

## **II priedas**

### **Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas**

## Mokslinės išvados

### Kantos Master ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Bendroji informacija

Kantos Master yra inhaliuojamojo kortikosteroido beklometazono dipropionato ir ilgalaikio poveikio beta<sub>2</sub> agonisto formoterolio fumarato nekintamų dozių derinys, skiriamas kaip du kartus per parą vartojama palaikomoji astmos gydymo priemonė. Kantos Master rinkodaros leidimas Europos Sąjungoje suteiktas pagal savitarpio pripažinimo procedūrą.

2012 m. sausio 20 d. rinkodaros leidimo turėtojas pateikė paraišką dėl Kantos Master ir susijusių pavadinimų rinkodaros sąlygų II tipo keitimo pagal savitarpio pripažinimo procedūrą (DE/H/0873/001/II/024), prašydamas įtraukti indikaciją „palaikomoji ir simptomus lengvinanti terapija, taikoma kaip standartinis palaikomasis gydymas ir pagal poreikį, atsižvelgiant į astmos simptomus“.

Kadangi referencinei ir susijusioms valstybėms narėms nepavyko susitarti dėl šio keitimo, 2012 m. lapkričio 23 d. Vokietija pradėjo kreipimosi procedūrą pagal Komisijos reglamento (EB) Nr. 1234/2008 13 straipsnį.

Remdamasis Švedijos iškeltais klausimais, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) turėjo apsvarstyti šiuos klausimus:

1. Pagrindinio tyrimo duomenimis, kurie buvo pateikti kartu su paraiška pagal palaikomosios ir simptomus lengvinančios terapijos (PISLT), taikomos kaip standartinis palaikomasis gydymas ir pagal poreikį, atsižvelgiant į astmos simptomus, indikaciją vartojamo Kantos Master saugumui ir veiksmingumui pagrįsti, neįrodyta, kad PISLT režimas nėra prastesnis už standartinį gydymo būdą, nes kontrolinės grupės pacientams buvo taikomas ne standartinis, o kitoks gydymo būdas.

2. Palaikomosios ir simptomus lengvinančios terapijos (PISLT) vaistu Symbicort duomenų ekstrapoliavimas palaikomajai ir simptomus lengvinančiai terapijai vaistu Kantos Master sukėlė abejonių, nes šių dviejų preparatų panašumas taikant PISLT režimą, neįrodytas.

Kreipimosi procedūra pradėta 2012 m. gruodžio 13 d.

*Mokslinis diskusija*

#### Tyrimas CT07

Siekdamas įrodyti Kantos Master ir susijusių pavadinimų vaistų kaip palaikomojo gydymo priemonės ir pagal poreikį nuo astmos simptomų vartojamo preparato veiksmingumą, rinkodaros leidimo turėtojas pateikė III fazės pagrindinio, atsitiktinių imčių, abipusiai aklo, dvigubai placebo kontroliuojamo, dviejų atšakų, paralelinių grupių klinikinio tyrimo (tyrimo CT07) duomenis.

Šis gydymo metodas, t. y. gydymas palaikomąja nekintamų IK ir IPBA dozių derinio doze ir papildomų to paties derinio dozių vartojimas pasunkėjus simptomams (užuot atskirai vartojus trumpalaikio poveikio beta<sub>2</sub> agonistą), vadinamas palaikomąja ir simptomus lengvinančia terapija (PISLT, angl. *Maintenance And Reliever Therapy*, MART). PISLT pagrįsto gydymo metodo tikslas – sumažinti astmos paūmėjimų skaičių taikant vadinamąją ankstyvąją intervenciją, t. y. pasunkėjus simptomams, skiriant papildomas inhaliuojamojo kortikosteroido ir formoterolio fumarato derinio dozes (2011 m. Visuotinės kovos su astma iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) gairės<sup>1</sup>).

---

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

Atliekant tyrimą CT07, buvo lyginamas Kantos Master ir susijusių pavadinimų vaistų veiksmingumas taikant dviejų rūšių PISLT: vartojant juos ir kaip palaikomojo gydymo priemonę, ir kaip simptomus lengvinantį vaistą, ir vartojant palaikomąją Kantos Master dozę ir kaip simptomus lengvinantį vaistą salbutamolį (trumpalaikio poveikio beta<sub>2</sub> agonistą); toks gydymas 48 savaites buvo taikomas astma sergantiems pacientams, kurių liga nekontroliuojama arba tik iš dalies kontroliuojama.

Tyrimo rezultatai parodė, kad pacientų, kurie kaip simptomus lengvinantį vaistą vartojo Kantos Master, grupėje sunkaus astmos paūmėjimo rizika buvo 36 % mažesnė (pasikliautinasis intervalas (PI): 18–51 %), nei salbutamolį vartojusių pacientų grupėje, o skirtumas tarp grupių buvo statistiškai reikšmingas ( $p < 0,001$ ). Pagal antrinius veiksmingumo kintamuosius (forsuotą iškvėpimo tūrį per 1 sekundę (FIT<sub>1</sub>), astmos simptomus, dienų, kurias nereikėjo vartoti vaistų, skaičių, ir kt.) abiejų gydymo atšakų pacientų, kurie kaip simptomus lengvinantį vaistą vartojo Kantos Master, būklė taip pat buvo reikšmingai geresnė. Tai leido manyti, kad palaikomosios terapijos vartojant inhaliuojamąjį kortikosteroidą ir ilgalaikio poveikio beta<sub>2</sub> agonistą poveikio pakanka ir plaučių funkcijai, ir simptomams kontroliuoti.

Šio tyrimo pacientai įtraukimo į tyrimą metu buvo gydomi didesne vidutine inhaliuojamojo kortikosteroido doze (700–1100 µg, t. y. vaisto etiketėje nurodyta arba lygiaverte beklometazono dipropionato doze), nei klinikinio tyrimo metu (inhaliuojamojo kortikosteroido dozė pacientų, kurie kaip simptomus lengvinantį vaistą vartojo Kantos Master, grupėje buvo maždaug 701,2 µg per parą, o salbutamolio grupėje – 488,8 µg per parą; jie visada buvo vartojami kaip viena iš inhaliuojamojo kortikosteroido ir beta<sub>2</sub> agonisto derinio sudedamųjų dalių). Nors po įtraukimo į tyrimą vidutinė pacientų vartojama inhaliuojamojo kortikosteroido dozė buvo sumažinta, iš rezultatų matyti, kad paruošiamuoju laikotarpiu abiejose pacientų grupėse vidutinis FIT<sub>1</sub> padidėjo ir 48 gydymo savaites toliau didėjo ir nuo gydymo pradžios iki tyrimo pabaigos abiejose grupėse padidėjo maždaug 100 ml. Komitetas atkreipė dėmesį, kad šiame tyrime neatlikta palyginimo su standartiniu gydymo būdu pagal GINA gaires. Tačiau CHMP sutiko, jog nėra jokių įrodymų, kad palyginamosios grupės pacientams buvo taikomas nepakankamai veiksmingas gydymas, nes abiejų grupių pacientams pasireiškė klinikinė jiems taikyto palaikomojo gydymo nauda.

Abiejose tyrimo atšakose palaikomojo gydymo priemonės – itin smulkiais lašeliais išpurškiamo beklometazono – paros dozė buvo 200 µg, kuri kliniškai lygiavertė ne itin smulkiais lašeliais išpurškiamo beklometazono 500 µg dozei. Taip pat nustatyta, kad pacientų, kurie kaip simptomus lengvinantį vaistą vartojo Kantos Master, grupėje per parą suvartota maždaug 80 µg beklometazono dipropionato daugiau, nei salbutamolio grupėje, o tai atitinka mažiau nei vieną inhaliatoriaus spustelėjimą per parą. Tačiau nė vienu atveju nebuvo įrodyta, kad nedidelis bendros inhaliuojamojo kortikosteroido dozės padidėjimas turi poveikį plaučių funkcijai ar klinikiams rezultatams.

Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad teigiamas Kantos Master poveikis astmos paūmėjimams pasireiškė ne dėl padidėjusios inhaliuojamojo kortikosteroido paros dozės, o dėl to, kad nedidelė beklometazono dipropionato dozė kartu su bronchodilatoriumi buvo suvartota tinkamu laiku, t. y. pasunkėjus astmos simptomams. Prieta prie išvados, kad svarbiausias PISLT metodo veiksnys yra ne bendras suvartotas inhaliuojamojo kortikosteroido kiekis, bet laikas, kada ta dozė suvartota. Tokiai ankstyvajai intervencijai aiškiai pritariama 2011 m. GINA gairėse<sup>1</sup>, kuriose teigiama, kad *astmos paūmėjimų prevencijos naudą lemia labai ankstyvame gresiančio paūmėjimo etape taikoma ankstyvoji intervencija*.

Siekdamas surinkti daugiau įrodymų, kad PISLT atšakoje pacientai be reikalo nevartojo pernelyg didelių vaistų dozių arba kad jiems nebuvo taikomas nepakankamai veiksmingas gydymas, taip pat siekdamas patvirtinti tyrimo CT07 tyrimo rezultatus, rinkodaros leidimo turėtojas atliko duomenų *post hoc* analizę ir pateikė nuorodas į papildomus patvirtinamuosius duomenis.

Tyrimo CT07 duomenų *post hoc* analizė

Atlikta dviejų pacientų pogrupių duomenų *post hoc* analizė, siekiant įrodyti, kad nė vienos iš šių dviejų tyrime CT07 dalyvavusių grupių pacientai nebuvo be reikalo gydomi pernelyg didelėmis vaistų dozėmis arba kad jiems nebuvo taikomas nepakankamai veiksmingas gydymas. Vienos atšakos pacientai buvo gydomi nuo įtraukimo į tyrimą vartota 500 µg arba mažesne inhaliuojamojo kortikosteroido doze, o kitos atšakos – nuo įtraukimo į tyrimą vartota didesne kaip 500 mg doze. Iš rezultatų buvo matyti, kad Kantos Master PISLT buvo gerokai pranašesnė už salbutamolio PISLT norint pailginti laiką iki pirmo sunkaus astmos paūmėjimo ir siekiant sumažinti vidutinį sunkių paūmėjimų skaičių per metus abiejuose pacientų pogrupiuose. Pirminis kritinis atskaitos taškas yra kliniškai svarbus rodiklis – ilgalaikė astmos kontrolė; PISL terapijai vaistu Kantos Master pirminio kritinio atskaitos taško duomenys buvo aiškiai palankesni, nei PISLT vartojant trumpalaikio poveikio beta<sub>2</sub> agonistą. Todėl CHMP laikėsi nuomonės, jog įrodyta, kad teigiamas gydomasis PISLT vaistu Kantos Master poveikis pasireiškė ir pacientams, kurie tyrimo laikotarpiu vartojo mažesnę inhaliuojamojo kortikosteroido paros dozę, ir pacientams, kurių vartota inhaliuojamojo kortikosteroido dozė nebuvo sumažinta (t. y. kurie vartojo iki 500 µg dozę ir įtraukimo į tyrimą metu, ir gydymo laikotarpiu).

Dar viena papildoma tyrimo CT07 analizė atlikta naudojant sunkios formos astma sergančių pacientų duomenis, nes laikytasi nuomonės, kad jeigu Kantos Master PISLT buvo nepakankamai veiksminga, labiausiai tai turėtų matytis šioje pacientų populiacijoje, kuriems būtinos didelės inhaliuojamojo kortikosteroido dozės astmai kontroliuoti. Ligos sunkumas buvo vertinamas pagal plaučių funkciją (FIT<sub>1</sub>) ir greitosios pagalbos vaistų vartojimą įtraukimo į tyrimą metu. Ir sunkesne (FIT<sub>1</sub> < 70 %), ir lengvesne (FIT<sub>1</sub> ≥ 70 %) forma sergančių pacientų grupėse, Kantos Master PISLT buvo reikšmingai veiksminga (rizikos santykis panašus – atitinkamai 0,65 ir 0,61). Kantos Master PISLT taip pat buvo reikšmingai veiksminga pagal vidutinį atvejų, kai pacientui teko vartoti skubios pagalbos vaistus, skaičių įtraukimo į tyrimą metu (>0 ir ≤1 >1 bei ≤2 ir >2) trijose grupėse (rizikos santykis panašus – atitinkamai 0,51, 0,64 ir 0,52). Ši papildoma analizė suteikė daugiau įrodymų, kad PISLT vaistu Kantos Master rezultatai nesujė su nepakankamai veiksmingu nekontroliuojamos astmos gydymu.

Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad PISLT vaistu Kantos Master veiksmingumas buvo įrodytas ne todėl, kad tyrimo CT07 palyginamosios atšakos pacientai buvo gydomi nepakankamai veiksmingai, ir kad palaikomoji Kantos Master dozė (viena inhaliacija du kartus per parą) yra kliniškai reikšmingai naudinga šiems pacientams.

#### Papildomi duomenys

##### *Mokslinė literatūros duomenys*

Papildomi mokslinės literatūros įrodymai leidžia manyti, kad didelės palaikomosios inhaliuojamojo kortikosteroido dozės sumažinimas iki vidutinio dydžio dozės neturi poveikio PISLT rezultatams. Pavyzdžiui, atliekant tyrimą SMILE<sup>2</sup>, pacientai vartojo budesonido dozę (400 µg per parą), kuri atitiko inhaliuojamojo kortikosteroido dozę, vartotą atliekant tyrimą CT07 (500 µg ne itin smulkiais lašeliais išpurškiamo beklometazono dipropionato dozė). Šį panašumą taip pat patvirtino palyginamasis Kantos Master ir susijusių pavadinimų (Foster 10/6) bei Symbicort 200/6 (budesonido ir formoterolio derinio) klinikinis tyrimas<sup>3</sup>. Symbicort PISLT tyrimo programoje dalyvavusių pacientų astmos kontrolė smarkiai pagerėjo, kai dalį šio vaisto dozės jie vartojo pagal poreikį. Šie rezultatai buvo vienodi nepaisant nei palyginamojo nekintamų inhaliuojamojo kortikosteroido ir ilgalaikio poveikio beta<sub>2</sub> agonisto dozių derinio rūšies (ar tai budesonidas su formoteroliu ar salmeterolis su flutikazonu), nei to, ar palaikomoji palyginamojo vaisto dozė buvo panaši ar iki dviejų kartų didesnė.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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).

CHMP taip pat atsižvelgė į Kantos Master tinkamumą (pagal sudedamąsias dalis ir pagal farmacinę formą) taikant PISLT pagrįstą gydymo metodą. Įrodyta, kad abi sudedamosios šio vaisto dalys (beklometazono dipropionatas ir formoterolio fumaratas) yra veiksmingos astmai paūmėjus – dėl jų priešuždegiminio ir bronchus plečiančio poveikio, o kai šios medžiagos vartojamos kartu, jų poveikis sustiprėja. Be to, abi sudedamosios dalys sukurtos kaip itin smulkiais lašeliais išpurškiamas tirpalas, o tai reiškia, kad jos pasiekia atokiausius kvėpavimo takus, kur vyksta didžioji uždegiminio proceso dalis astmai paūmėjus. Dėl panašaus šių dviejų komponentų dalelių dydžio jos taip pat kartu nusėda tose pačiose plaučių vietose, todėl įvyksta sinerginė sąveika. Be to, formoterolis pradeda greičiau veikti kaip bronchodilatorius, nei kiti ilgalaikio poveikio beta<sub>2</sub> agonistai, kaip antai salmeterolis, todėl labai tinka, kai reikia skubiai palengvinti bronchų spazmą.

#### Išvada

CHMP laikėsi nuomonės, kad rinkodaros leidimo turėtojo pateiktų duomenų pakanka siekiant pagrįsti Kantos Master ir susijusių pavadinimų vartojimą esant palaikomosios ir simptomus lengvinančios terapijos (PISLT), kuri taikoma kaip standartinis palaikomasis gydymas ir pagal poreikį, atsižvelgiant į astmos simptomus, indikacijai. Komitetas atkreipė dėmesį į duomenis iš mokslinės literatūros, kurioje aprašytas PISLT principas pagrįstas inhaliuojamojo kortikosteroido ir ilgalaikio poveikio beta<sub>2</sub> agonisto vartojimu. Kadangi Kantos Master sudėtyje yra formoterolio ir beklometazono, atsižvelgdamas į tyrimo rezultatus, komitetas laikėsi nuomonės, kad šie mokslinėje literatūroje paskelbti duomenys tinkami paraiškoje nurodytam gydymo režimui vertinti.

## Pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Kadangi

- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Reglamento Nr. 1234/2008 13 straipsnio 2 dalį;
- komitetas peržiūrėjo visus turimų duomenis, kuriais pagrįstas pagal indikaciją „palaikomoji ir simptomus lengvinanti terapija, kuri taikoma kaip standartinis palaikomasis gydymas ir pagal poreikį, atsižvelgiant į astmos simptomus“ vartojamų Kantos Master ir susijusių pavadinimų saugumas ir veiksmingumas;
- komitetas laikosi nuomonės, jog iš pagrindinio tyrimo CT07 duomenų matyti, kad Kantos Master vartojant pagal poreikį, galima reikšmingai sumažinti sunkių astmos paūmėjimų riziką ir reikšmingai pailginti laiką iki astmos paūmėjimo;
- komitetas atkreipė dėmesį, kad atliekant rinkodaros leidimo turėtojo pateiktą tyrimą, PISLT vaistu Kantos Master nepalyginta su standartiniu gydymo būdu pagal GINA gaires. Tačiau komitetas sutiko, jog nėra jokių įrodymų, kad palyginamosios grupės pacientams buvo taikomas nepakankamai veiksmingas gydymas, nes abiejų grupių pacientams pasireiškė klinikinė jiems taikyto palaikomojo gydymo nauda;
- komitetas atkreipė dėmesį į duomenis iš mokslinės literatūros, kurioje aprašytas PISLT principas pagrįstas inhaliuojamojo kortikosteroido ir ilgalaikio poveikio beta<sub>2</sub> agonisto vartojimu. Kadangi Kantos Master sudėtyje yra formoterolio ir beklometazono, atsižvelgdamas į tyrimo rezultatus, komitetas laikėsi nuomonės, kad šie mokslinėje literatūroje paskelbti duomenys tinkami paraiškoje nurodytam gydymo režimui vertinti;
- komitetas priėjo prie išvados, kad atsižvelgiant į turimus duomenis, pagal indikaciją „palaikomoji ir simptomus lengvinanti terapija, taikoma kaip standartinis palaikomasis gydymas ir pagal poreikį, atsižvelgiant į astmos simptomus“ vartojamų Kantos Master ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas;

todėl CHMP rekomendavo leisti keisti I priede nurodytų vaistų, kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis paliekami galioti tokie, kaip koordinavimo grupės procedūros metu suderintos galutinės jų versijos, rinkodaros leidimų sąlygas, kaip nurodyta III priede.