

## **Príloha II**

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny podmienok povolení na uvedenie  
na trh**

## Vedecké závery

**Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Kantos Master a súvisiacich názvov** (pozri prílohu I)

Základné informácie

Liek Kantos Master je kombinácia pevne stanovených dávok (FDC) inhalačného kortikosteroidu (ICS) beklometazónu dipropionátu (BDP) a dlhodobopôsobiaceho beta<sub>2</sub>-agonistu (LABA) formoterolu fumarátu (FF), ktorá je indikovaná ako pravidelná udržiavacia liečba astmy podávaná dvakrát denne. Liek Kantos Master získal povolenie na uvedenie na trh v Európskej únii prostredníctvom postupu vzájomného uznávania.

Dňa 20. januára 2012 držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil prostredníctvom postupu vzájomného uznávania žiadosť o zmenu typu II pre liek Kantos Master a súvisiace názvy (DE/H/0873/001/II/024), v ktorej požiadal o začlenenie indikácie „Udržiavacia a úľavová liečba užívaná ako pravidelná udržiavacia liečba a podľa potreby aj pri reakcii na symptómy astmy“.

Keďže referenčný členský štát a zainteresované členské štáty nedokázali dosiahnuť dohodu v súvislosti so zmenou, 23. novembra 2012 Nemecko iniciovalo postúpenie veci podľa článku 13 nariadenia Komisie ES č. 1234/2008.

Na základe otázok, ktoré položilo Švédsko, sa výbor CHMP zaoberal nasledujúcimi bodmi:

1. Údaje z hlavnej štúdie predložené spolu so žiadosťou na podporu bezpečnosti a účinnosti lieku Kantos Master pri udržiavacej a úľavovej liečbe užíwanej ako pravidelná udržiavacia liečba a podľa potreby aj pri reakcii na symptómy astmy nepreukázali, že režim liečby MART je voči štandardnej starostlivosti podradený, pretože kontrolná skupina nedostávala liečbu v súlade so štandardnou starostlivosťou.

2. Extrapolácia údajov týkajúcich sa lieku Symbicort SMART je sporná, pretože podobnosť týchto dvoch liekov v režime MART nebola stanovená.

Konanie o postúpenej veci bolo iniciované 13. decembra 2012.

*Vedecká diskusia*

### Štúdia CT07

S cieľom preukázať účinnosť lieku Kantos Master a súvisiacich názvov ako udržiavacej liečby a podľa potreby aj pri reakcii na symptómy astmy držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil údaje z pivotnej randomizovanej dvojito zaslepanej, dvojito placebom kontrolovanej dvojramennej paralelnej klinickej štúdie fázy III (štúdia CT07).

Tento prístup k liečbe, pri ktorom sa namiesto samostatného krátkodobopôsobiaceho beta<sub>2</sub>-agonistu (SABA) používa udržiavacia dávka fixnej kombinácie ICS a LABA a doplnkové dávky rovnakej kombinácie v prípade zhoršenia symptómov, sa nazýva „udržiavacia a úľavová liečba“ (MART). Cieľom prístupu MART je znížiť mieru zhoršenia astmy „skorým zásahom“, teda podaním doplnkových dávok ICS a FF pri reakcii na zhoršenie symptómov (usmernenia iniciatívy GINA<sup>1</sup> z roku 2011).

V štúdiu CT07 sa porovnávala účinnosť lieku Kantos Master a súvisiacich názvov podávaných ako udržiavacia a úľavová liečba a lieku Kantos Master podávaného ako udržiavacia liečba so salbutamolom (krátkodobopôsobiacim beta<sub>2</sub>-agonistom SABA) podávaným ako úľavová liečba u čiastočne kontrolovaných alebo nekontrolovaných astmatikov počas liečby trvajúcej 48 týždňov.

---

<sup>1</sup> *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Globálna stratégia riadenia a prevencie astmy)* Globálna iniciatíva pre astmu (GINA), 2011. Dostupné na: <http://www.ginasthma.org/>.

Výsledky štúdie preukázali, že riziko výskytu závažného zhoršenia astmy sa znížilo o 36 % (CI: 18 % – 51 %) v skupine užívajúcej liek Kantos Master ako úľavovú liečbu v porovnaní so skupinou užívajúcou salbutamol, pričom rozdiel medzi skupinami bol štatisticky významný ( $p < 0,001$ ). Výrazné zlepšenie sa pozorovalo aj v prípade premenných sekundárnej účinnosti (objem úsilného výdychu v 1. sekunde (FEV<sub>1</sub>), symptómy astmy, dni bez liekov atď.) v oboch liečebných ramenách. To nasvedčuje tomu, že udržiavacia liečba ICS-LABA bola vhodná na kontrolu funkcie i symptómov pľúc.

Pacienti zaradení do tejto štúdie boli liečení vyššou priemernou dávkou ICS na začiatku štúdie (medzi 700 µg a 1 100 µg, vyjadrené ako označená dávka, resp. dávka ekvivalentná BDP) ako počas klinickej štúdie (dávka ICS v skupine užívajúcej liek Kantos Master ako úľavovú liečbu a v skupine užívajúcej salbutamol bola približne 701,2 µg/deň, resp. 488,8 µg/deň, pričom vždy sa podávala ako súčasť kombinácie ICS-LABA). Hoci na začiatku štúdie sa u pacientov pozorovalo zníženie priemernej dávky ICS, výsledky ukázali, že priemerná hodnota FEV<sub>1</sub> sa zlepšila v oboch skupinách pacientov už počas obdobia pred začiatkom štúdie, a ďalšie zlepšenie sa pozorovalo počas 48-týždňového obdobia liečby, pričom zmena medzi hodnotami na začiatku štúdie a na konci štúdie bola v oboch skupinách približne 100 ml. Výbor CHMP konštatoval, že sa neuskutočnilo žiadne porovnanie so štandardnou starostlivosťou podľa usmernenia iniciatívy GINA. Výbor CHMP však súhlasil s tým, že neexistujú žiadne dôkazy o tom, že pacienti v porovnávacej skupine boli nedostatočne liečení, pretože u pacientov v oboch skupinách sa preukázal klinický prínos ich udržiavacej liečby.

Denná udržiavacia dávka bola v oboch ramenách štúdie 200 µg extra jemného beklometazónu, ktorý je klinicky ekvivalentný 500 µg beklometazónu, ktorý nie je extra jemný. Takisto sa pozorovalo, že skupina pacientov užívajúcich liek Kantos Master ako úľavovú liečbu užívala v priemere o približne 80 µg viac BDP denne, čo zodpovedá menej než jednému použitiu inhalátora denne navyše. Nikdy sa však nepreukázalo, že malý nárast celkovej dávky ICS má vplyv na funkciu pľúc alebo na klinické výsledky.

Výbor CHMP preto zaujal stanovisko, že pozitívny účinok lieku Kantos Master pri zhoršení astmy sa nedosiahol jednoduchým zvýšením dennej dávky ICS, ale včasným podaním malej dávky BDP spolu s bronchodilatátorom, keď došlo k zhoršeniu symptómov pacienta. Dospelo sa k záveru, že kľúčovým faktorom prístupu MART nie je celkové množstvo podaného ICS, ale čas podania dávky. Konceptiu tohto „včasného zásahu“ jednoznačne podporujú aj usmernenia iniciatívy GINA z roku 2011<sup>1</sup>, v ktorých sa píše, že „prínos prevencie zhoršenia astmy sa zdá byť dôsledkom včasného zákroku vo veľmi skorom štádiu hroziaceho zhoršenia“.

S cieľom ďalej preukázať, že pacienti v liečebnom ramene MART neboli nadmerne ani nedostatočne liečení, a podporiť výsledky štúdie CT07 držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutočnil *post hoc* analýzu údajov a odvolal sa aj na ďalšie podporné údaje.

#### Post hoc analýza údajov zo štúdie CT07

*Post hoc* analýza sa uskutočnila s dvoma podskupinami pacientov s cieľom preukázať, že ani jedna zo skupín pacientov v štúdiu CT07 nebola nadmerne ani nedostatočne liečená. Jedno rameno pacientov bolo liečené vstupnou dávkou ICS 500 µg alebo nižšou a druhé rameno dostalo vstupnú dávku ICS viac než 500 µg. Výsledky preukázali, že režim MART s liekom Kantos Master bol výrazne nadradený salbutamolu z hľadiska predĺženia času do prvého závažného zhoršenia astmy a z hľadiska znižovania priemernej ročnej miery závažných zhoršení astmy u oboch podskupín pacientov. Primárnym koncovým bodom je klinicky významná miera dlhodobej kontroly astmy, pričom výsledok bol jednoznačne v prospech režimu MART s liekom Kantos v porovnaní s liečbou liekom Kantos a SABA. Výbor CHMP preto usúdil, že pozitívny liečebný účinok režimu MART s liekom Kantos Master sa potvrdil u pacientov, ktorým sa znížila denná dávka ICS, i u pacientov, ktorých liečba sa nijakým spôsobom neznižovala (teda u podskupiny pacientov užívajúcich maximálne 500 µg denne na začiatku i počas liečby).

Ďalšia doplnková analýza štúdie CT07 sa uskutočnila u pacientov so závažnou astmou, pretože sa usudzovalo, že ak by došlo k nedostatočnej liečbe liekom Kantos Master v rámci režimu MART, najzreteľnejšie by sa to prejavilo práve v tejto populácii, ktorá potrebuje vyššie dávky ICS na kontrolu astmy. Závažnosť ochorenia sa stanovila na základe funkcie pľúc ( $FEV_1$ ) a používania záchranného lieku na začiatku štúdie. V skupine so závažnejšou astmou (definovanou ako  $FEV_1 < 70\%$ ) i v skupine s menej závažnou astmou ( $FEV_1 \geq 70\%$ ) bol liek Kantos Master v režime MART výrazne účinnejší (podobný pomer rizika 0,65, resp. 0,61). Liek Kantos Master v režime MART bol takisto výrazne účinnejší z hľadiska priemerného počtu záchranných liekov na začiatku štúdie ( $> 0$  a  $\leq 1$ ,  $> 1$  a  $\leq 2$ ,  $a > 2$ ) v troch skupinách (podobný pomer rizika 0,51, 0,64, resp. 0,52). Táto doplnková analýza ďalej preukázala, že liek Kantos Master v režime MART nebol spojený s nedostatočnou liečbou pacientov v prípade nekontrolovanej astmy.

Výbor CHMP preto zaujal stanovisko, že účinnosť lieku Kantos Master v režime MART nebola dôsledkom potenciálnej nedostatočnej liečby v porovnávacom ramene štúdie CT07 a že udržiavacia liečba liekom Kantos Master podávaným ako jedna inhalácia dvakrát denne mala u týchto pacientov klinicky významný prínos.

### Ďalšie podporné údaje

#### *Údaje z literatúry*

Ďalšie dôkazy v literatúre nasvedčujú tomu, že zníženie dávky z vysokej na stredne vysokú udržiavaciu dávku ICS neovplyvňuje výsledky liečby režimom MART. V štúdií SMILE<sup>2</sup> napríklad dávka budezonidu (400 µg/deň) zodpovedala dávke ICS podávanej v štúdií CT07 (500 µg ekvivalentu BDP, ktorý nebol extra jemný). Táto porovnateľnosť sa potvrdila aj v porovnávej klinickej štúdií medzi liekom Kantos Master a súvisiacimi názvami (Foster 10/6) a liekom Symbicort 200/6 (budezonid/formoterol).<sup>3</sup> Vo vývojovom programe s liekom Symbicort v režime MART sa dosiahli výrazné zlepšenia v kontrole astmy, keď sa časť dávky podávala podľa potreby. Tieto výsledky nezáviseli od typu fixného porovnávacieho lieku ICS/LABA (budezonid/formoterol alebo salmeterol/flutikazón) ani od toho, či bola udržiavacia dávka porovnávacieho lieku podobná, alebo až dvakrát vyššia.

Výbor CHMP tiež zbral do úvahy vhodnosť použitia lieku Kantos Master (z hľadiska jeho zložiek a zloženia) pri prístupe MART. Preukázalo sa, že obe zložky (BDP a FF) sú účinné v prípade zhoršenia astmy vďaka svojim protizápalovým a bronchodilatačným účinkom a že ich účinky sú silnejšie, ak sa podávajú v kombinácii. Obe zložky sa navyše vyvíjajú s veľmi jemným zložením, čo znamená, že sa dostanú až do najperiférnejších dýchacích ciest, kde počas zhoršenia astmy prebieha väčšina zápalových procesov. Podobná veľkosť častíc týchto dvoch zložiek vedie aj k spoločnému ukladaniu v rovnakých oblastiach pľúc, čo napomáha synergickej interakcii. Nástup účinku formoterolu ako bronchodilatátora je navyše rýchlejší v porovnaní s inými liekmi LABA, ako je napríklad salmeterol, takže je vhodný na poskytnutie akútnej úľavy od bronchospazmu.

### Záver

Výbor CHMP usúdil, že údaje, ktoré poskytol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, sú dostatočné na podporu používania lieku Kantos Master a súvisiacich názvov na udržiavaciu a úľavovú liečbu (MART) užívanú ako pravidelná udržiavacia liečba a podľa potreby aj pri reakcii na symptómy astmy. Výbor CHMP tiež zbral do úvahy údaje z literatúry, ktoré potvrdzujú opodstatnenosť princípu režimu MART pri používaní ICS a LABA. Keďže liek Kantos Master obsahuje formoterol

<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. (Účinky budezonidu v kombinácii s formoterolom pri úľavovej liečbe v prípade zhoršenia astmy: randomizovaná kontrolovaná dvojito zaslepená štúdia.) 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. (Fixná kombinácia inhalačného beklometazónu dipropionátu a extra jemného formoterolu pri liečbe astmy: dôkazy a výhľady do budúcnosti.) Expert Opinion Pharmacother. (2008) 9(3).

a beklometazón, ako aj vzhľadom na výsledky predloženej štúdie výbor usúdil, že publikované údaje sú relevantné pre použitý režim.

### **Odôvodnenie zmeny podmienok v povoleniach na uvedenie na trh**

Keďže

- Výbor zvážil postúpenie veci podľa článku 13 ods. 2 nariadenia č. 1234/2008.
- Výbor preskúmal všetky dostupné údaje na podporu bezpečnosti a účinnosti lieku Kantos Master a súvisiacich názvov pri „udržiavacej a úľavovej liečbe užíwanej ako pravidelná udržiavacia liečba a podľa potreby aj pri reakcii na symptómy astmy“.
- Výbor sa domnieva, že údaje z pivotnej štúdie CT07 preukázali, že keď sa dávka lieku Kantos Master podáva podľa potreby, môže sa dosiahnuť výrazné zníženie rizika závažného zhoršenia astmy a výrazné predĺženie času do zhoršenia astmy.
- Výbor CHMP konštatoval, že sa neuskutočnilo žiadne porovnanie so štandardnou starostlivosťou podľa usmernenia iniciatívy GINA. Výbor však súhlasil s tým, že neexistujú žiadne dôkazy o tom, že pacienti v porovnávacej skupine boli nedostatočne liečení, pretože u pacientov v oboch skupinách sa preukázal klinický prínos ich udržiavacej liečby.
- Výbor zobral do úvahy údaje z literatúry, ktoré potvrdzujú opodstatnenosť princípu režimu MART pri používaní ICS a LABA. Keďže liek Kantos Master obsahuje formoterol a beklometazón, ako aj vzhľadom na výsledky štúdie výbor usúdil, že publikované údaje sú relevantné pre použitý režim.
- Výbor vzhľadom na dostupné údaje dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Kantos Master a súvisiacich názvov pri „udržiavacej a úľavovej liečbe užíwanej ako pravidelná udržiavacia liečba a podľa potreby aj pri reakcii na symptómy astmy“ je kladný.

Výbor CHMP preto odporučil povoliť zmenu podmienok v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I, pre ktoré zostávajú v platnosti súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov podľa konečných verzií odsúhlasených počas postupu koordinačnej skupiny, ako je to uvedené v prílohe III.