

Bilag II

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændringen af
betingelserne for markedsføringstilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Kantos Master og relaterede navne (se bilag I)

Baggrund

Kantos Master er en fastdosiskombination af inhalationskortikosteroidet beclometasondipropionat og den langtidsvirkende beta₂-agonist formoterolfumarat. Det er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af astma og administreres to gange dagligt. Der er udstedt markedsføringstilladelse i EU for Kantos Master ved den gensidige anerkendelsesprocedure.

Den 20. januar 2012 indgav indehaveren af markedsføringstilladelsen en type II-ændringsansøgning via den gensidige anerkendelsesprocedurer for Kantos Master og relaterede navne (DE/H/0873/001/II/024) om godkendelse af indikationen "vedligeholdelses- og behovsbehandling af astmasymptomer".

Da referencemedlemsstaten og de berørte medlemsstater ikke kunne nå til enighed om ændringsansøgningen, indledte Tyskland den 23. november 2012 en indbringelse i henhold til artikel 13 i Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008.

På grundlag af de spørgsmål, der var rejst af Sverige, blev CHMP anmodet om at tage stilling til følgende punkter:

1. Den hovedundersøgelse, der var forelagt sammen med ansøgningen til støtte for sikkerheden og virkningen af Kantos Master til vedligeholdelses- og behovsbehandling (MART) af astmasymptomer, dokumenterer ikke på tilfredsstillende vis, at MART-regimet var ikke-inferiørt i forhold til standardbehandlingen, da kontrolgruppen reelt ikke blev behandlet i henhold til standardbehandlingen.
2. Ekstrapolationen af data fra Symbicort SMART var problematisk, da ligheden mellem disse to produkter i MART-regimet ikke er godtgjort.

Indbringelsesproceduren blev indledt den 13. december 2012.

Videnskabelig drøftelse

Undersøgelse CT07

Til påvisning af virkningen af Kantos Master og relaterede navne til vedligeholdelses- og behovsbehandling af astmasymptomer forelagde indehaveren af markedsføringstilladelsen data fra en randomiseret, dobbeltblindet fase III-hovedundersøgelse med dobbelt placebo og to parallelle arme (undersøgelse CT07).

Denne behandlingstilgang, hvor der anvendes en vedligeholdelsesdosis af en fast kombination af et inhalationskortikosteroid og en langtidsvirkende beta₂-agonist samt ved symptomforværring supplerende doser af samme kombination i stedet for en separat korttidsvirkende beta₂-agonist, kaldes "vedligeholdelses- og behovsbehandling" ("Maintenance And Reliever Therapy" (MART)). Formålet med MART-tilgangen er at mindske forekomsten af eksacerbationer af astma gennem "tidlig intervention", hvorved forstås, at der ved symptomforværring gives supplerende doser af inhalationskortikosteroid plus formoterolfumarat (GINA-retningslinjer fra 2011¹).

I undersøgelse CT07 sammenlignedes virkningen af Kantos Master og relaterede navne, givet som både vedligeholdelses- og behovsbehandling, med Kantos Master, givet som vedligeholdelsesbehandling sammen med den korttidsvirkende beta₂-agonist salbutamol som behovsbehandling, ved delvis kontrolleret eller ukontrolleret astma i en behandlingsperiode på 48 uger.

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

Undersøgelsen viste, at risikoen for en svær eksacerbation af astma blev reduceret med 36 % (SI: [18 %; 51 %]) i den gruppe, der fik Kantos Master ved behov, i forhold til den gruppe, der fik salbutamol. Forskellen mellem grupperne var statistisk signifikant ($p < 0,001$). I begge behandlingsarme iagttoges ligeledes signifikante bedringer i de sekundære virkningsvariabler (forceret ekspiratorisk volumen i første sekund (FEV₁), astmasymptomer, medicinfrie dage m.v.). Dette tydede på, at vedligeholdelsesbehandling med inhalationskortikosteroid/langtidsvirkende beta₂-agonist var adækvat til kontrol af både lungefunktion og symptomer.

Ved inklusionen i undersøgelsen fik patienterne en højere gennemsnitsdosis af inhalationskortikosteroid (mellem 700 µg og 1 100 µg, angivet som den deklarerede dosis beclometasondipropionat eller en hermed ækvivalent dosis) end i løbet af den kliniske undersøgelse (i den gruppe, der fik Kantos Master som behovsbehandling, og den gruppe, der fik salbutamol, var inhalationskortikosteroiddosis henholdsvis ca. 701,2 µg/dag og 480,8 µg/dag, i alle tilfælde givet som en del af kombinationen inhalationskortikosteroid/langtidsvirkende beta₂-agonist). Skønt der blev iagttaget et fald i den gennemsnitlige dosis inhalationskortikosteroid ved inklusion i undersøgelsen, var der bedring i den gennemsnitlige FEV₁ hos begge patientgrupper i indkøringsperioden og yderligere bedring i løbet af behandlingsperioden på 48 uger, idet ændringen fra baseline til undersøgelsens slutning var ca. 100 ml i begge grupper. CHMP bemærkede, at der ikke blev sammenlignet med standardbehandling i henhold til GINA-retningslinjerne. CHMP fandt dog ingen tegn på, at patienterne i sammenligningsgruppen var underbehandlede, da der var iagttaget klinisk fordel af vedligeholdelsesbehandlingen hos begge patientgrupper.

Den daglige vedligeholdelsesdosis i begge arme af undersøgelsen var 200 µg ekstrafint beclometason, som er klinisk ækvivalent med 500 µg ikke-ekstrafint beclometason. Den gruppe, der fik Kantos Master som behovsbehandling, fik i gennemsnit ca. 80 µg beclometason yderligere dagligt, hvilket svarer til mindre end én ekstra aktivering af inhalatoren dagligt. Det er imidlertid aldrig påvist, at en lille stigning i total dosis inhalationskortikosteroid har indvirkning på lungefunktionen eller på det kliniske udfald.

CHMP var derfor af den opfattelse, at Kantos Masters positive virkning på eksacerbationer ikke blev opnået alene ved en stigning i den daglige dosis inhalationskortikosteroid, men gennem den rettidige dosering af en lille dosis beclometasondipropionat sammen med bronkodilatoren ved forværring af symptomerne. Det blev konkluderet, at den vigtigste faktor i MART-tilgangen ikke var den samlede indgivne mængde inhalationskortikosteroid, men tidspunktet for indgivelsen. Konceptet i denne "tidlige intervention" anbefales klart i GINA-retningslinjerne fra 2011¹, hvor det anføres, at fordelen i form af forebyggelse af eksacerbationer synes at skyldes intervention i et meget tidligt stadium af en truende eksacerbation.

For yderligere at eftervise, at patienterne i MART-behandlingsarmen ikke blev overbehandlet eller underbehandlet, og for at underbygge resultaterne af undersøgelse CT07 udførte indehaveren af markedsføringstilladelsen en post hoc-dataanalyse og henviste til supplerende støttende data.

Post hoc-analyse af data fra undersøgelse CT07

Der blev udført en post hoc-analyse med to undergrupper af patienter for at påvise, at ingen af de to patientgrupper i undersøgelse CT07 var overbehandlet eller underbehandlet. Ved inklusionen fik den ene gruppe en dosis inhalationskortikosteroid på højst 500 µg, og den anden gruppe fik en dosis inhalationskortikosteroid på over 500 µg. Hos begge undergrupper var MART med Kantos Master signifikant overlegent over salbutamol hvad angår forlængelse af tiden til de første svære eksacerbationer og reduktion af det gennemsnitlige årlige antal svære eksacerbationer. Det primære endepunkt er et klinisk vigtigt mål for langsigtet astmakontrol og var klart til fordel for Kantos MART sammenlignet med Kantos plus en kortvirkende beta₂-agonist. CHMP fandt derfor, at den positive terapeutiske virkning af MART med Kantos Master er godtgjort hos patienter, som fik reduceret den daglige dosis af inhalationskortikosteroid, og hos patienter, som ikke fik nogen

nedtrapning (dvs. den undergruppe, der fik op til 500 µg dagligt ved inklusionen og under behandlingen).

Der blev foretaget endnu en supplerende analyse af undersøgelse CT07 hos patienter med svær astma, da det antoges, at eventuel underbehandling med Kantos Master i MART ville være lettest at konstatere hos den population, som kræver højere doser inhalationskortikosteroid til astmakontrol. Sygdommens sværhedsgrad blev baseret på lungefunktion (FEV₁) og anvendelsen af redningsmedicin ved inklusion i undersøgelsen. Kantos Master i MART havde signifikant virkning både i gruppen med sværere sygdom (defineret ved FEV₁ < 70 %) og gruppen med mindre svær sygdom (FEV₁ ≥ 70 %) (lignende risikoforhold, henholdsvis 0,65 og 0,61). Virkningen af Kantos Master i MART var desuden signifikant i forhold til det gennemsnitlige antal administrationer af redningsmedicin ved inklusion i undersøgelsen (>0 og ≤1, >1 og ≤2 og >2 i de tre grupper) (omtrent samme risikoforhold på henholdsvis 0,51, 0,64 og 0,52). Denne supplerende analyse viste desuden, at Kantos Master i MART ikke er forbundet med underbehandling af patienter ved ukontrolleret astma.

Det var derfor CHMP's opfattelse, at virkningen af Kantos Master i MART ikke skyldtes underbehandling af sammenligningsarmen i undersøgelse CT07, og at vedligeholdelsesbehandling med Kantos Master, én inhalation to gange dagligt, var til væsentlig klinisk fordel for disse patienter.

Supplerende støttende data

Data fra litteraturen

Yderligere evidens fra litteraturen tyder på, at nedsættelse af dosis fra høj til moderat vedligeholdelsesdosis af inhalationskortikosteroid ikke påvirker udfaldet af MART-behandlingen. For eksempel var dosis af budesonid i SMILE-undersøgelsen² (400 µg dagligt) på linje med den dosis inhalationskortikosteroid, der blev givet i undersøgelse CT07 (ækvivalent med 500 µg ikke-ekstrafint beclometason). Denne sammenlignelighed bekræftes desuden af en klinisk undersøgelse, hvor Kantos Master og relaterede navne (Foster 10/6) sammenlignes med Symbicort 200/6 (budesonid/formoterol)³. I udviklingsprogrammet for Symbicort MART opnåedes markant bedre astmakontrol, når en del af dosis blev givet efter behov. Disse resultater var uafhængige af den pågældende type fast kombination af inhalationskortikosteroid/langtidsvirkende beta₂-agonist (budesonid/formoterol eller salmeterol/fluticason) og uafhængige af, om vedligeholdelsesdosis af sammenligningspræparatet var den samme eller op til den dobbelte.

CHMP tog desuden stilling til Kantos Masters egnethed til MART-behandlingen (hvad angår dets komponenter og dets formulering). Begge komponenter (beclometasondipropionat og formoterolfumarat) er påvist at være effektive ved eksacerbationer af astma på grund af deres antiinflammatoriske og bronkodilaterende virkning, og deres virkning øges, hvis de gives i kombination. Desuden er begge komponenter udviklet i en ekstrafin formulering, dvs. de når derfor frem til de mest perifere dele af luftvejene, hvor størstedelen af den inflammatoriske proces finder sted under forværring af astma. Den ens partikelstørrelse af de to komponenter bevirker desuden, at de afsættes sammen i samme områder af lungerne, hvilket fremmer deres synergistiske interaktion. Endvidere har formoterol hurtigere indsættende bronkodilaterende virkning end andre langtidsvirkende beta₂-agonister såsom salmeterol og er derfor velegnet til akut lindring af bronkospasme.

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. *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).

Konklusion

CHMP fandt, at de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde, var tilstrækkelige som dokumentation for anvendelsen af Kantos Master og relaterede navne til vedligeholdelses- og behovsbehandling (MART) af astmasymptomer. CHMP tog desuden hensyn til litteraturdata, hvor MART-princippet underbygges ved anvendelse af et inhalationskortikosteroid og en langtidsvirkende beta₂-agonist. Da Kantos Master indeholder formoterol og beclometason, fandt udvalget på baggrund af resultaterne af den forelagte undersøgelse, at de offentliggjorte data er relevante for det ansøgte regime.

Begrundelser for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelse

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 13, stk. 2, i forordning nr. 1234/2008
- udvalget gennemgik alle de foreliggende data til støtte for sikkerheden og virkningen af Kantos Master og relaterede navne ved "vedligeholdelses- og behovsbehandling af astmasymptomer"
- det er udvalgets opfattelse, at hovedundersøgelse CT07 viste, at der kan opnås signifikant nedsat risiko for svære eksacerbationer af astma og signifikant længere tid til eksacerbation, når Kantos Master gives efter behov
- udvalget bemærkede, at der ikke var sammenlignet med standardbehandling svarende til GINA-retningslinjerne. Udvalget fandt imidlertid, at intet tydede på, at patienterne i sammenligningsgruppen var underbehandlede, da patienterne i begge grupper havde udvist klinisk fordel af vedligeholdelsesbehandlingen
- udvalget tog hensyn til litteratordata, hvor MART-princippet underbygges ved anvendelse af et inhalationskortikosteroid og en langtidsvirkende beta₂-agonist. I betragtning af, at Kantos Master indeholder formoterol og beclometason, fandt udvalget på baggrund af resultaterne af den forelagte undersøgelse, at de offentliggjorte data er relevante for det ansøgte regime
- udvalget konkluderede på baggrund af alle foreliggende data, at benefit/risk-forholdet for Kantos Master og relaterede navne er positivt til "vedligeholdelses- og behovsbehandling ved astmasymptomer"

anbefalede CHMP godkendelse af ændring af markedsføringstilladelsen for de i bilag I anførte lægemidler, for hvilke det gældende produktresumé og den gældende etikettering og indlægsseddel fortsat er de endelige versioner, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen som anført i bilag III.