

II. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő változtatások indoklása

Tudományos következtetések

A Kantos Master és a kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

Háttér-információ

A Kantos Master a beklometazon-dipropionát (BPD) nevű inhalációs kortikoszteroid (ICS) és a formoterol-fumarát nevű (FF) hosszú hatástartamú béta₂-agonista (LABA) fix dózisu kombinációja (FDC), amely az asztma rendszeres fenntartó kezelésére javallott naponta kétszer alkalmazva. Az Európai Unióban a Kantos Master kölcsönös elismerési eljárás révén kapott forgalomba hozatali engedélyt.

2012. január 20-án a forgalomba hozatali engedély jogosultja II. típusú módosítást nyújtott be kölcsönös elismerési eljárás útján a Kantos Master és a kapcsolódó nevek ügyében (DE/H/0873/001/II/024), a következő javallat hozzáadását kérve: „Fenntartó és rohamoldó terápia rendszeres fenntartó kezelésként, illetve asztmás tünetek jelentkezése esetén szükség szerint alkalmazva”.

Mivel a referencia- és az érintett tagállamok nem tudtak megegyezésre jutni a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítás tekintetében, 2012. november 23-án Németország az 1234/2008/EK számú bizottsági irányelv 13. cikkelye szerinti beterjesztést indított.

A Svédország által felvetett kérdések alapján a CHMP-nek az alábbi pontokat kellett megfontolnia:

1. A fenntartó és rohamoldó terápia céljából rendszeres fenntartó kezelésként, illetve asztmás tünetek jelentkezése esetén szükség szerint alkalmazott Kantos Master biztonságosságának és hatásosságának alátámasztására a kérelemmel együtt benyújtott, a fő pivotális vizsgálatból származó adatok nem bizonyították, hogy a MART kezelési rend legalább olyan hatásos, mint a szakmai protokollok szerint végzett standard kezelés, mivel a kontrollcsoport valójában nem kapott standard kezelést.

2. A Symbicort SMART vizsgálat adatainak extrapolációja vitatható volt, mivel nem igazolták a MART kezelési rendben alkalmazott két készítmény hasonlóságát.

A beterjesztési eljárást 2012. december 13-án kezdeményezték.

Tudományos megbeszélés

CT07 sz. vizsgálat

A fenntartó kezelésként, illetve asztmás tünetek jelentkezése esetén szükség szerint alkalmazott Kantos Master és a kapcsolódó nevek hatásosságának bizonyítása céljából a forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta egy III. fázisú, pivotális, randomizált, kettős vak, kétplacebós, kétkarú, párhuzamos csoportos klinikai vizsgálat (Study CT07) adatait.

Ez a kezelési módszer, vagyis amikor a tünetek súlyosbodása esetén egy külön rövid hatású béta₂-agonista (SABA) helyett egy inhalációs kortikoszteroidból és egy hosszú hatástartamú béta₂-agonistából álló fix dózisu kombináció fenntartó dózisát alkalmazzák, fenntartó és rohamoldó terápia (Maintenance And Reliever Therapy, MART) néven ismeretes. A MART módszer célja az asztma exacerbációs (fellángolási) arányának csökkentése úgynevezett korai beavatkozás útján, tehát a tünetek súlyosbodásakor további dózisokat alkalmaznak az inhalációs kortikoszteroid plusz a formoterol-fumarát kombinációjából (2011. évi GINA irányelvek¹).

A CT07 sz. vizsgálat a fenntartó és rohamoldó terápiaként alkalmazott Kantos Master és a kapcsolódó nevek, illetve a fenntartó terápiaként alkalmazott Kantos Master és a mellé rohamoldó

¹ *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Az asztma kezelésének és megelőzésének világméretű stratégiája)*, Global Initiative for Asthma (Globális Asztma Kezdeményezés, GINA) 2011. Itt érhető el: <http://www.ginasthma.org/>

terápiaként adott szalbutamol (rövid hatású béta₂-agonista, SABA) hatásosságát hasonlította össze részben kontrollált vagy nem kontrollált asztmában szenvedőknél 48 hetes kezelés alatt.

A vizsgálat eredményei szerint a rohamoldóként szalbutamolt szedőkhöz képest 36%-kal (KI: 18–51%) csökkent a súlyos asztma exacerbációjának kockázata a rohamoldóként Kantos Master-t szedő csoportban, és a csoportok közötti különbség statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) volt. Mindkét kezelési karban jelentős javulást figyeltek meg a másodlagos hatásossági változók tekintetében (1 másodperces erőltetett kilégzési térfogat [FEV₁], asztmás tünetek, gyógyszermentes napok stb.) is. Ez arra utalt, hogy az inhalációs kortikoszteroidból és hosszú hatástartamú béta₂-agonistából (ICS-LABA) álló fenntartó terápia egyaránt megfelelő a tüdőfunkció és a tünetek kontrollálására.

A vizsgálatba bevont betegeket a vizsgálatba lépéskor magasabb átlagos dózisú inhalációs kortikoszteroiddal (700 µg és 1100 µg között, a címke szerinti, illetve a BDP ekvivalens dózis) kezelték, mint a klinikai vizsgálat során (a minden esetben az ICS-LABA kombináció részeként alkalmazott inhalációs kortikoszteroid dózisa a rohamoldóként Kantos Master-t szedő csoportban hozzávetőlegesen 701,2 µg/nap volt, a szalbutamolt szedő csoportban pedig 488,8 µg/nap). Bár a vizsgálatba történő belépéskor az átlagos ICS dózis csökkenését figyelték meg a betegeknél, az eredmények azt mutatták, hogy az átlagos FEV₁ mindkét csoportban javult a bevezető fázis alatt, a 48 hetes kezelési időszak alatt pedig további javulást figyeltek meg, így a kiindulási szinthez képest a vizsgálat végére mindkét csoportban megközelítőleg 100 ml-rel változott ez az érték. A CHMP megjegyezte, hogy a kezeléseket nem hasonlították össze a GINA irányelv alapján meghatározott szakmai protokollok szerinti standard kezeléssel. A CHMP azonban egyetértett azzal, hogy nem volt bizonyíték arra, hogy az összehasonlító csoport betegei alul lettek volna kezelve, mivel mindkét csoportnak klinikai előnye származott a fenntartó kezeléssel.

A vizsgálat mindkét csoportjában 200 µg extra finom részecskeméretű beklometazont alkalmaztak napi fenntartó dózisként, amely klinikai szempontból az 500 µg nem extra finom részecskeméretű beklometazonnal egyenértékű. Megfigyelték továbbá, hogy a rohamoldóként Kantos Master-t használó betegek átlagosan mintegy 80 µg-mal több BDP-t alkalmaztak naponta, ami napi egy extra adagnál kevesebbnek felel meg. Azt azonban nem mutatták ki, hogy az összes ICS dózis kismértékű emelkedése hatással lenne a tüdőfunkcióra vagy a klinikai eredményességre.

Ezért a CHMP véleménye szerint a Kantos Master által az exacerbációkra kifejtett pozitív hatást nem egyszerűen csak a napi ICS dózis emelése okozta, hanem a betegek tüneteinek súlyosbodásakor megfelelő időben alkalmazott kis dózisú BDP plusz a hörgőtágító. Azt a következtetést vonták le, hogy a MART módszer legfontosabb tényezője a dózis beadásának időpontja, nem pedig az, hogy összesen mennyi ICS-t adnak be. A 2011. évi GINA irányelvek¹ egyértelműen támogatják ezt az ún. korai beavatkozási koncepciót, mert kijelentésük szerint „Az exacerbációk megelőzésének előnye feltehetőleg a fenyegető exacerbáció nagyon korai stádiumában végzett korai beavatkozásnak a következménye”.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja elvégezte az adatok post-hoc elemzését és további támogató adatokat is idézett a CT07 sz. vizsgálat eredményeinek alátámasztása, valamint annak bizonyítása céljából, hogy a MART kezelési kar betegei nem voltak sem túl-, sem alulkezelve.

A CT07 sz. vizsgálat adatainak post-hoc elemzése

Post-hoc elemzést végeztek két alcsoport betegeinél annak bizonyítása céljából, hogy a CT07 sz. vizsgálat két csoportjába tartozó betegek nem voltak sem túl-, sem alulkezelve. Az egyik csoport betegeit belépéskor 500 µg vagy annál alacsonyabb ICS dózissal, a másik csoportot pedig belépéskor 500 µg vagy annál magasabb ICS dózissal kezelték. Az eredmények szerint a szalbutamolhoz képest a Kantos Master-t alkalmazó MART jelentősen hatásosabb volt az első súlyos exacerbáció megjelenéséig eltelt idő meghosszabbításában, valamint a két alcsoportba tartozó betegeknél megjelenő súlyos exacerbációk közepes éves arányának csökkentésében. Az elsődleges

végpont az asztma hosszú távú kontrolljának klinikailag fontos mércéje, és egyértelműen a Kantos MART módszert támogatta a Kantos plusz SABA kezeléssel szemben. A CHMP ezért úgy vélte, hogy a Kantos Master-t alkalmazó MART pozitív terápiás hatása egyaránt bizonyított az olyan betegeknek, akiknél csökkentették a napi ICS dózist, valamint az olyan betegeknek is, akiknél nem alkalmaztak leépítéssel járó kezelést (tehát azon betegek alcsoportjában, akik a belépéskor és a kezelés közben egyaránt napi 500 µg-ot kaptak).

A CT07 sz. vizsgálat egy további elemzését súlyos asztmában szenvedő betegeknek végezték, mivel úgy vélték, hogy amennyiben a Kantos Master-t alkalmazó MART alulkezelést eredményezett volna, az abban a csoportban lett volna a legnyilvánvalóbb, akiknél magasabb ICS dózisa van szükség az asztma kontrollálásához. A betegség súlyosságát a tüdőfunkcióra (FEV_1) és a vizsgálatba történő belépéskor használt kiegészítő rohamszer mennyiségére alapozták. A súlyosabb (definíció szerint $FEV_1 < 70\%$) és a kevésbé súlyos állapotú ($FEV_1 \geq 70\%$) csoportokban egyaránt jelentősen hatásosabb volt a Kantos Master-t alkalmazó MART (a kockázatarányok hasonlóak voltak: 0,65, ill. 0,61). A Kantos Master-t alkalmazó MART ugyancsak jelentősen hatásosabb volt a vizsgálatba történő belépéskor használt kiegészítő rohamszerek átlagos számát tekintve (>0 és ≤ 1 , >1 és ≤ 2 , illetve >2) mindhárom csoportban (a kockázatarányok hasonlóak voltak: 0,51, 0,64, ill. 0,52). Ez a további elemzés további bizonyítékkal szolgált arra, hogy nem kontrollált asztma esetében a Kantos Master-t alkalmazó MART nem járt a betegek alulkezelésével.

A CHMP ezért azon a véleményen volt, hogy a Kantos Master-t alkalmazó MART hatásossága nem a CT07 sz. vizsgálat összehasonlító karjánál végzett alulkezelésből adódott, és hogy a napi két inhalációs adagban alkalmazott fenntartó Kantos Master kezelés klinikailag jelentős előnnyel járt a betegek számára.

További támogató adatok

Szakirodalmi adatok

További szakirodalmi adatok arra utaltak, hogy a fenntartó ICS magas dózsról mérsékelt dózisa történő csökkentése nem befolyásolja a MART kezelések kimenetelét. Például a SMILE vizsgálatban² alkalmazott budesonid dózis (400 µg/nap) megfelelt a CT07 sz. vizsgálatban alkalmazott ICS dózisnak (500 µg nem extra finom részecskeméretű BDP-vel egyenértékű). Ezt az összehasonlíthatóságot a Kantos Master és a kapcsolódó nevek (Foster 10/6), és a Symbicort 200/6 (budesonid/formoterol)³ összehasonlító klinikai vizsgálata is megerősítette. A Symbicort MART fejlesztési programban jelentős javulást értek el az asztma kontrolljában, amikor a dózis egy részét szükség szerinti alapon alkalmazták. Ezek az eredmények függetlenek voltak attól, hogy milyen típusú fix összehasonlító ICS/LABA kezelést alkalmaztak (budesonid/formoterol vagy szalmeterol/flutikazon), illetve attól, hogy az összehasonlító kezelés fenntartó adagja hasonló vagy legfeljebb kétszeres volt.

A CHMP figyelembe vette továbbá a MART módszerben használt Kantos Master megfelelőségét (az összetevők és a készítmény szempontjából). Gyulladáscsökkentő és hörgőtágító hatásuknak köszönhetően mindkét összetevő (BDP és FF) hatásosnak bizonyul az asztma exacerbációja esetén, és a kombinált alkalmazás növeli a hatásukat. Továbbá, mindkét összetevőt extra finom részecskeméretű készítményként fejlesztették ki, és ennek köszönhetően elérik a legkisebb hörgőket is, márpedig az asztma exacerbációja folyamán ezekben játszódik le a gyulladással járó folyamat nagyobb része. A hasonló részecskeméretnek köszönhetően a két összetevő ugyanazonokon a tüdőterületeken rakódik le, ami elősegíti a szinergikus kölcsönhatást. Továbbá a formoterol

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).

hörgtágító hatása gyorsabban kialakul, mint az egyéb LABA gyógyszereké, például a szalmeterolé, és ezért alkalmas a hörgőgörcs akut enyhítésére.

Összefoglalás

A CHMP úgy találta, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatok megfelelőek a fenntartó és rohamoldó terápia (MART) céljából rendszeres fenntartó kezelésként, illetve asztmás tünetek jelentkezése esetén szükség szerint alkalmazott Kantos Master és a kapcsolódó nevek használatának alátámasztásához. A CHMP figyelembe vette az ICS-t és LABA-t alkalmazó MART terápia elvét megalapozó szakirodalmi adatokat is. Mivel a Kantos Master formoterolt és beklometazont tartalmaz, és a benyújtott vizsgálat eredményeit is figyelembe véve, a Bizottság úgy vélte, hogy a szakirodalomban közölt eredmények relevánsak az alkalmazott kezelési rendet tekintve.

A forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő változtatások indoklása Mivel

- A Bizottság megfontolta az 1234/2008 számú irányelv 13(2) cikkelye szerinti betérjesztést;
- A Bizottság áttekintette a „fenntartó és rohamoldó terápia céljából rendszeres fenntartó kezelésként, illetve asztmás tünetek jelentkezése esetén szükség szerint alkalmazott” Kantos Master és a kapcsolódó nevek biztonságosságának és hatásosságának alátámasztására rendelkezésre álló összes adatot.
- A Bizottság véleménye szerint a pivotális CT07 sz. vizsgálat adatai arra utaltak, hogy a szükség szerint alkalmazott Kantos Master dózis segítségével a súlyos asztmaexacerbáció kockázatának jelentős csökkenése és az exacerbációig eltelt idő jelentős megnyúlása érhető el.
- A Bizottság megjegyezte, hogy a kezeléseket nem hasonlították össze a GINA irányelv alapján meghatározott szakmai protokollok szerinti standard kezeléssel. A Bizottság azonban egyetértett azzal, hogy nem volt bizonyíték arra, hogy az összehasonlító csoport betegei alul lettek volna kezelve, mivel mindkét csoportnak klinikai előnye származott a fenntartó kezelésből.
- A Bizottság figyelembe vette az ICS-t és LABA-t alkalmazó MART terápia elvét megalapozó szakirodalmi adatokat is. Mivel a Kantos Master formoterolt és beklometazont tartalmaz, és a vizsgálat eredményeit is figyelembe véve, a Bizottság úgy vélte, hogy a szakirodalomban közölt eredmények relevánsak az alkalmazott kezelési rendet tekintve.
- A Bizottság azt a következtetést vonta le, hogy a rendelkezésre álló adatokat figyelembe véve a „fenntartó és rohamoldó terápia céljából rendszeres fenntartó kezelésként, illetve asztmás tünetek jelentkezése esetén szükség szerint alkalmazott” Kantos Master és a kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja pozitív.

Ezért a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedély feltételeit érintő változtatások engedélyezését az I. mellékletben meghatározott gyógyszerkészítmények számára; az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató nem változnak a koordinációs csoport által lefolytatott eljárás során kidolgozott, és a III. mellékletben leírt végső változathoz képest.