012 esitas müügiloa hoidja ravimi Kantos Master ja sarnaste nimetuste vastastikuse tunnustamise menetluse kaudu II tüüpi muudatuse taotluse (DE/H/0873/001/II/024), et lisada ravimile näidustus „astma säilitus- ja leevendusravi kasutamisel tavapärase säilitusravina ning vajaduse korral astmasümptomite tekkimisel“.

Et viiteliikmesriik ja asjaomased liikmesriigid ei jõudnud muudatuse osas kokkuleppele, algatas Saksamaa 23. novembril 2012 Euroopa Komisjoni määruse (EÜ) nr 1234/2008 artikli 13 kohase esildise.

Rootsi tõstatatud küsimuste alusel hindas inimravimite komitee järgmist:

1. Koos muudatustaotlusega esitati ravimi Kantos Master ohutuse ja efektiivsuse toetuseks näidustusel „astma säilitus- ja leevendusravi kasutamisel tavapärase säilitusravina ning vajaduse korral astmasümptomite tekkimisel“ põhilise keskse registreerimisuringu andmed, kuid need ei näidanud, et säilitus- ja leevendusravi raviskeem ei oleks halvem kui standardravi, sest uuringu kontrollrühm ei saanud tegelikult standardravi nõuete kohast ravi.

2. Symbicorti säilitus- ja leevendusravi raviskeemi andmete ülekandmine kõnealusele ravimile on küsitav, sest nende ravimite sarnasus säilitus- ja leevendusravi korral ei ole tõendatud.

Esildismenetlus algas 13. detsembril 2012.

Teaduslik arutelu

Uuring CT07

Ravimi Kantos Master ja sarnaste nimetuste efektiivsuse tõendamiseks näidustusel „astma säilitus- ja leevendusravi kasutamisel tavapärase säilitusravina ning vajaduse korral astmasümptomite tekkimisel“ esitas müügiloa hoidja III faasi randomiseeritud topeltpimedada kahe platseeboravimiga kontrollitud kahe paralleelrühmaga kliinilise keskse registreerimisuringu (uuring CT07) tulemused.

Raviskeemis kasutatakse inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise β 2-agonisti fikseeritud annustega kombinatsioonravimit astma säilitusraviks ning astmasümptomite halvenemise korral lühitoimelise β 2-agonisti (LTBA) asemel sama kombinatsiooni lisaannuseid. Raviskeemi nimetatakse säilitus- ja leevendusraviks (MART). MART-raviskeemi eesmärk on vähendada astma ägenemise sagedust varajase sekkumise kaudu, st astmasümptomite süvenemise korral manustatakse patsiendile inhaleeritava kortikosteroidi ja formoteroolfumaraadi lisaannused (GINA ravijuhend, 2011¹).

Uuringus CT07 võrreldi 48-nädalase ravi korral ravimi Kantos Master ja sarnaste nimetuste efektiivsust manustamisel nii säilitus- kui ka leevendusravimina. Ravimit Kantos Master manustati säilitusravimina koos salbutamooli (lühitoimeline β 2-agonist) kasutava leevendusraviga osaliselt ohjatud või ohjamata astmaga patsientidele.

¹ *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. <http://www.ginasthma.org/>

Uuringutulemuste põhjal vähenes leevendusravimina Kantos Masterit kasutanud patsiendirühmas astma raskete ägenemisjuhtude risk 36% võrra (usaldusvahemik 18...51%) võrreldes leevendusravimina salbutamooli kasutanud patsientidega; see rühmade erinevus oli statistiliselt oluline ($p < 0,001$). Olulist paranemist täheldati mõlemas ravirühmas ka sekundaarsete efektiivsuse näitajate osas (ühe sekundi forsseeritud ekspiratoorne maht (FEV_1), astmasümptomite esinemine, leevendusravimita päevad jt). See näitab, et säilitusravi inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise β_2 -agonistiga on nii kopsutalitluse kui ka astmasümptomite ohjamiseks adekvaatne.

Uuringus osalenud patsiendid said enne uuringu algust ravi inhaleeritava kortikosteroidi suurema keskmise annusega (700...1100 μg , väljendatud ravimi märgistusel oleva annusena või ekvivalentse beklometasoonidipropionaadi annusena) kui kliinilises uuringus (inhaleeritava kortikosteroidi annus (mida alati manustati inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise β_2 -agonisti kombinatsioonina) patsientidel, kes kasutasid leevendusravimina Kantos Masterit või salbutamooli, oli vastavalt 701,2 $\mu\text{g}/\text{d}$ ja 488,8 $\mu\text{g}/\text{d}$). Kuigi uuringusse kaasamisel täheldati patsientidel inhaleeritava kortikosteroidi keskmise annuse vähenemist, näitasid uuringu tulemused, et keskmine FEV_1 paranes mõlemas patsiendirühmas juba uuringu alguses ja edasist paranemist täheldati kogu 48-nädalase raviperioodi vältel, kusjuures muutus võrreldes lähtetasemega oli uuringu lõpus mõlemas ravirühmas u 100 ml. Inimravimite komitee märkis, et uuringus puudus võrdlus GINA ravijuhendile vastava standarddraviga. Samas leidis komitee, et võrdlusrühma patsiente ei saanud pidada alaravituteks, sest mõlema uuringurühma patsientidel täheldati säilitusravi kliinilist kasulikkust.

Säilitusannus oli mõlemas uuringurühmas 200 $\mu\text{g}/\text{d}$ ülipeente osakestega beklometasooni, mis on kliiniliselt ekvivalentne 500 $\mu\text{g}/\text{d}$ mitteülipeente osakestega beklometasooniga. Samuti leiti uuringus, et patsiendid, kes kasutasid leevendusravimina Kantos Masterit, vajasid u 80 $\mu\text{g}/\text{d}$ rohkem beklometasoonidipropionaati, mis vastab vähem kui ühele täiendavale ravimi inhalatsiooniansusele ööpäevas. Samas ei ole näidatud, et inhaleeritava kortikosteroidi üldannuse väike suurenemine mõjutaks kopsutalitlust või ravi kliinilist tulemust.

Inimravimite komitee oli seepärast arvamusel, et ravimi Kantos Master positiivne toime astma ägenemisjuhtudele tulenes mitte lihtsalt inhaleeritava kortikosteroidi ööpäevase annuse suurenemisest, vaid patsiendi seisundi halvenemisel beklometasoonidipropionaadi väikese annuse õigeaegsest manustamisest koos brohodilataatoriga. Komitee järeldas, et võtmetegur MART-raviskeemi korral on mitte inhaleeritava kortikosteroidi manustatav koguanus, vaid selle manustamise hetk. Varajase sekkumise ravikontseptsiooni soovitati selgesti ka GINA 2011. a ravijuhendis¹, milles on öeldud, et „kasulikkus ägenemisjuhtude ennetamisena on seotud varajase sekkumisega eeldatava ägenemise väga varajases staadiumis“.

Tõendamiseks, et MART-raviskeemi rühma patsiendid ei olnud ala- ega üleravitatud, ja uuringu CT07 tulemuste kinnitamiseks korraldas müügiloa hoidja uuringuandmete *post hoc*-analüüsi ning viitas täiendavatele toetavatele andmetele.

Uuringu CT07 *post hoc*-analüüs

Post hoc-analüüs korraldati kahes patsientide alamrühmas ja selle eesmärk oli tõendada, et uuringu CT07 kummagi rühma patsiendid ei olnud ala- ega üleravitatud. Ühes patsientide alamrühmas said patsiendid enne uuringu algust ravi inhaleeritava kortikosteroidi annusega ≤ 500 $\mu\text{g}/\text{d}$ ja teises alamrühmas inhaleeritava kortikosteroidi annusega > 500 $\mu\text{g}/\text{d}$. Analüüsi tulemuste järgi oli MART-raviskeem ravimiga Kantos Master astma esimese ägenemisjuhu tekkeni kuluva aja pikendamisel ja astma raskete ägenemisjuhtude keskmise aastase esinemissageduse vähendamisel oluliselt parem kui salbutamool patsientide mõlemas alamrühmas. See esmane tulemusnäitaja on astma pikaajase ohjamise oluline kliiniline näitaja, mis oli ravimi Kantos Master MART-raviskeemi korral oluliselt parem kui ravimit Kantos Master ja lühitoimelise β_2 -agonisti kombinatsiooni kasutanud raviskeemi korral. Inimravimite komitee järeldas seepärast, et MART-raviskeemi positiivne toime ravimi Kantos Master korral on tõendatud nii patsientidel, kelle inhaleeritava kortikosteroidi ööpäevast annust oli

juba varem vähendatud, kui ka patsientidel, kellel ei olnud ravi intensiivsust vähendatud (st patsientidel, kes enne uuringut ja uuringu ajal said inhaleeritavat kortikosteroidi ≤ 500 $\mu\text{g}/\text{d}$).

Uuringut CT07 analüüsiti ka raske astmaga patsientide osas, sest eeldati, et kui ravimiga Kantos Master toimunud MART-raviskeemi korral esines patsientide alaravimist, oleks see pidanud kõige enam avalduma selles patsiendipopulatsioonis, kes vajavad astma ohjamiseks inhaleeritava kortikosteroidi suuremaid annuseid. Haiguse raskuse hinnang põhines kopsutalitluse (FEV_1) ja leevendusravimi kasutamisel enne uuringu algust. Nii raske (määratletud kui $\text{FEV}_1 < 70\%$) kui ka vähem raske ($\text{FEV}_1 \geq 70\%$) astmaga patsientide alamrühmades oli ravimi Kantos Master MART-raviskeem oluliselt efektiivne (riskisuhe vastavalt 0,65 ja 0,61). Ravimi Kantos Master MART-raviskeem oli efektiivne ka enne uuringut kasutatud keskmise ööpäevase leevendusravimi annuste alusel määratletud kolmes patsiendirühmas (>0 ja ≤ 1 ; >1 ja ≤ 2 ; >2) (sarnane riskisuhe vastavalt 0,51, 0,64 ja 0,52). See täiendav analüüs näitas, et ravimi Kantos Master MART-raviskeem ei ole seotud ohjamata astmaga patsientide alaravimisega.

Inimravimite komitee oli seepärast arvamisel, et ravimi Kantos Master MART-raviskeemi efektiivsus ei tulenenud võrdlusrühma võimalikust alaravimisest uuringus CT07 ja säilitusravi Kantos Masteri annusega üks inhalatsioon kaks korda ööpäevas oli uuringus osalenud patsientidel kliiniliselt oluliselt kasulik.

Täiendavad toetavad andmed

Kirjandusandmed

Kirjandusandmete järgi ei mõjuta inhaleeritava kortikosteroidi annuse vähendamine suurelt säilitusannuselt keskmisele MART-raviskeemi tulemust, näiteks sarnanes uuringus SMILE² budesoniidi annus (400 $\mu\text{g}/\text{d}$) uuringus CT07 kasutatud inhaleeritava kortikosteroidi annusega (500 μg mitteülipeente osakestega beklometasoonidipropionaadi ekvivalenti). Seda võrreldavust on kinnitanud ka ravimit Kantos Master ja sarnaseid nimetusi (Foster 10/6) ning ravimit Symbicort 200/6 (budesoniid/formoterool) võrrelnud kliiniline uuring³. Symbicorti MART-raviskeemi kliinilise arenduse programmis saavutati astma ohjamise oluline paranemine, kui osa annusest manustati vajaduse järgi. Need tulemused ei sõltunud võrdluseks kasutatud fikseeritud annusega inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise β_2 -agonisti kombinatsioonravimi tüübist (budesoniid/formoterool või salmeterool/flutikasoon) ega sellest, kas võrdlusravimi säilitusannus oli sama või kuni kaks korda suurem.

Inimravimite komitee arvestas ka ravimi Kantos Master sobivust MART-raviskeemiks (nii ravimi toimeainete kui ka ravimvormi osas). Ravimi mõlema toimeaine (beklometasoonidipropionaat ja formoteroolfumaraat) osas on tõendatud, et need on astma ägenemisjuhtude korral efektiivsed põletikuvastase ja bronhe laiendava toime tõttu ning et nende toime on tugevam, kui neid manustatakse kombinatsioonina. Peale selle on mõlemad toimeained välja töötatud ülipeene ravimvormina, st mõlemad toimeained jõuavad kuni kõige perifeersemate hingamisteedeni, kus esineb astma ägenemise korral põletikust enamik. Mõlema toimeaine sarnane osakeste suurus tagab samuti ravimi toimeainete ühise jõudmise samasse kopsupiirkonda, mis soodustab sünergistlikku koostoimet. Bronhodilataatorina algab formoterooli toime kiiremini kui teistel pikatoimelistel β_2 -agonistidel, näiteks salmeteroolil, mistõttu sobib formoterool hästi brohospasmi akuutseks raviks.

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).

Järeldus

Inimravimite komitee järeldas, et müügiloa hoidja esitatud andmed on piisavad, et toetada ravimi Kantos Master ja sarnaste nimetuste kasutamist astma säilitus- ja leevendusravis (nn MART-raviskeem) kasutamisel tavapärase säilitusravina ning vajaduse järgi astmasümptomite tekkimisel. Inimravimite komitee arvestas ka kirjandusandmeid, mille alusel on inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise β 2-agonisti kasutamine astma ravis MART-raviskeemina põhjendatud. Et Kantos Master sisaldab toimeainetena formoterooli ja beklometasooni ning arvestades esitatud uuringutulemusi, järeldas inimravimite komitee, et avaldatud andmed on taotletava raviskeemi korral asjakohased.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas määruse (EÜ) nr 1234/2008 artikli 13 lõike 2 kohast esildist;
- komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed ravimi Kantos Master ja sarnaste nimetuste ohutuse ja efektiivsuse kohta näidustusel „astma säilitus- ja leevendusravi kasutamisel tavapärase säilitusravina ning vajaduse korral astmasümptomite tekkimisel“;
- komitee on arvamusel, et keskne registreerimisuuring CT07 näitas astma raskete ägenemisuhtude riski olulist vähenemist ja oluliselt pikemat aega ägenemise tekkeni ravimi Kantos Master annuse võtmisel vajaduse järgi;
- komitee märkis, et uuringus ei olnud kasutatud võrdlust GINA ravijuhendile vastava standardraviga, kuid nõustus, et puuduvad andmed, nagu oleksid võrdlusrühma patsiendid olnud alaravitatud, sest mõlema uuringurühma patsientidele oli säilitusravi kliiniliselt kasulik;
- komitee arvestas kirjandusandmeid, mille alusel on inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise β_2 -agonisti kasutamine astma ravis MART-raviskeemina põhjendatud; et Kantos Master sisaldab toimeainetena formoterooli ja beklometasooni ning arvestades uuringutulemusi, järeldas komitee, et avaldatud andmed on kasutatava raviskeemi korral asjakohased;
- komitee järeldas olemasolevate andmete alusel, et ravimi Kantos Master ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhe näidustusel „astma säilitus- ja leevendusravi kasutamisel tavapärase säilitusravina ning vajaduse korral astmasümptomite tekkimisel“ on positiivne,

soovitas inimravimite komitee muuta I lisas nimetatud ravimite müügilubade tingimusi, mille jaoks lepidi koordineerimisrühma menetluses kokku ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe lõplikud versioonid, mis on esitatud III lisas.