

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Kantos Master un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Pamatinformācija

Kantos Master ir inhalējama kortikosteroīda (IKS) beklometazona dipropionāta (BDP) un ilgstošas darbības bēta₂ agonista (IDBA) formoterola fumarāta (FF) fiksētu devu kombinācija (FDK), kas indicēta regulārai astmas balstterapijai, lietojot divreiz dienā. *Kantos Master* Eiropas Savienībā reģistrēja savstarpējās atzīšanas procedūras (SAP) veidā.

2012. gada 20. janvārī reģistrācijas apliecības īpašnieks savstarpējās atzīšanas procedūras veidā iesniedza II tipa izmaiņu pieteikumu *Kantos Master* un sinonīmisku nosaukumu zālēm (DE/H/0873/001/II/024), lūdzot iekļaut šādu informāciju "Balsta un atviegljoša terapija, lietojot regulāras balstterapijas veidā un pēc vajadzības atbilstoši astmas simptomiem".

Tā kā atsauces un iesaistītās dalībvalstis nespēja panākt vienošanos par šīm izmaiņām, Vācija 2012. gada 23. novembrī ierosināja pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar Komisijas Regulu (EK) Nr. 1234/2008.

Pamatojoties uz Zviedrijas uzdotajiem jautājumiem, CHMP bija jāizskata šādi aspekti:

1. Galvenā pivotālā pētījuma dati, kas bija iesniegti kopā ar pieteikumu, lai apliecinātu *Kantos Master* drošumu un iedarbīgumu balsta un atviegljošai terapijai, lietojot regulāras balstterapijas veidā un pēc vajadzības atbilstoši astmas simptomiem, nepierādīja, ka balsta un atviegljošas terapijas shēma ir līdzvērtīga standarta terapijai, jo kontroles grupa patiesībā nesaņēma ārstēšanu atbilstoši standarta aprūpes principiem.

2. *Symbicort SMART* datu ekstrapolācija bija diskutabla, jo šo divu zāļu līdzība balsta un atviegljošas terapijas shēmā nav pierādīta.

Pārvērtēšanas procedūru uzsāka 2012. gada 13. decembrī.

Zinātniskā diskusija

CT07 pētījums

Lai pierādītu *Kantos Master* un sinonīmisku nosaukumu zāļu iedarbīgumu, lietojot balstterapijas veidā un pēc vajadzības atbilstoši astmas simptomiem, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza datus, kas iegūti nejaušinātā, dubultmaskētā, dubultslēptā pivotālā III fāzes klīniskā pētījumā ar divām paralēlām grupām (CT07 pētījums).

Šo terapijas pieeju, kad lieto inhalējama kortikosteroīda un ilgstošas darbības bēta₂ agonista fiksētas kombinācijas balstdevu un simptomu pasliktināšanās gadījumā tās pašas kombinācijas papilddevas, nevis atsevišķu īsas darbības bēta₂ agonistu (ĪDBA), dēvē par "balsta un atviegljošu terapiju" (*Maintenance and Reliever Therapy – MART*). Balsta un atviegljošas terapijas pieejas mērķis ir mazināt astmas paasinājumu biežumu ar "agrīnu iejaukšanos", t. i., simptomu pastiprināšanās gadījumā lietojot inhalējama kortikosteroīda un formoterola fumarāta papildu devas (*GINA* 2011. gada vadlīnijas¹).

CT07 pētījumā 48 terapijas nedēļas salīdzināja *Kantos Master* un sinonīmisku nosaukumu zāļu iedarbīgumu, lietojot tās gan balstterapijas, gan atviegljošas terapijas veidā, un *Kantos Master* lietojot balstterapijai kopā ar salbutamolu (īsas darbības bēta₂ agonistu (ĪDBA)) kā atviegljošu līdzekli pacientiem ar daļēji kontrolētu vai nekontrolētu astmu.

¹ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, *Global Initiative for Asthma (GINA) 2011*. Available from: <http://www.ginasthma.org/> (Astmā ārstēšanas un profilakses vispārējā stratēģija, Astmas globālā iniciatīva (*GINA*), 2011. gads. Pieejama: <http://www.ginasthma.org/>).

Pētījuma rezultāti liecina, ka grupā, kuras dalībnieki lietoja *Kantos Master* kā atvieglojošu līdzekli, smaga astmas paasinājuma risks samazinājās par 36 % (TI: 18–51 %), salīdzinot ar grupu, kuras dalībnieki lietoja salbutamolu, un atšķirība starp grupām bija statistiski nozīmīga ($p < 0,001$). Abās ārstēšanas grupās novēroja arī nozīmīgu sekundāro iedarbīguma mainīgo parametru (forsētas izelpas tilpums pirmajā sekundē (FEV₁), astmas simptomi, dienas bez zāļu lietošanas u. c.) uzlabojumu. Tas liecina, ka inhalējama kortikosteroīda-iltstošas darbība bēta₂ agonista terapija bija pietiekama, lai nodrošinātu gan plaušu darbības, gan simptomu kontroli.

Šajā pētījumā iekļautie pacienti iekļaušanas brīdī pētījumā bija ārstēti ar lielāku vidējo inhalējamā kortikosteroīda devu (700–1100 µg, izsakot attiecīgi kā marķētu vai beklometazona dipropionātam ekvivalentu devu) nekā klīniskā pētījuma laikā (inhalējamā kortikosteroīda deva grupā, kas lietoja *Kantos Master* kā atvieglojošu līdzekli, un grupā, kas lietoja salbutamolu, bija attiecīgi aptuveni 701,2 µg dienā un 488,8 µg dienā, vienmēr lietojot inhalējama kortikosteroīda-iltstošas darbības bēta₂ agonista kombinācijas ietvaros). Lai gan vidējās inhalējamā kortikosteroīda devas samazināšanos pacientiem novēroja iekļaušanas brīdī pētījumā, rezultāti liecināja, ka vidējais FEV₁ ievadperiodā uzlabojās abu grupu pacientiem, un 48 nedēļu ārstēšanas periodā novēroja turpmāku uzlabošanos ar pārmaiņu no pētījuma sākuma līdz beigām par aptuveni 100 ml abās grupās. *CHMP* ņēma vērā, ka nav veikts salīdzinājums ar standarta aprūpi atbilstoši *GINA* vadlīnijām. Taču *CHMP* piekrita, ka nav pierādījumu, ka pacienti salīdzinošās terapijas grupā būtu nepietiekami ārstēti, jo abu grupu pacientiem konstatēja klīnisku ieguvumu no balstterapijas.

Dienas balstdeva abās pētījuma grupās bija 200 µg ļoti smalki izsmidzināta beklometazona, kas klīniski atbilst 500 µg beklometazona, kas nav izsmidzināts ļoti smalkā veidā. Tāpat novēroja, ka pacienti grupā, kurā *Kantos Master* lietoja kā atvieglojošu līdzekli, lietoja beklometazona dipropionātu vidēji par aptuveni 80 µg dienā vairāk, kas atbilst mazāk nekā vienam inhalatora papildu pūtienu dienā. Taču nav pierādīts, ka neliela kopējās inhalējamā kortikosteroīda devas palielināšana ietekmētu plaušu darbību vai klīniskos iznākumus.

Tādēļ *CHMP* uzskatīja, ka *Kantos Master* pozitīvā ietekme uz paasinājumiem nav sasniegta vienkārši ar inhalējamā kortikosteroīda dienas devas palielināšanu, bet ar laicīgu nelielas beklometazona dipropionāta un bronhodilatatora devas piegādi brīdī, kad pacientam simptomi pastiprinās. Secināja, ka galvenais balsta un atvieglojošas terapijas pieejas faktors ir nevis kopējais lietotais inhalējamā kortikosteroīda daudzums, bet laiks, kad deva tiek ievadīta. "Agrīnas iejaukšanās" koncepcijai *GINA* 2011. gada vadlīnijās¹ ir izteikts skaidrs atbalsts, norādot, ka "paasinājumu profilakses gadījumā ieguvumu nodrošina agrīna iejaukšanās ļoti agrīnā draudoša paasinājuma stadijā".

Lai pierādītu, ka pacienti balsta un atvieglojošas terapijas grupā nebija ārstēti ne par maz, ne par daudz un lai atbalstītu pētījuma CT07 rezultātus, reģistrācijas apliecības īpašnieks veica datu *post hoc* analīzi un atsaucās uz papildu atbalstošiem datiem.

CT07 pētījuma datu *post hoc* analīze

Post hoc analīzi veica divām pacientu apakšgrupām, lai pierādītu, ka pacienti abās CT07 pētījumā iekļautajās pacientu grupās nebija ārstēti ne par maz, ne par daudz. Vienā grupā pacientus iekļaušanas brīdī pētījumā ārstēja ar inhalējamo kortikosteroīdu 500 µg vai mazākā devā, bet otrā grupā inhalējamā kortikosteroīda deva iekļaušanas brīdī pētījumā bija lielāka par 500 µg. Rezultāti liecināja, ka balsta un atvieglojoša terapija ar *Kantos Master* bija nozīmīgi pārāka par salbutamolu, vērtējot laika līdz pirmajiem smagajiem paasinājumiem pildzināšanos un vidējā smagu paasinājumu ikgadējā biežuma samazināšanos abās pacientu apakšgrupās. Primārais mērķa kritērijs ir klīniski nozīmīgs ilgtermiņa astmas kontroles rādītājs, un *Kantos* balsta un atvieglojošai terapijai tas bija pārlicinoši labāks nekā *Kantos* un *ĪDBA* terapijai. Tādēļ *CHMP* uzskatīja, ka *Kantos Master* balsta un atvieglojošas terapijas pozitīvā terapeitiskā ietekme pacientiem ar samazinātu inhalējamā kortikosteroīda dienas devu un pacientiem, kuriem devu pakāpeniski nesamazināja (t. i., pacientu

apakšgrupā, kas iekļaušanas brīdī un terapijas laikā lietoja līdz 500 µg lielu dienas devu) ir pierādīta.

Vēl vienu CT07 pētījuma papildu analīzi veica pacientiem ar smagu astmu, jo uzskatīja, ka, ja *Kantos Master* balsta un atviegljošas terapijas gadījumā pacienti saņemtu nepietiekamu ārstēšanu, tam būtu jābūt labāk redzamam šajā populācijā, kurā astmas kontrolēšanai nepieciešamas lielākas inhalējamā kortikosteroīda devas. Slimības smagumu noteica, ņemot vērā plaušu darbību (FEV₁) un atviegljošu zāļu lietošanu iekļaušanas brīdī pētījumā. Gan smagāk slimu pacientu (definēts kā FEV₁ < 70 %), gan mazāk slimu pacientu (FEV₁ ≥ 70%) grupās *Kantos Master*, lietots balsta un atviegljošas terapijas veidā, nodrošināja nozīmīgu efektivitāti (līdzīga riska attiecība – attiecīgi 0,65 un 0,61). *Kantos Master* balsta un atviegljošas terapijas veidā nodrošināja nozīmīgu efektivitāti arī attiecībā uz vidējo, iekļaušanas brīdī pētījumā lietoto atviegljošo zāļu skaitu (>0 un ≤1, >1 un ≤2, un >2) trijās grupās (līdzīga riska attiecība attiecīgi 0,51, 0,64 un 0,52). Šī papildu analīze vēl vairāk pierādīja, ka *Kantos Master* lietošana balsta un atviegljošas terapijas veidā nav saistīta ar nepietiekamu pacientu ārstēšanu nekontrolētas astmas gadījumā.

Tādēļ *CHMP* uzskatīja, ka *Kantos Master* efektivitāte, lietojot balsta un atviegljošas terapijas veidā, nebija saistīta ar iespējami nepietiekamu terapiju salīdzināšanai izmantoto zāļu grupā CT07 pētījumā un ka *Kantos Master* lietošana balstterapijas veidā pa vienai inhalācijai divreiz dienā nodrošināja klīniski nozīmīgu ieguvumu šiem pacientiem.

Papildu atbalstoši dati

Literatūras dati

Citi literatūrā pieejamie pierādījumi liecina, ka devas samazināšana no lielas līdz vidēji lielai inhalējamā kortikosteroīda balstdevai neietekmē balsta un atviegljošas terapijas iznākumus. Piemēram, SMILE pētījumā² budezonīda deva (400 µg dienā) atbilda CT07 pētījumā lietotajai inhalējamā kortikosteroīda devai (atbilst 500 µg ne ļoti smalkā veidā izsmidzināta beklometazona dipropionāta). Šo salīdzināmību apstiprināja arī salīdzinošā klīniskā pētījumā starp *Kantos Master* un sinonīmisku nosaukumu zālēm (*Foster 10/6*) un *Symbicort 200/6* (budezonīds/formoterols)³. *Symbicort* balsta un atviegljošas terapijas izstrādes programmā, daļu devas lietojot pēc vajadzības, sasniedza nozīmīgus astmas kontroles uzlabojumus. Šie rezultāti nebija atkarīgi no fiksētās salīdzināšanai izmantotās inhalējamā kortikosteroīda/ilgstošas darbības bēta₂ agonista fiksētās kombinācijas veida (budezonīds/formoterols vai almeterols/flutikazons) un no tā, vai salīdzināšanai izmantotā līdzekļa balstdeva bija līdzīga vai līdz divām reizēm lielāka.

CHMP ņēma arī vērā *Kantos Master* piemērotību balsta un atviegljošas terapijas pieejai (vērtējot tā sastāvdaļas un zāļu formu). Pierādīts, ka abas sastāvdaļas (beklometazona dipropionāts un formoterola fumarāts) ir efektīvas astmas paasinājuma gadījumā pretiekaisuma un bronhus paplašinošās iedarbības dēļ un, lietojot kombinācijas veidā, to ietekme pastiprinās. Turklāt abas sastāvdaļas ir izveidotas kā ļoti smalkā veidā izsmidzināmas zāļu formas, kas nozīmē, ka tās sasniedz visperifērākos elpceļus, kur astmas paasinājuma laikā ir visizteiktākais iekaisums. Abu sastāvdaļu līdzīgais daļiņu izmērs nodrošina arī abu vielu izgulsnēšanos vienos un tajos pašos plaušu apvidos, veicinot sinerģisku mijiedarbību. Turklāt formoterols kā bronhodilatators iedarbojas ātrāk nekā citi ilgstošas darbības bēta₂ agonisti, piemēram, salmeterols, un tādēļ tas ir labi piemērots akūtai bronhu spazmu mazināšanai.

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 (Asthma paasinājumu atviegljošai terapijai kombinācijā ar formoterolu lietota budezonīda ietekme: randomizēts, kontrolēts, dubultmaskēts pētījums). *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) (Inhalējama beklometazona dipropionāta/formoterola ļoti smalki izsmidzināta fiksēta kombinācija astmas ārstēšanā: pierādījumi un nākotnes perspektīvas. *Expert Opinion Pharmacother.* (2008) 9(3)).

Secinājums

CHMP uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtie dati ir pietiekami, lai atbalstītu *Kantos Master* un sinonīmisku nosaukumu zāļu lietošanu balsta un atvieglojošai terapijai (MART), lietojot regulāras balstterapijas veidā un pēc vajadzības atbilstoši astmas simptomiem. CHMP ņēma vērā arī literatūrā pieejamos datus, kas pamato balsta un atvieglojošas terapijas izmantošanu, lietojot inhalējamo kortikosteroīdu un ilgstošas darbības bēta₂ agonistu. *Kantos Master* satur formoterolu un beklometazonu, un, ņemot vērā iesniegtā pētījuma rezultātus, Komiteja uzskatīja, ka publicētie dati ir attiecināmi uz izmantoto shēmu.

Reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums Tā kā

- Komiteja ņēma vērā saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 1234/2008 13. panta 2. punktu veikto pārvērtēšanas procedūru;
- Komiteja pārskatīja visus pieejamos datus, kas apliecinātu *Kantos Master* un sinonīmisku nosaukumu zāļu drošumu un iedarbīgumu "balsta un atvieglojošai terapijai, lietojot regulāras balstterapijas veidā un pēc vajadzības atbilstoši astmas simptomiem";
- Komiteja uzskata, ka pivotālā CT07 pētījuma dati liecināja par nozīmīgu smagu astmas paasinājumu riska samazināšanos un nozīmīgi ilgāku laiku līdz paasinājumam, lietojot *Kantos Master* devu pēc vajadzības;
- Komiteja ņēma vērā, ka nav veikts salīdzinājums ar standarta aprūpi atbilstoši *GINA* vadlīnijām; taču Komiteja piekrita, ka nav pierādījumu, ka pacienti salīdzinošās terapijas grupā būtu nepietiekami ārstēti, jo abu grupu pacientiem konstatēja klīnisku ieguvumu no balstterapijas;
- Komiteja ņēma vērā arī literatūrā pieejamos datus, kas pamato balsta un atvieglojošas terapijas principa izmantošanu, lietojot inhalējamo kortikosteroīdu un ilgstošas darbības bēta₂ agonistu; *Kantos Master* satur formoterolu un beklometazonu, un, ņemot vērā pētījuma rezultātus, Komiteja uzskatīja, ka publicētie dati ir attiecināmi uz izmantoto shēmu;
- ņemot vērā pieejamos datus, Komiteja secināja, ka *Kantos Master* un sinonīmisku nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība "balsta un atvieglojošai terapijai, lietojot regulāras balstterapijas veidā un pēc vajadzības atbilstoši astmas simptomiem" ir labvēlīga.

Tādēļ *CHMP* ieteica apstiprināt reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņas I pielikumā minētajām zālēm, kuru zāļu apraksti, marķējuma teksti un lietošanas instrukcijas paliek tādā pašā galīgā redakcijā, kā minēts III pielikumā un par kuru panākta vienošanās Koordinācijas grupas procedūrā.