

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Kantos Master ja muita kauppanimiä (ks. liite I)

Taustaa

Kantos Master on kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste, joka sisältää inhaloitavaa kortikosteroidia nimeltä beklometasonidipropionaatti ja pitkävaikutteista beeta₂-agonistia nimeltä formoterolifumaraatti. Se on tarkoitettu astman säännölliseen ylläpitohoitoon, ja sitä otetaan kahdesti päivässä. Kantos Master on saanut myyntiluvan Euroopan unionissa keskinäisen tunnustamismenettelyn kautta.

Myyntiluvan haltija toimitti 20. tammikuuta 2012 Kantos Masteria ja muita kauppanimiä koskevan tyyppin II muutoshakemuksen (DE/H/0873/001/II/024) keskinäisen tunnustamismenettelyn kautta ja pyysi seuraavan käyttöaiheen lisäämistä myyntilupaan: "Ylläpito- ja lievityshoito, jota käytetään säännöllisenä ylläpitohoitona ja tarvittaessa astman oireiden mukaisesti".

Koska viitejäsenvaltio ja asianosaiset jäsenvaltiot eivät päässeet tästä muutoksesta yksimielisyyteen, Saksa käynnisti 23. marraskuuta 2012 komission asetuksen (EY) N:o 1234/2008 13 artiklan mukaisen lausuntomenettelyn.

Ruotsin esittämien kysymysten perusteella lääkevalmistekomitea käsitteli seuraavia seikkoja:

1. Keskeisestä päätutkimuksesta toimitettiin Kantos Masterin turvallisuutta ja tehoa käyttöaiheessa "ylläpito- ja lievityshoito, jota käytetään säännöllisenä ylläpitohoitona ja tarvittaessa astman oireiden mukaisesti" tukevia tietoja, mutta nämä tiedot eivät kuitenkaan osoittaneet, että MART-hoitotapa olisi parempi kuin vakiohoitotapa, koska verrokkiryhmä ei saanut hoitoa tavanomaista hoitoa koskevien ohjeiden mukaisesti.
2. Symbicort SMART -hoitotapaa koskevien tietojen ekstrapolointia pidettiin kyseenalaisena, koska näiden kahden valmisteen samanlaisuutta MART-hoitotavassa ei ole osoitettu.

Lausuntomenettely aloitettiin 13. joulukuuta 2012.

Tieteellinen keskustelu

Tutkimus CT07

Kantos Masterin ja muiden kauppanimien tehon osoittamiseksi ylläpitohoitona ja astman oireiden perusteella tarvittaessa otettavana valmisteena myyntiluvan haltija toimitti tietoja vaiheen III keskeisestä kliinisestä tutkimuksesta, joka oli satunnaistettu kaksoissokkoutettu tutkimus. Siinä oli kaksi lumelääkeryhmää ja kaksi rinnakkaisryhmää (tutkimus CT07).

Tällaista hoitotapaa, jossa käytetään inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin kiinteää yhdistelmää ylläpitoannoksena ja saman yhdistelmän ylimääräisiä annoksia oireiden pahetessa erillisen lyhytvaikutteisen beeta₂-agonistin sijasta, kutsutaan MART-hoitotavaksi. Kirjainlyhenne muodostuu englanninkielisistä sanoista "Maintenance And Reliever Therapy" (ylläpito- ja lievityshoito). MART-hoitotavan tavoitteena on vähentää astman pahenemista varhaisen intervention avulla eli antamalla ylimääräisiä annoksia kortikosteroidia ja formoterolifumaraattia, kun oireet pahenevat (GINA-ohjeet 2011¹).

Tutkimuksessa CT07 verrattiin Kantos Masterin ja muiden kauppanimien tehoa sekä ylläpitohoitona että lievityshoitona. Lisäksi siinä verrattiin salbutamolien kanssa (lyhytvaikutteinen beeta₂-agonisti)

¹ *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, Global Initiative for Asthma (GINA) 2011 (maailmanlaajuinen astman hallinta- ja ehkäisystrategia, Global Initiative for Asthma (GINA) 2011). Saatavana osoitteessa <http://www.ginasthma.org/>.

ylläpitohoitona annettua Kantos Masteria lievityshoitona osittain kontrolloitujen tai kontrolloimattomien astmapotilaiden keskuudessa 48 viikkoa kestäneen hoidon ajan.

Tutkimuksen tulokset osoittivat, että astman vaikean pahenemisen riski oli pienentynyt 36 prosentilla (luottamusväli: 18–51 prosenttia) ryhmässä, joka sai Kantos Masteria oireiden lievittämiseen, verrattuna salbutamoliala saaneeseen ryhmään. Ryhmien välinen ero oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,001$). Myös toissijaisten tehokkuusmuuttujien (ulo hengityksen sekuntikapasiteetti (FEV₁), astman oireet, lääkkeitömiön päiviön määrä jne.) havaittiin parantuneen merkittävästi molemmissa hoitoryhmissä. Tämän perusteella inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin yhdistelmä ylläpitohoitona vaikutti olevan riittävä sekä keuhkojen toiminnan että oireiden hallintaan saamisen kannalta.

Tähän tutkimukseen osallistuneita potilaita oli hoidettu keskimäärin suuremmalla kortikosteroidiannoksella tutkimuksen alkaessa (annoksen suuruus vaihteli 700 ja 1 100 µg:n välillä, kun se ilmaistii merkittynä tai beklometasonidipropionaattia vastaavana annoksena) kuin kliinisen tutkimuksen aikana (Kantos Masteria lievityshoitona saaneessa ryhmässä kortikosteroidiannos oli noin 701,2 µg ja salbutamoliala saaneessa ryhmässä 488,8 µg päivässä, ja se annettiin aina osana inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin yhdistelmää). Vaikka potilaiden keskimääräisen kortikosteroidiannoksen havaittiin pienentyneen tutkimuksen alkaessa, tulokset osoittivat, että keskimääräinen FEV₁ parani molemmissa potilasryhmissä tutkimuksen aloitusvaiheen aikana, ja sen havaittiin paranevan entisestään 48 viikon hoitajakson aikana. Muutos aloitustilanteesta tutkimuksen päättymiseen oli noin 100 ml molemmissa ryhmissä. Lääkevalmistekomitea totesi, ettei tätä ollut verrattu tavanomaiseen hoitoon GINA-ohjeiden mukaisesti. Lääkevalmistekomitea kuitenkin päätti, ettei ollut näyttöä siitä, että verrokkiryhmän potilaat olisivat olleet alihoidettuja, koska molempien ryhmien potilaiden kannalta oli osoitettu, että ylläpito hoidosta oli heille kliinistä hyötyä.

Päivittäinen ylläpitoannos molemmissa tutkimusryhmissä oli 200 µg erittäin hienojakoista beklometasonia, joka vastaa kliinisesti 500 µg:aa muuta kuin erittäin hienojakoista beklometasonia. Lisäksi havaittiin, että Kantos Masteria lievityshoitona käyttävien potilaiden ryhmä otti keskimäärin 80 µg enemmän beklometasonidipropionaattia päivässä, mikä vastaa vähempää kuin yhtä ylimääräistä inhalaattoriannosta päivässä. Ei ole kuitenkaan koskaan osoitettu, että inhaloitavan kortikosteroidin kokonaisannoksen vähäinen suurentaminen vaikuttaisi keuhkojen toimintaan tai kliinisiin tuloksiin.

Sen vuoksi lääkevalmistekomitea katsoi, että Kantos Masterin suotuisaa vaikutusta astman pahenemiseen ei saavutettu pelkästään suurentamalla päivittäistä kortikosteroidiannosta, vaan myös sillä, että potilaalle annettiin oireiden pahentuessa samalla myös pieni annos beklometasonidipropionaattia ja keuhkoputkia laajentavaa lääkettä. Näin ollen todettiin, että keskeinen tekijä MART-hoitotavassa ei ole annetun kortikosteroidin kokonaismäärä vaan sen antamisen ajankohta. GINAn¹ ohjeissa vuodelta 2011 kehoitetaan noudattamaan tämänkaltaista "varhaista interventiota". Ohjeissa sanotaan, että "oireiden pahentumisen estämisestä koituva hyöty vaikuttaa perustuvan siihen, että oireiden pahenemiseen puututaan mahdollisimman varhaisessa vaiheessa".

Sen osoittamiseksi, etteivät MART-hoitoryhmän potilaat olleet yli- tai alihoidettuja, ja tutkimuksen CT07 tulosten tukemiseksi myyntiluvan haltija laati tiedoista post hoc -analyysin ja viittasi muihin tuloksia tukeviin tietoihin.

Tutkimuksesta CT07 saatujen tietöjen post hoc -analyysi

Myyntiluvan haltija laati kaksi potilasalaryhmää käsittävän post hoc -analyysin osoittaakseen, ettei tutkimuksen CT07 kumpikaan potilasryhmä ollut yli- tai alihoidettu. Yhtä potilasryhmää hoidettiin aluksi 500 µg:n suuruisella tai sitä pienemmällä kortikosteroidiannoksella, kun taas toisessa ryhmässä kortikosteroidin aloitusannos oli yli 500 µg. Tulokset osoittavat, että Kantos Masterilla

toteutettu MART-hoitotapa oli huomattavasti parempi kuin salbutamolihoito, sillä oireiden ensimmäiseen vakavaan pahenemiseen kuluva aika piteni ja vakavien pahenemisvaiheiden keskimääräinen lukumäärä vuodessa väheni molemmissa potilasalaryhmissä. Ensimmäinen päätetapahtuma on kliinisesti tärkeä mittari astman pitkäaikaisen hallinnan kannalta, ja tämä mittari oli selvästi Kantos MART -hoitotapaa puoltava verrattuna Kantosin ja lyhytvaikutteisen beeta₂-agonistin yhdistelmähoitoon. Sen vuoksi lääkevalmistekomitea katsoi, että Kantos Masterilla toteutetun MART-hoitotavan suotuisa hoidollinen vaikutus on osoitettu potilailla, joiden päivittäinen kortikosteroidiannos pieneni, ja potilailla, joiden lääkitystä ei vähennetty (eli potilasalaryhmällä, joka otti enintään 500 µg lääkettä hoidon alussa ja sen aikana).

Tutkimuksesta CT07 on tehty myös ylimääräinen analyysi vaikeaa astmaa sairastavista potilaista, sillä katsottiin, että jos Kantos Masteriin liittyisi alihoidoisuutta MART-hoitotavassa, se olisi ilmeisintä tässä potilasjoukossa, joka tarvitsee suurempia kortikosteroidiannoksia astman saamiseksi hallintaan. Sairauden vaikeusaste perustui keuhkojen toimintaan (FEV₁) ja ensihoitolääkkeen käytön tarpeeseen tutkimuksen alkaessa. Sekä vaikeammasta (FEV₁ < 70 prosenttia) että lievemmästä (FEV₁ ≥ 70 prosenttia) sairaudesta kärsivien ryhmässä Kantos Master oli erittäin tehokas MART-hoitotavan yhteydessä (samankaltaiset riskisuhteet 0,65 ja 0,61). Kantos Master oli erittäin tehokas MART-hoitotavan yhteydessä myös ensihoitolääkityksen keskiarvon osalta tutkimuksen alkaessa (>0 ja ≤1, >1 ja ≤2 sekä >2) kolmessa ryhmässä (samankaltaiset riskisuhteet 0,51, 0,64 ja 0,52). Tämä ylimääräinen analyysi osoitti, ettei Kantos Masteriin liity MART-hoitotavan yhteydessä potilaiden alihoidoisuutta vaikeasti hallittavissa olevan astman osalta.

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, ettei Kantos Masterin tehokkuus MART-hoitotavassa johtunut siitä, että tutkimuksen CT07 verrokkiryhmä olisi ollut alihoidettu, ja että Kantos Masterin ylläpitoannoksesta (yksi inhalaatio kahdesti päivässä) oli kliinisesti merkittävää hyötyä näille potilaille.

Muut tukevat tiedot

Kirjallisuudesta peräisin olevat tiedot

Kirjallisuudesta saatu lisänäyttö viittaa siihen, ettei annoksen pienentäminen suuresta kohtalaiseen kortikosteroidiannokseen ylläpito-hoidossa vaikuta MART-hoitotavan tuloksiin. Esimerkiksi SMILE-tutkimuksessa² budesonidiannos (400 µg päivässä) oli yhdenmukainen tutkimuksessa CT07 annetun kortikosteroidiannoksen kanssa (vastaten 500 µg:aa muuta kuin erittäin hienojakoista beklometasonidipropionaattia). Tämä vertailtavuus on vahvistettu myös vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa, jossa verrattiin Kantos Masteria ja muita kauppanimiä (Foster 10/6) ja Symbicort 200/6 -valmistetta (budesonidi/formoteroli)³. Symbicort MART -kehitysohjelmassa on saavutettu merkittäviä parannuksia astman saamisessa hallintaan, kun osa annoksesta annettiin tarvittaessa-perusteella. Nämä tulokset eivät riippuneet verrokkina käytetyn kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin kiinteän yhdistelmän tyypistä (budesonidi/formoteroli vai salmeteroli/flutikasoni) eivätkä siitä, oliko verrokkilääkkeen ylläpitoannos sama vai kaksi kertaa suurempi.

Lääkevalmistekomitea otti huomioon myös Kantos Masterin sopivuuden (sen ainesosien ja koostumuksen osalta) MART-hoitotapaan. Molempien ainesosien (beklometasonidipropionaatti ja formoterolifumaraatti) on osoitettu olevan tehokkaita astman pahenemisen hoidossa niiden tulehdusta ehkäisevien tai lievittävien ja keuhkoputkia laajentavien vaikutusten vuoksi. Nämä vaikutukset voimistuvat, kun näitä kahta ainetta annetaan yhdessä. Lisäksi molemmat ainesosat on kehitetty erittäin hienojakoisiksi, mikä tarkoittaa sitä, että ne pääsevät hengitysteiden ääreisiin,

² Rabe KF., Atienza T., Magyar P., Larsson P., Jorup C., Lalloo 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. (Formoterolin kanssa annetun budesonidin vaikutus astman pahenemisen lievittämisessä: satunnaistettu kontrolloitu kaksoissokkoutettu tutkimus.)

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). (Inhaloidun beklometasonidipropionaatin ja erittäin hienojakoisen formoterolin kiinteä yhdistelmä astman hoidossa.)

joissa useimmat tulehdusprosessit tapahtuvat astman pahentuessa. Kahden ainesosan saman hiukkaskoon ansiosta saadaan aikaan parempi depositio samoilla alueilla keuhkoissa, mikä edistää synergististä yhteisvaikutusta. Lisäksi formoterolin keuhkoja laajentava vaikutus alkaa muihin pitkävaikutteisiin beeta₂-agonisteihin, kuten salmeteroliin, verrattuna nopeammin, minkä vuoksi se soveltuu hyvin bronkospasmin välittömään hoitoon.

Johtopäätökset

Lääkevalmistekomitea piti myyntiluvan haltijan toimittamia tietoja riittävinä tukemaan Kantos Masterin ja muiden kauppanimien käyttöä ylläpito- ja lievityshoidossa (MART) säännöllisenä ylläpitohoitona ja tarvittaessa astman oireiden mukaisesti otettavana. Lisäksi lääkevalmistekomitea pani merkille kirjallisuudesta saadut tiedot, joissa MART-hoitotapa perustuu inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin käyttöön. Koska Kantos Master sisältää formoterolia ja beklometasonia ja kun otetaan huomioon toimitetun tutkimuksen tulokset, komitea piti julkaistuja tietoja merkityksellisinä hakemuksessa käsitellyn lääkkeen kannalta.

Perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea toteutti asetuksen (EY) N:o 1234/2008 13 artiklan 2 kohdan mukaisen menettelyn.
- Komitea arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot, jotka tukivat Kantos Masterin ja muiden kauppanimien turvallisuutta ja tehoa käyttöaiheessa "ylläpito- ja lievityshoito, jota käytetään säännöllisenä ylläpitohoitona ja tarvittaessa astman oireiden mukaisesti".
- Komitea katsoi, että keskeisestä tutkimuksesta CT07 saadut tiedot viittaavat siihen, että astman vaikean pahenemisen riski pienenee merkittävästi ja että pahenemista edeltävää aikaa voidaan pidentää huomattavasti, kun Kantos Master -annos otetaan tarvittaessa.
- Komitea totesi, ettei tätä ollut verrattu tavanomaiseen hoitoon GINA-ohjeiden mukaisesti. Komitea kuitenkin päätti, ettei ollut näyttöä siitä, että verrokkiryhmän potilaat olisivat olleet alihoidettuja, koska molempien ryhmien potilaiden osalta oli osoitettu, että ylläpitohoitosta oli heille kliinistä hyötyä.
- Komitea pani merkille kirjallisuudesta saadut tiedot, joissa MART-hoitotapa perustuu inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin käyttöön. Koska Kantos Master sisältää formoterolia ja beklometasonia ja kun otetaan huomioon toimitetun tutkimuksen tulokset, komitea piti julkaistuja tietoja merkityksellisinä hakemuksessa käsitellyn lääkkeen kannalta.
- Komitea päätti kaikki saatavilla olevat tiedot arvioituaan, että Kantos Masterin ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhde käyttöaiheessa "ylläpito- ja lievityshoito, jota käytetään säännöllisenä ylläpitohoitona ja tarvittaessa astman oireiden mukaisesti" on suotuista.

Näin ollen lääkevalmistekomitea suositteli liitteessä I tarkoitettujen lääkevalmisteiden myyntilupien ehtojen muuttamista. Valmisteyhteenvedon, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen lopulliset koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laaditut versiot on esitetty liitteessä III.