

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Kantos Master in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Osnovne informacije

Zdravilo Kantos Master je ustaljena kombinacija odmerkov (FDC) inhalacijskega kortikosteroida (ICS) beklometazon dipropionata (BDP) in dolgo delujočega beta-2-agonista (LABA) formoterol fumarata (FF), ki je indicirana za redno vzdrževalno zdravljenje astme z dajanjem dvakrat na dan. Zdravilo Kantos Master je pridobilo dovoljenje za promet v Evropski uniji po postopku medsebojnega priznavanja.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je dne 20. januarja 2012 po postopku medsebojnega priznavanja predložil vlogo za spremembo tipa II za zdravilo Kantos Master in povezana imena (DE/H/0873/001/II/024), s katero je zaprosil za vključitev indikacije „vzdrževalno in olajševalno zdravljenje, ki se uporablja kot redno vzdrževalno zdravljenje in po potrebi glede na simptome astme“.

Ker referenčna in zadevne države članice niso mogle doseči soglasja v zvezi s spremembo, je Nemčija dne 23. novembra 2012 sprožila napotitveni postopek po členu 13 Uredbe Komisije (ES) št. 1234/2008.

Na podlagi vprašanj, ki jih je zastavila Švedska, je moral CHMP preučiti ugotovitvi, da:

1. podatki glavne ključne študije, ki so bili predloženi skupaj z vlogo v podporo varnosti in učinkovitosti zdravila Kantos Master za vzdrževalno in olajševalno zdravljenje, ki se uporablja kot redno vzdrževalno zdravljenje in po potrebi glede na simptome astme, niso pokazali, da zdravljenje po shemi MART ni slabše od standardnega zdravljenja, saj kontrolna skupina ni dejansko prejela zdravljenja v skladu s standardno oskrbo;
2. je bila ekstrapolacija podatkov o zdravilu Symbicort SMART vprašljiva, saj ni bila dokazana podobnost med omenjenima dvema zdraviloma pri zdravljenju po shemi MART.

Napotitveni postopek se je začel dne 13. decembra 2012.

Znanstvena razprava

Študija CT07

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je za dokaz učinkovitosti zdravila Kantos Master in povezanih imen kot vzdrževalnega zdravljenja in zdravljenja po potrebi glede na simptome astme predložil podatke iz ključne klinične študije III. faze, ki je bila randomizirana, dvojno slepa, uporabljen je bil dvojni placebo in je imela vzporedno skupino z dvema krakoma (študija CT07).

Način zdravljenja, pri katerem se namesto ločenega kratko delujočega beta-2-agonista (SABA) uporabijo vzdrževalni odmerki fiksne kombinacije ICS in LABA ter dodatni odmerki iste kombinacije v primeru poslabšanja simptomov, se imenuje „vzdrževalno in olajševalno zdravljenje“ (MART). Cilj zdravljenja po shemi MART je zmanjšati pogostnost eksacerbacij astme z „zgodnjim ukrepanjem“, tj. z dajanjem dodatnih odmerkov ICS v kombinaciji s formoterol fumaratom, kadar so simptomi pogostejši (smernice GINA 2011¹). V študiji CT07 so primerjali učinkovitost zdravila Kantos Master in povezanih imen, ki so jih dajali kot vzdrževalno in olajševalno zdravljenje, ter zdravila Kantos Master, ki so ga dajali kot vzdrževalno zdravljenje skupaj s salbutamolom (kratko delujočim beta-2-

¹ *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Svetovna strategija za vodenje in preprečevanje astme)*, Global Initiative for Asthma (Svetovna pobuda za astmo - GINA), 2011. Dostopno prek: <http://www.ginasthma.org/>

agonistom – SABA) kot olajševalnim zdravljenjem bolnikom z delno urejeno ali neurejeno astmo v obdobju 48 tednov.

Rezultati študije so pokazali, da se je tveganje za pojav hude eksacerbacije astme zmanjšalo za 36 % (CI: 18 %–51 %) v skupini, ki je prejela zdravilo Kantos Master kot olajševalno zdravljenje, v primerjavi s skupino, ki je prejela salbutamol, in da je bila razlika med skupinama statistično pomembna ($p < 0,001$). Pomembno izboljšanje so opazili tudi pri sekundarnih spremenljivkah učinkovitosti (forsiranem ekspiracijskem volumnu v prvi sekundi (FEV1), simptomih astme, številu dni brez zdravil itd.) v obeh skupinah, ki sta prejeli zdravljenje. To kaže na to, da je vzdrževalno zdravljenje z inhalacijskim kortikosteroidom in dolgo delujočim beta-2-agonistom zadostovalo tako za obvladovanje delovanja pljuč kot simptomov. Bolniki, vključeni v študijo, so bili ob vstopu v študijo zdravljeni z večjim povprečnim odmerkom ICS (med 700 μg in 1100 μg , izraženimi kot označen odmerek oziroma ekvivalenten odmerek BDP) kot med klinično študijo (odmerka ICS v skupini, ki je prejela zdravilo Kantos Master kot olajševalno zdravljenje, in v skupini, ki je jemala salbutamol, sta bila približno 701,2 $\mu\text{g}/\text{dan}$ oziroma 488,8 $\mu\text{g}/\text{dan}$, vedno dana kot del kombinacije ICS in LABA). Čeprav je bilo pri bolnikih ob vstopu v študijo opaženo zmanjšanje povprečnega odmerka ICS, so rezultati v obeh skupinah pokazali izboljšanje povprečnega FEV1 med uvodnim zdravljenjem in nadaljnje izboljšanje v 48 tednih zdravljenja; sprememba od začetka do konca študije je bila v obeh skupinah približno 100 ml. CHMP je upošteval, da ni bila izvedena primerjava s standardno oskrbo v skladu s smernicami GINA. Vendar pa se je Odbor strinjal, da ni bilo dokazov, da bi bili bolniki v primerjalni skupini zdravljeni s premajhnimi odmerki, saj je vzdrževalno zdravljenje pokazalo klinično korist za bolnike v obeh skupinah.

Dnevni vzdrževalni odmerek v obeh skupinah je bil 200 μg beklometazona v izredno drobnih delcih, kar je klinično ekvivalentno 500 μg beklometazona, ki ni v izredno drobnih delcih. Opaženo je bilo tudi, da je skupina bolnikov, ki je prejela zdravilo Kantos Master kot olajševalno zdravljenje, v povprečju jemala 80 μg več BDP na dan, kar je enako enemu dodatnemu vdihu iz inhalatorja na dan. Vendar pa ni bilo nikoli dokazano, da je rahlo povečanje skupnega odmerka ICS vplivalo na delovanje pljuč ali na klinične izide.

Zato je CHMP menil, da pozitiven učinek zdravila Kantos Master na eksacerbacije ni bil dosežen z majhnim povečanjem dnevnega odmerka ICS, ampak s pravočasnim dajanjem majhnih odmerkov BDP z bronhodilatatorjem ob poslabšanju simptomov bolnika. Zaključeno je bilo, da ključni dejavnik pri zdravljenju po shemi MART ni velikost skupnega odmerka ICS, ampak pravočasno dajanje odmerka. Koncept „zgodnjega ukrepanja“ jasno zagovarjajo tudi smernice GINA¹ iz leta 2011, v katerih je navedeno, da „se zdi, da so koristi pri preprečevanju eksacerbacij posledica zgodnjega ukrepanja v zelo zgodnjem obdobju možne eksacerbacije“.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je izvedel post hoc analizo podatkov in navedel tudi dodatne spremljajoče podatke, s katerimi je želel dokazati, da bolniki v skupini, ki je prejela zdravljenje po shemi MART, niso jemali prevelikih ali premajhnih odmerkov, in na ta način podprl študijo CT07.

Post hoc analiza podatkov iz študije CT07

Post hoc analiza je bila izvedena z dvema podskupinama bolnikov, namen analize pa je bil dokazati, da skupini bolnikov v študiji CT07 nista prejeli prevelikih ali premajhnih odmerkov. Bolniki v enem kraku so bili ob vstopu zdravljeni z odmerkom 500 μg ICS ali manj, bolniki v drugem kraku pa z odmerkom, večjim od 500 μg . Rezultati so pokazali, da je bilo zdravljenje z zdravilom Kantos Master po shemi MART pomembno učinkovitejše od zdravljenja s salbutamolom pri podaljšanju časa do prve hude eksacerbacije in znižanju povprečne letne stopnje hudih eksacerbacij pri obeh podskupinah bolnikov. Primarni cilj je klinično pomembna stopnja dolgoročnega obvladovanja astme, ki je bila nedvomno v korist zdravljenja z zdravilom Kantos po shemi MART v primerjavi z

zdravljenjem z zdravilom Kantos skupaj s kratko delujočim beta-2-agonistom. Zato je CHMP menil, da so bili pozitivni terapevtski učinki zdravljenja z zdravilom Kantos Master po shemi MART dokazani pri bolnikih, ki so prejeli zmanjšani dnevni odmerek inhalacijskih kortikosteroidov, in pri bolnikih, pri katerih niso zmanjšali odmerka (tj. pri podskupini bolnikov, ki je jemala do 500 µg na dan ob vstopu v študijo in med zdravljenjem).

Nadaljnjo dodatno analizo študije CT07 so izvedli pri bolnikih s hudo astmo, saj so menili, da bi bile posledice morebitnega zdravljenja s premajhnimi odmerki zdravila Kantos Master po shemi MART pri tej populaciji bolnikov najbolj očitne, saj za obvladovanje astme potrebujejo večje odmerke ICS. Resnost bolezni je temeljila na delovanju pljuč (FEV₁) in uporabi rešilnih zdravil ob vstopu v študijo. Tako v skupini s hujšo astmo (določeno kot FEV₁ < 70 %) kot v skupini z manj hudo astmo (FEV₁ ≥ 70 %) je bilo zdravljenje z zdravilom Kantos Master po shemi MART pomembno učinkovito (podobno razmerje tveganja 0,65 oziroma 0,61). Zdravljenje z zdravilom Kantos Master po shemi MART je bilo pomembno učinkovito tudi glede povprečnega števila rešilnih zdravil ob vstopu v študijo (> 0 in ≤ 1, > 1 in ≤ 2 ter > 2) v vseh treh skupinah (podobno razmerje tveganja 0,51, 0,64 oziroma 0,52). Ta dodatna analiza je nadalje pokazala, da učinkovitost zdravila Kantos Master po shemi MART ni povezana z dajanjem premajhnih odmerkov bolnikom z neurejeno astmo.

Zato je CHMP menil, da učinkovitost zdravljenja z zdravilom Kantos Master po shemi MART ni bila povezana z morebitnimi premajhnimi odmerki v primerjalni skupini v študiji CT07 in da je zdravilo Kantos Master kot vzdrževalno zdravljenje z enim vdihom iz inhalatorja dvakrat na dan pri teh bolnikih pokazalo klinično pomembne koristi.

Dodatni spremljajoči podatki

Podatki iz literature

Dodatni podatki iz literature kažejo na to, da zamenjava visokega odmerka z zmernim vzdrževalnim odmerkom ICS ni vplivala na rezultate zdravljenja po shemi MART. Na primer, v študiji SMILE² je bila velikost odmerka budesonida (400 µg/dan) enaka velikosti odmerka ICS v študiji CT07 (ekvivalentnega 500 µg BDP, ki ni v izjemno drobnih delcih). Ta primerljivost je bila potrjena tudi v primerjalni klinični študiji zdravila Kantos Master in povezanih imen (Foster 10/6) in zdravila Symbicort 200/6 (budezoid/formoterol)³. Med programom razvoja zdravila Symbicort SMART so dosegli opazno izboljšanje v obvladovanju astme, ko so del odmerka dajali po potrebi. Ti rezultati so bili neodvisni od vrste primerjalne fiksne kombinacije ICS/LABA (budezoid/formoterol ali salmeterol/flutikazon) in od tega, ali je bil vzdrževalni odmerek primerjalnega zdravila podoben ali do dvakrat večji.

CHMP je upošteval tudi primernost zdravila Kantos Master (glede na njegove sestavine in sestavo) za shemo MART. Obe sestavini (BDP in FF) sta zaradi svojih protivnetnih in bronhodilatacijskih učinkov dokazano učinkoviti pri eksacerbaciji astme, njun učinek pa se še poveča, če se uporabita v kombinaciji. Poleg tega sta bili obe sestavini razviti v izjemno drobni sestavi, kar pomeni, da dosežeta najbolj periferne dihalne poti, kjer se med eksacerbacijo astme odvija največ vnetnih procesov. Ker so delci obeh sestavin podobno veliki, se skupaj nalagajo v istih delih pljuč, kar omogoča sinergijsko delovanje. Poleg tega začne formoterol učinkovati kot bronhodilatator hitreje kot drugi dolgo delujoči beta-2-agonisti, kot je salmeterol, in je zato primernejši za akutno lajšanje bronhospazmov.

² Rabe, K. F., Atienza, T., Magyar, P., Larsson, P., Jorup, C., Laloo, U. G., „Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study“ (Učinek budesonida v kombinaciji s formoterolom za olajševalno zdravljenje eksacerbacij astme: randomizirana, kontrolirana, dvojno slepa študija), *Lancet*, 2006, št. 368, str. 744-753.

³ Fabbri, L. M., „Inhaled beclometasone dipropionate /formoterol extra fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives (Fiksna kombinacija odmerkov inhalacijskega beklometazon dipropionata in formoterola v izredno majhnih delcih za zdravljenje astme: dokazi in perspektive za prihodnost), *Expert Opinion Pharmacother.* (2008) 9(3).

Sklep

CHMP je menil, da so podatki, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, zadostni za utemeljitev uporabe zdravila Kantos Master in povezanih imen za vzdrževalno in olajševalno zdravljenje (MART), ki se uporablja kot redno vzdrževalno zdravljenje in po potrebi glede na simptome astme. CHMP je upošteval tudi podatke iz literature, ki shemo MART utemeljujejo z uporabo inhalacijskega kortikosteroida in dolgo delujočega beta-2-agonista. Na podlagi dejstva, da zdravilo Kantos Master vsebuje formoterol in beklometazon, in rezultatov predložene študije je Odbor presodil, da so objavljeni podatki pomembni za uporabljeno shemo.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval napotitev po členu 13(2) Uredbe št. 1234/2008;
- Odbor je pregledal vse razpoložljive podatke, predložene v podporo varnosti in učinkovitosti zdravila Kantos Master in povezanih imen za „vzdrževalno in olajševalno zdravljenje, ki se uporablja kot redno vzdrževalno zdravljenje in po potrebi glede na simptome astme“;
- Odbor je menil, da so podatki iz ključne študije CT07 pokazali, da lahko jemanje odmerkov zdravila Kantos Master po potrebi pomembno zmanjša tveganja za pojav hudih eksacerbacij astme in pomembno podaljša čas do eksacerbacij;
- Odbor je upošteval, da ni bila izvedena primerjava s standardno oskrbo v skladu s smernicami GINA. Vendar pa se je Odbor strinjal, da ni bilo dokazov, da bi bili bolniki v primerjalni skupini zdravljeni s premajhnimi odmerki, saj je vzdrževalno zdravljenje pokazalo klinične koristi v obeh skupinah;
- Odbor je upošteval podatke iz literature, ki shemo MART utemeljujejo z uporabo inhalacijskega kortikosteroida in dolgo delujočega beta-2-agonista. Na podlagi dejstva, da zdravilo Kantos Master vsebuje formoterol in beklometazon, in ob upoštevanju rezultatov študije je Odbor presodil, da so objavljeni podatki pomembni za uporabljeno shemo;
- Odbor je na podlagi razpoložljivih podatkov zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Kantos Master in povezanih imen za „vzdrževalno in olajševalno zdravljenje, ki se uporablja kot redno vzdrževalno zdravljenje in po potrebi glede na simptome astme“, pozitivno;

zato je CHMP priporočil odobritev spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravili, navedenimi v Prilogi I, katerih povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo ostanejo enaki kot končne različice, dogovorjene med postopkom usklajevalne skupine, kakor je omenjeno v Prilogi III.