

Aneks II

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na
dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej preparatu Kantos Master i produktów z nim związanych pod różnymi nazwami (patrz aneks I)

Kontekst

Preparat Kantos Master jest preparatem złożonym (fixed-dose combination, FDC), zawierającym wziewny kortykosteroid (ICS), dipropionian beklometazonu (BDP) oraz beta₂-agonistę (LABA) o przedłużonym działaniu, fumaran formoterolu (FF), wskazanym do stosowania jako standardowe leczenie podtrzymujące astmy i podawanym dwa razy na dobę. Preparat Kantos Master uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w drodze procedury wzajemnego uznania (Mutual Recognition Procedure, MRP).

W dniu 20 stycznia 2012 r. podmiot odpowiedzialny przedłożył wniosek o zmianę typu II w drodze procedury wzajemnego uznania w odniesieniu do produktu Kantos Master i produktów z nim związanych pod różnymi nazwami (DE/H/0873/001/II/024), w którym zwrócił się o dodatkowe zatwierdzenie produktu jako „terapii podtrzymującej i łagodzącej, przyjmowanej jako standardowe leczenie podtrzymujące oraz stosowanej według potrzeb w odpowiedzi na objawy astmy”.

Ponieważ referencyjne i zainteresowane państwa członkowskie nie zdołały osiągnąć porozumienia w sprawie zmiany, w dniu 23 listopada 2012 r. Niemcy wszczęły procedurę arbitrażową zgodnie z art. 13 rozporządzenia Komisji (WE) nr 1234/2008.

Na podstawie pytań zgłoszonych przez Szwecję CHMP miał rozważyć następujące kwestie:

1. Dane z badania głównego, które przedłożono wraz z wnioskiem w celu potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności preparatu Kantos Master jako terapii podtrzymującej i łagodzącej, przyjmowanej jako standardowe leczenie podtrzymujące oraz stosowanej według potrzeb w odpowiedzi na objawy astmy, nie wykazały, by schemat leczenia MART był nie mniej skuteczny od leczenia standardowego, gdyż grupa kontrolna w rzeczywistości nie otrzymywała leczenia zgodnego ze standardem opieki.
2. Ekstrapolację danych pochodzących z badań dotyczących leku Symbicort SMART uznano za wątpliwą, gdyż nie wykazano podobieństwa tych dwóch produktów w schemacie leczenia MART.

Procedurę arbitrażową wszczęto dnia 13 grudnia 2012 r.

Dyskusja naukowa

Badanie CT07

W celu wykazania skuteczności produktu Kantos Master i produktów z nim związanych pod różnymi nazwami jako standardowego leczenia podtrzymującego oraz stosowanego według potrzeb w odpowiedzi na objawy astmy podmiot odpowiedzialny przedłożył wyniki głównego randomizowanego badania klinicznego fazy III, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z podwójnym leczeniem pozorowanym i w dwóch grupach równoległych (badanie CT07).

Taka metoda terapeutyczna, polegająca na stosowaniu dawki podtrzymującej preparatu złożonego obejmującego ICS i LABA oraz dodatkowych dawek tego preparatu stosowanych w przypadku wystąpienia pogorszenia objawów zamiast osobnego, krótko działającego beta₂-agonisty (SABA), została określona terminem „terapia podtrzymująca i łagodząca” (Maintenance And Reliever Therapy, MART). Celem schematu MART jest zmniejszenie częstości występowania przypadków pogorszenia objawów astmy poprzez „wczesną interwencję”, tzn. poprzez podawanie dodatkowych dawek ICS i FF w odpowiedzi na pogorszenie objawów (wytyczne GINA z 2011 r.¹).

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

W badaniu CT07 w trakcie leczenia trwającego 48 tygodni porównano skuteczność produktu Kantos Master i produktów z nim związanych pod różnymi nazwami jako jednoczesnej terapii podtrzymującej i łagodzącej, a także preparatu Kantos Master jako terapii podtrzymującej i salbutamolu (krótko działającego beta₂-agonisty, SABA) jako terapii łagodzącej u osób z astmą o kontrolowanych lub częściowo kontrolowanych objawach.

Wyniki badania wykazały, że ryzyko pogorszenia objawów astmy w grupie osób przyjmujących preparat Kantos Master jako środek łagodzący zostało obniżone o 36% (CI: 18–51%) w stosunku do grupy osób przyjmujących salbutamol, przy czym różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,001$). Znaczną poprawę zaobserwowano również w przypadku drugorzędnych zmiennych opisujących skuteczność (natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁), objawów astmy, liczby dni bez przyjmowania leków itp.) w obu grupach terapeutycznych. Sugeruje to, że terapia podtrzymująca z zastosowaniem ICS oraz LABA wystarczyła do kontrolowania zarówno czynności płuc, jak i objawów choroby.

Pacjenci zakwalifikowani do tego badania byli leczeni wyższą średnią dawką ICS w momencie włączenia do badania (od 700 µg do 1100 µg, wyrażoną odpowiednio jako zgodną z ulotką lub jako równoważnik BDP) niż w jego trakcie (dawka ICS w grupie osób przyjmujących preparat Kantos Master jako środek łagodzący oraz w grupie osób przyjmujących salbutamol wynosiła odpowiednio 701,2 µg/dobę oraz 488,8 µg/dobę, zawsze podawana jako część kombinacji ICS-LABA). Choć zaobserwowano zmniejszenie średniej dawki ICS w momencie włączenia do badania, wyniki wykazały, że średnia wartość FEV₁ uległa poprawie w obu grupach w trakcie fazy wstępnej, a w ciągu późniejszego 48-tygodniowego okresu zaobserwowano dalszą poprawę, przy czym zmiana od stanu wyjściowego do stanu w momencie zakończenia badania wyniosła około 100 ml w przypadku obu grup. CHMP zauważył, że nie dokonano porównania z leczeniem standardowym, zgodnym z wytycznymi GINA. CHMP przyznał jednak, że nie ma dowodów na to, by pacjenci w grupie porównawczej byli leczeni w stopniu niewystarczającym, gdyż korzyść kliniczną z leczenia podtrzymującego zaobserwowano w obu grupach.

Dzienna dawka podtrzymująca aerozolu beklometazonu o bardzo wysokim stopniu rozdrobnienia w obu grupach badania wynosiła 200 µg, co jest równoważnikiem klinicznym dawki 500 µg aerozolu beklometazonu o mniejszym rozdrobnieniu. Zaobserwowano również, że grupa pacjentów otrzymujących preparat Kantos Master jako środek łagodzący przyjmowała średnio około 80 µg na dobę więcej BDP, co odpowiada mniej niż jednej dodatkowej inhalacji na dobę. Jednakże nigdy nie wykazano, by niewielki wzrost całkowitej dawki ICS miał wpływ na czynność płuc lub wyniki kliniczne.

W związku z tym CHMP był zdania, iż korzystnego wpływu preparatu Kantos Master na częstość występowania pogorszenia objawów astmy nie uzyskano poprzez proste zwiększenie dziennej dawki ICS, ale poprzez podanie na czas niewielkiej dawki BDP wraz ze środkiem rozszerzającym oskrzela, w momencie wystąpienia pogorszenia objawów u pacjenta. We wnioskach z badania stwierdzono, że kluczowym czynnikiem schematu MART nie jest całkowita ilość podanego ICS, ale moment, w którym podawane są dawki. Ta koncepcja „wczesnej interwencji” znajduje poparcie w wytycznych GINA z 2011 r.¹, w których stwierdza się, iż „korzyść w postaci zapobieżenia pogorszeniu objawów wydaje się konsekwencją wczesnej interwencji na bardzo wczesnym etapie grożącego pacjentowi zaostrzenia choroby”.

W celu dalszego wykazania, iż grupa pacjentów przyjmujących leczenie w schemacie MART nie otrzymywała nadmiernego ani niewystarczającego leczenia, a także w celu potwierdzenia wyników badania CT07 podmiot odpowiedzialny przeprowadził analizę danych post-hoc i odniósł się do danych dodatkowych.

Analiza post hoc danych uzyskanych w badaniu CT07

Analizę post hoc przeprowadzono na podstawie wyników dwóch podgrup pacjentów w celu wykazania, że żadna z podgrup w badaniu CT07 nie otrzymywała nadmiernego ani niewystarczającego leczenia. Pacjenci w jednej z grup byli leczeni początkową dawką ICS nieprzekraczającą 500 µg, a pacjenci w drugiej grupie otrzymywali początkową dawkę ICS większą niż 500 µg. Wyniki wykazały, że preparat Kantos Master stosowany w schemacie MART był istotnie skuteczniejszy od salbutamolu w przedłużeniu czasu, który upłynął do momentu wystąpienia pierwszego ciężkiego epizodu pogorszenia objawów choroby oraz w zmniejszeniu średniej liczby występujących w ciągu roku takich epizodów u pacjentów w obu podgrupach. Pierwszorzędownym punktem końcowym było uzyskanie klinicznie istotnego wyniku wskazującego na długoterminową kontrolę objawów astmy, co powiodło się wyraźnie lepiej w przypadku preparatu Kantos stosowanego w schemacie MART niż w przypadku łącznego stosowania preparatów Kantos i SABA. W związku z tym CHMP uznał, że pozytywne działanie lecznicze preparatu Kantos Master stosowanego w schemacie MART zostało wykazane u pacjentów, którym zmniejszono dzienną dawkę ICS, oraz u pacjentów, którym dawki nie zmniejszono (tzn. w podgrupie pacjentów przyjmujących maksymalnie 500 µg leku na dobę zarówno w momencie włączenia do badania, jak i w trakcie leczenia).

U pacjentów z ciężką postacią astmy przeprowadzono dodatkową analizę wyników badania CT07, ponieważ uznano, że skutki otrzymywania niewystarczającego leczenia w trakcie stosowania preparatu Kantos Master w schemacie MART byłyby najbardziej widoczne w tej populacji, która wymaga wyższych dawek ICS w celu kontrolowania objawów astmy. Stopień ciężkości choroby oceniono na podstawie czynności płuc (FEV_1) oraz ilości leku stosowanego doraźnie w momencie włączenia do badania. Preparat Kantos Master stosowany w schemacie MART wykazał istotną statystycznie skuteczność zarówno w grupie z cięższą postacią choroby (z wartością $FEV_1 < 70\%$), jak i w grupach z postaciami łagodniejszymi ($FEV_1 \geq 70\%$) (zbliżony współczynnik ryzyka wynoszący odpowiednio 0,65 i 0,61). Stosowanie preparatu Kantos Master w schemacie MART wykazało istotną statystycznie skuteczność także w odniesieniu do średniej liczby przypadków użycia leku stosowanego doraźnie w momencie włączenia do badania (>0 i ≤ 1 , >1 i ≤ 2 oraz >2) w trzech grupach (zbliżony współczynnik ryzyka wynoszący odpowiednio 0,51, 0,64 i 0,52). Ta dodatkowa analiza ponownie wykazała, że stosowanie preparatu Kantos Master w schemacie MART nie wiąże się z niewystarczającym leczeniem pacjentów z niekontrolowaną astmą.

W związku z tym CHMP był zdania, iż skuteczność stosowania preparatu Kantos Master w schemacie MART nie była wynikiem potencjalnie niewystarczającego leczenia pacjentów w grupie porównawczej w badaniu CT07 oraz że leczenie podtrzymujące z użyciem preparatu Kantos Master w liczbie jednej inhalacji dwa razy na dobę przyniosło klinicznie istotną korzyść u tych pacjentów.

Dane dodatkowe

Dane literaturowe

Dodatkowe dane dostępne w piśmiennictwie sugerują, że zmniejszenie dawki z wysokiej do umiarkowanej w leczeniu podtrzymującym z użyciem ICS nie wpływa na wyniki leczenia w schemacie MART. Na przykład w badaniu SMILE² dawka budesonidu (400 µg/dobę) była zbliżona do dawki ICS podawanej w badaniu CT07 (równoważnik 500 µg BDP o stopniu rozdrobnienia innym niż bardzo wysoki). Porównywalność tę potwierdzono również w badaniu klinicznym porównującym preparat Kantos Master i produkty z nim związane pod różnymi nazwami (Foster 10/6) z preparatem Symbicort 200/6 (budesonid/formoterol)³. W trakcie opracowywania schematu MART podawania

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. (Efekt budesonidu w połączeniu z formoterolem w terapii łagodzącej zaostrzeń astmy: zrandomizowane badanie z grupą kontrolną w warunkach podwójnie ślepej próby) 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. (Preparat złożony dipropionianu beklometazonu /formoterolu o

preparatu Symbicort uzyskano wyraźną poprawę w kontrolowaniu objawów astmy, gdy część dawki była podawana tylko w razie potrzeby. Wyniki te były niezależne od typów preparatów ICS/LABA wybranych do porównania (budezonid/formoterol lub salmeterol/flutikazon) i od tego, czy dawka podtrzymująca preparatu porównawczego była zbliżona, czy do dwóch razy wyższa.

CHMP wziął pod uwagę także zasadność zastosowania preparatu Kantos Master (w odniesieniu do składników i ich mieszaniny) w schemacie MART. Oba składniki (BDP i FF) wykazały skuteczność w przypadku pogorszenia objawów astmy dzięki swemu działaniu przeciwzapalnemu i rozszerzającemu oskrzela, a efekt leczniczy ulegał wzmocnieniu po ich skojarzeniu. Dodatkowo oba składniki opracowano jako preparaty o bardzo wysokim stopniu rozdrobnienia, co oznacza, że docierają one do najbardziej peryferyjnych części dróg oddechowych, w których zachodzi większość procesów zapalnych występujących podczas zaostrzeń astmy. Podobny rozmiar cząstek obu składników umożliwia także ich równoczesną depozycję w tych samych rejonach płuc, co ułatwia synergistyczne działanie. Ponadto początek działania formoterolu jako leku powodującego rozszerzenie oskrzeli następuje szybciej w porównaniu z innymi preparatami LABA, takimi jak salmeterol, i w związku z tym jest on odpowiedni do szybkiego łagodzenia skurczu oskrzeli.

Wniosek

CHMP uznał, że dane przedłożone przez podmiot odpowiedzialny są wystarczające do uzasadnienia stosowania preparatu Kantos Master i produktów z nim związanych pod różnymi nazwami w terapii podtrzymującej i łagodzącej (MART), przyjmowanej jako standardowe leczenie podtrzymujące oraz stosowanej według potrzeb w odpowiedzi na objawy astmy. CHMP odnotował także dane literaturowe, w których zasadność stosowania schematu MART wykazano z użyciem preparatów ICS i LABA. Z uwagi na fakt, iż preparat Kantos Master zawiera formoterol i beklometazon, a także na podstawie przedłożonych wyników badania, Komitet uznał, że opublikowane dane są istotne dla zastosowanego schematu dawkowania.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową zgodną z art. 13 ust. 2 rozporządzenia nr 1234/2008.
- Komitet dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych uzasadniających stosowanie preparatu Kantos Master i produktów z nim związanych pod różnymi nazwami jako „terapii podtrzymującej i łagodzącej, przyjmowanej jako standardowe leczenie podtrzymujące oraz stosowanej według potrzeb w odpowiedzi na objawy astmy”.
- Komitet jest zdania, iż dane z badania głównego CT07 wskazują, że dzięki stosowaniu dawki preparatu Kantos Master w razie potrzeby można uzyskać istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciężkiego zaostrzenia astmy oraz istotne przedłużenie czasu, który upłynął do momentu wystąpienia pogorszenia objawów choroby.
- Komitet zauważył, że nie dokonano porównania z leczeniem standardowym zgodnym z wytycznymi GINA. Komitet przyznał jednak, że nie ma dowodów na to, by pacjenci w grupie porównawczej byli leczeni w stopniu niewystarczającym, gdyż korzyść kliniczną z leczenia podtrzymującego zaobserwowano w obu grupach.
- Komitet odnotował dane literaturowe, w których zasadność stosowania schematu MART wykazano z użyciem preparatów ICS i LABA. Z uwagi na fakt, iż preparat Kantos Master zawiera formoterol i beklometazon, a także na podstawie wyników badania, Komitet uznał, że opublikowane dane są istotne dla zastosowanego schematu dawkowania.
- Komitet stwierdził po uwzględnieniu dostępnych danych, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania preparatu Kantos Master i produktów z nim związanych pod różnymi nazwami jako „terapii podtrzymującej i łagodzącej, przyjmowanej jako standardowe leczenie podtrzymujące oraz stosowanej według potrzeb w odpowiedzi na objawy astmy” jest korzystny.

W związku z tym CHMP zalecił uznanie zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych wymienionych w aneksie I, przy czym charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie i ulotka dla pacjenta pozostają takie, jak końcowe wersje opracowane zgodnie z procedurą grupy koordynacyjnej, co opisano w aneksie III.