

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju globali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Kantos Master u ismijiet assoċjati

(ara l-Anness I)

Sfond

Kantos Master huwa taħlita f'doża fissa (FDC) tal-kortikosteroid inalat (ICS) beclometasone dipropionate (BDP) u l-agonist tal-beta₂ li jaġixxi fit-tul (LABA) formoterol fumarate (FF) li huwa indikat bħala kura ta' manutenzjoni regolari tal-ażżma mogħtija darbtejn kuljum. Kantos Master ingħata l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fl-Unjoni Ewropea permezz tal-Proċedura ta' Rikonoxximent Reċiproku (MRP).

Fl-20 ta' Jannar 2012, il-MAH issottometta varjazzjoni tat-tip II permezz tal-MRP għal Kantos Master u ismijiet assoċjati (DE/H/0873/001/II/024), sabiex jitlob l-inkluzjoni ta' "Terapija ta' manutenzjoni u ta' solliev meħuda bħala kura ta' manutenzjoni regolari u skont il-ħtieġa kontra s-sintomi tal-ażżma".

Minħabba li l-Istat Membru ta' referenza u l-Istati Membri kkonċernati ma setgħux jaqblu rigward din il-varjazzjoni, fit-23 ta' Novembru 2012, il-Ġermanja tat bidu għal referenza taħt l-Artikolu 13 tar-Regolament tal-Kummissjoni KE Nru 1234/2008.

Fuq il-bażi tal-mistoqsijiet imqajma mill-Isvezja l-punti li kellhom ikunu kkunsidrati mis-CHMP kienu:

1. Id-dejta mill-istudju pivotali ewlieni li għet ipprezentata mal-applikazzjoni in sostenn tas-sigurtà u l-effikaċja ta' Kantos Master għat-terapija ta' manutenzjoni u ta' solliev meħuda bħala kura ta' manutenzjoni regolari u skont il-ħtieġa kontra s-sintomi tal-ażżma ma wrietx li l-kors ta' kura MART kien superjuri għat-trattament tal-istandard ta' kura, peress li l-grupp ta' kontroll ma ngħatax effettivament trattament skont l-istandard ta' kura.
2. L-estrapolazzjoni tad-dejta minn Symbicort SMART kienet dubjuża peress li x-xebħ bejn dawn iż-żewġ prodotti fil-kors ta' MART ma ġiex stabbilit.

Il-proċedura ta' referenza nbdiet fit-13 ta' Diċembru 2012.

Diskussjoni xjentifika

Studju CT07

Biex juri l-effikaċja ta' Kantos Master u ismijiet assoċjati bħala kura ta' manutenzjoni regolari u skont il-ħtieġa kontra s-sintomi tal-ażżma, il-MAH issottometta dejta minn studju kliniku pivotali ta' fażi III, każwali, mingħajr l-għarfien tal-pazjenti u tat-tobba, fejn il-pazjenti ngħataw kemm il-placebo kif ukoll il-prodott, bi gruppi paralleli f'żewġ ferġat (Study CT07).

Dan l-approċċ ta' kura fejn tintuża doża ta' manutenzjoni ta' taħlita fissa ta' ICS u LABA u doži addizzjonali tal-istess taħlita f'każ li s-sintomi jaggravaw minflok agonista tal-beta₂ li jaġixxi għal żmien qasir (SABA) jissejjaħ "Terapija ta' Manutenzjoni u ta' Solliev" (MART). L-għan tal-approċċ ta' MART huwa li titnaqqas ir-rata ta' taħrix tal-ażżma permezz ta' "intervent bikri", jiġifieri billi jingħataw doži addizzjonali ta' ICS u FF bħala rispons għaž-żieda fis-sintomi (Linji Gwida GINA 2011¹).

L-istudju CT07 qabbel l-effikaċja ta' Kantos Master u ismijiet assoċjati mogħti kemm bħala terapija ta' manutenzjoni u ta' solliev kif ukoll Kantos Master mogħti bħala terapija ta' manutenzjoni flimkien ma' salbutamol (agonist SABA tal-beta₂ li jaġixxi għal żmien qasir) bħala terapija ta' solliev f'persuni b'ażżma parzjalment ikkontrollata jew mhux ikkontrollata, fuq perjodu ta' kura ta' 48 ġimgħa.

Ir-riżultati tal-istudju wrew li r-riskju li wieħed ikollu taħrix sever tal-ażżma tnaqqas b'36% (CI: 18% - 51%) fil-grupp li kien qed jieħu Kantos Master bħala solliev meta mqabbel mal-grupp li kien qed jieħu salbutamol, u d-differenza bejn il-gruppi kienet statistikament sinifikanti (p<0.001). Ġie osservat ukoll

¹ *Strateġija Globali għall-Ġestjoni u l-Prevenzjoni tal-Ażżma*, Inizjattiva Globali għall-Ażżma (Global Initiative for Asthma - GINA) 2011. Disponibbli minn fuq: <http://www.ginasthma.org/>

titjib sinifikanti fil-varjabbli sekondarji tal-effikaċja (Volum tan-Nifs Sfurzat fl-ewwel sekonda (FEV1), sintomi tal-ażżma, granet fejn ma tittiġhedx medicina eċċ.) fiż-żewġ fergħat ta' kura. Dan kien jindika li t-terapija ta' manutenzjoni b'ICS-LABA kienet adegwata biex tikkontrolla kemm il-funzjoni tal-pulmuni kif ukoll is-sintomi.

Il-pazjenti li daħlu għal dan l-istudju kienu qegħdin jingħataw kura b'doża medja oġhla ta' ICS meta bdew l-istudju (bejn 700µg u 1100µg, espressa bħala doża tikkettata jew ekwivalenti għal BDP rispettivament) milli waqt l-istudju kliniku (id-doża ta' ICS fil-grupp li kien qed jingħata Kantos Master bħala solliev u fil-grupp li kien qed jingħata salbutamol kienet rispettivament madwar 701.2 µg/kuljum u 488.8 µg/kuljum, dejjem mogħtija bħala parti minn taħlita ta' ICS-LABA). Għalkemm ġie osservat tnaqqis fid-doża medja ta' ICS fil-pazjenti meta bdew l-istudju, ir-riżultati wrew li l-FEV₁ medju tjeb fiż-żewġ gruppi ta' pazjenti waqt il-perjodu ta' qabel il-prova u kien osservat aktar titjib matul il-perjodu ta' kura ta' 48 ġimgħa, b'bidla mill-linja bażi sa tmieġ l-istudju ta' madwar 100mL fiż-żewġ gruppi. Is-CHMP innota li ma kien hemm l-ebda tqabbil mal-istandard ta' kura, skont il-linja gwida GINA. Madankollu, is-CHMP qabel li ma kien hemm ebda evidenza li l-pazjenti fil-grupp imqabbel ingħataw inqas kura peress li pazjenti miż-żewġ gruppi kienu wrew benefiċċju kliniku mill-kura ta' manutenzjoni tagħhom.

Id-doża ta' manutenzjoni ta' kuljum, fiż-żewġ fergħat tal-istudju kienet ta' 200µg ta' beclometasone fin ħafna, li hija klinikament ekwivalenti għal 500µg ta' beclometasone mhux fin ħafna. Kien osservat ukoll li l-grupp ta' pazjenti li kienu qegħdin jużaw Kantos Master bħala solliev ħa medja ta' madwar 80µg aktar ta' BDP kuljum li hija ekwivalenti għal inqas minn pompjatura żejda ta' inalatur kuljum. Madankollu, qatt ma ntweraw li zieda żgħira fid-doża totali ta' ICS ikollha impatt fuq il-funzjoni tal-pulmun jew fuq l-eżiti kliniċi.

Għaldaqstant, is-CHMP kien tal-opinjoni li l-effett pożittiv ta' Kantos Master fuq it-taħrix ma nkisibx permezz ta' sempliċi zieda fid-doża ta' kuljum ta' ICS iżda permezz tal-ġoti f'waqtha ta' doża żgħira ta' BDP flimkien mad-dilatur tal-bronki, meta s-sintomi tal-pazjenti aggrawaw. Kien konkluz li l-fattur ewlieni tal-approċċ ta' MART mhuwiex l-ammont globali ta' ICS mogħti, iżda meta tingħata d-doża. Il-kunċett ta' dan "l-intervent bikri" huwa sostnut b'mod ċar fil-linji gwida GINA tal-2011¹ fejn huwa ddikjarat li "Il-benefiċċju fil-prevenzjoni tat-taħrix jidher li huwa l-konsegwenza ta' intervent bikri fi stadju bikri ħafna ta' possibbiltà ta' taħrix".

Biex ikompli juri li l-pazjenti fil-fergħa ta' kura ta' MART ma kinux ikkurati żżejjed jew inqas u sabiex jappoġġja r-riżultati tal-istudju CT07, il-MAH għamel analiżi tad-dejta post hoc u għamel referenza għal dejta ta' appoġġ addizzjonali.

Analiżi tad-dejta post hoc mill-istudju CT07

Saret analiżi post hoc b'żewġ sotto gruppi ta' pazjenti sabiex jintwera li ż-żewġ gruppi ta' pazjenti fl-istudju CT07 ma kinux ikkurati żżejjed jew inqas. Fergħa ta' pazjenti ġiet ikkurata b'doża inizjali ta' ICS ta' 500 µg jew inqas u fergħa oħra ngħatat doża inizjali ta' ICS ta' aktar minn 500 µg. Ir-riżultati wrew li l-MART b'Kantos Master kienet konsiderevolment superjuri għal salbutamol fit-titwil taż-żmien sal-ewwel taħrix sever u fit-tnaqqis tar-rata annwali medja ta' taħrix sever fiż-żewġ sotto gruppi ta' pazjenti. Il-punt aħħari ewlieni huwa miżura klinikament importanti tal-kontroll fit-tul tal-ażżma, u kien jiffavorixxi b'mod ċar lil Kantos MART meta mqabbel mal-kura b'Kantos flimkien ma' SABA. Għaldaqstant, is-CHMP ikkunsidra li l-effett terapewtiku pożittiv ta' MART b'Kantos Master intwera f'pazjenti li kellhom tnaqqis fid-doża ta' kuljum ta' ICS u fil-pazjenti li ma kellhom l-ebda kura bi tnaqqis fid-doża (jiġifieri s-sotto grupp ta' pazjenti li kienu qed jingħataw sa 500 µg kuljum fil-bidu u waqt il-kura).

Analizi addizzjonali oħra tal-istudju CT07 saret f'pazjenti b'ażżma severa peress li kien meqjus li jekk ma ngħatatx kura biżżejjed b'Kantos Master f'MART, dan għandu jkun l-aktar evidenti f'din il-popolazzjoni li teħtieġ doži ogħla ta' ICS sabiex tikkontrolla l-ażżma tagħha. Is-severità tal-marda kienet ibbażata fuq il-funzjoni tal-pulmuni (FEV_1) u l-użu ta' mediċina ta' salvataġġ meta daħlu għall-istudju. Kemm fil-gruppi b'ażżma severa (definiti permezz ta' $FEV_1 < 70\%$) u f'dawk b'ażżma inqas severa ($FEV_1 \geq 70\%$), Kantos Master f'MART kien konsiderevolment effikaċi (proporzjon ta' periklu simili ta' 0.65 u 0.61, rispettivament). Kantos Master f'MART kien ukoll konsiderevolment effikaċi rigward in-numru medju ta' mediċina ta' salvataġġ meta daħlu għall-istudju (>0 u ≤ 1 , >1 u ≤ 2 , u >2) fit-tliet gruppi (proporzjon ta' periklu simili ta' 0.51, 0.64 u 0.52, rispettivament). Din l-analizi addizzjonali wriet ukoll li Kantos Master f'MART mhuwiex assoċjat ma' nuqqas ta' kura ta' pazjenti f'każ ta' ażżma mhux ikkontrollata.

Għaldaqstant is-CHMP kien tal-opinjoni li l-effikaċja ta' Kantos Master f'MART ma kinitx dovuta għall-possibbiltà ta' nuqqas ta' kura tal-fergħa mqabbla fl-istudju CT07, u li l-għoti ta' manutenzjoni ta' Kantos Master f'inalazzjoni waħda darbtejn kuljum kellu benefiċċju kliniku sinifikanti f'dawn il-pazjenti.

Dejta ta' appoġġ addizzjonali

Dejta letterarja

Evidenza oħra fil-letteratura indikat li t-tnaqqis tad-doża ta' manutenzjoni ta' ICS minn għolja għal moderata ma taffettwax l-eżiti tal-kura MART. Pereżempju, fl-istudju SMILE², id-doża ta' budesonide (400µg/kuljum) kienet konformi mad-doża ta' ICS mogħtija fl-istudju CT07 (ekwivalenti għal 500µg BDP mhux fin ħafna). Dan it-tqabbil ġie kkonfermat ukoll fi studju kliniku komparattiv bejn Kantos Master u ismijiet assoċjati (Foster 10/6) u Symbicort 200/6 (budesonide/formoterol)³. Fil-programm ta' żvilupp ta' Symbicort MART, inkiseb titjib evidenti fil-kontroll tal-ażżma meta parti mid-doża ingħatat fuq bażi ta' meta jitfaċċa' l-bżonn. Dawn ir-riżultati kienu irrispettivament mit-tip ta' komparatur ICS/LABA fiss (budesonide/formoterol jew salmeterol/fluticasone), u irrispettivament minn jekk id-doża ta' manutenzjoni tal-komparatur kinitx simili jew sa darbtejn ogħla.

Is-CHMP ikkunsidra wkoll l-adeqwatezza ta' Kantos Master (f'dak li jirrigwarda l-komponenti tiegħu u l-formulazzjoni tiegħu) għall-approċċ ta' MART. Iż-żewġ komponenti (BDP u FF) intwerew li huma effettivi fil-każ ta' taħrix tal-ażżma minħabba l-effetti tagħhom kontra l-infjammazzjoni u ta' dilatazzjoni tal-bronki, u l-effetti tagħhom jitjiebu jekk jingħataw flimkien. Barra minn hekk, iż-żewġ komponenti ġew żviluppati bħala formulazzjoni fina ħafna, li jfisser li jilħqu l-passaġġi tal-arja l-aktar periferiċi fejn isseħħ il-parti l-kbira tal-proċess infjammatorju waqt it-taħrix tal-ażżma. Id-daqs simili tal-partiċelli taż-żewġ komponenti jwassal ukoll għall-kodepożizzjoni fl-istess reġjuni tal-pulmun, li tiffavorixxi interazzjoni sinergistika. Barra minn hekk, il-bidu tal-azzjoni ta' formoterol bħala dilatur tal-bronki huwa aktar mgħaġġel meta mqabbel ma' LABAs oħrajn bħal salmeterol, u għalhekk huwa adattat ħafna għas-solliev akut ta' spażmi tal-bronki.

Konklużjoni

Is-CHMP ikkunsidra li d-dejta pprovduta mill-MAH hija suffiċjenti sabiex issostni l-użu ta' Kantos Master u ismijiet assoċjati fit-terapija ta' manutenzjoni u ta' solliev (MART) meħud bħala kura ta' manutenzjoni regolari u skont il-ħtieġa kontra s-sintomi tal-ażżma. Is-CHMP ħa nota wkoll tad-dejta letterarja fejn il-prinċipju ta' MART huwa ssostanzjat bl-użu ta' ICS u LABA. Peress li Kantos Master fih formoterol u beclometasone, u fid-dawl tar-riżultati tal-istudju sottomess, il-Kumitat ikkunsidra d-dejta ppubblikata bħala rilevanti fil-kors li saret applikazzjoni għalih.

² Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. L-effett ta' budesonide flimkien ma' formoterol għat-terapija ta' solliev fit-taħrix tal-ażżma: studju każwali kkontrollat, mingħajr l-għarfien tal-pazjenti u tat-tobba. Lancet 2006; 368:744–753.

³ Fabbri L.M. Taħlita inalata fissa ta' beclometasone dipropionate /formoterol fina ħafna fil-kura tal-ażżma: evidenza u perspettivi futuri. Expert Opinion Pharmacother. (2008) 9(3).

Raġunijiet għall-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-referenza taħt l-Artikolu 13(2) tar-Regolament Nru 1234/2008
- Il-Kumitat irreveda d-dejta kollha disponibbli, b'apport għas-sigurtà u l-effikaċja ta' Kantos Master u ismijiet assoċjati għal "terapija ta' manutenzjoni u ta' solliev meħuda bħala kura ta' manutenzjoni regolari u skont il-ħtieġa kontra s-sintomi tal-ażżma".
- Il-Kumitat huwa tal-opinjoni li d-dejta tal-istudju pivotali CT07 indikat tnaqqis sinifikanti fir-riskju ta' taħrix sever tal-ażżma u ż-żmien sat-taħrix jista' jkun itwal b'mod sinifikanti meta d-doża ta' Kantos Master tingħata meta tkun meħtieġa.
- Il-Kumitat innota li ma kien hemm l-ebda tqabbil mal-istandard ta' kura, skont il-linja gwida GINA. Madankollu, il-Kumitat qabel li ma kien hemm l-ebda evidenza li l-pazjenti fil-grupp imqabbel ingħataw inqas kura peress li pazjenti miż-żewġ gruppi kienu wrew benefiċċju kliniku mill-kura ta' manutenzjoni tagħhom.
- Il-Kumitat ħa nota tad-dejta letterarja fejn il-prinċipju ta' MART huwa ssostanzjat bl-użu ta' ICS u LABA. Peress li Kantos Master fih formoterol u beclometasone u fid-dawl tar-riżultati tal-istudju, il-Kumitat ikkunsidra d-dejta ppubblikata bħala rilevanti fil-kors li saret applikazzjoni għalih.
- Il-Kumitat ikkonkluda, fid-dawl tad-dejta disponibbli li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Kantos Master u ismijiet assoċjati għal "terapija ta' manutenzjoni u ta' solliev meħuda bħala kura ta' manutenzjoni regolari u skont il-ħtieġa kontra s-sintomi tal-ażżma" huwa pożittiv.

Għaldaqstant, is-CHMP irrakkomanda l-għoti tal-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Anness I li għalihom is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif validi għandhom jibqgħu skont il-verżjonijiet finali miksuba waqt il-Proċedura tal-grupp ta' koordinazzjoni kif imsemmi fl-Anness III.