

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Kantos Master und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Hintergrund

Kantos Master ist eine Fixdosiskombination (*fixed-dose combination*, FDC) aus dem inhalativen Corticosteroid (ICS) Beclometasondipropionat (BDP) und dem lang wirksamen Beta-2-Agonisten (*long-acting beta₂-agonist*, LABA) Formoterolfumarat (FF), die als reguläre Erhaltungstherapie bei Asthma, zweimal täglich verabreicht, angewendet wird. Kantos Master wurde in der Europäischen Union über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassen.

Am 20. Januar 2012 beantragte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Typ-II-Änderung gemäß dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung für Kantos Master und zugehörige Bezeichnungen (DE/H/0873/001/II/024), um die „Erhaltungs- und Bedarfstherapie zur Anwendung als reguläre Erhaltensbehandlung sowie bei Bedarf als Reaktion auf Asthma-Symptome“ mit aufzunehmen.

Da der Referenzmitgliedstaat und die betroffenen Mitgliedstaaten hinsichtlich der Änderung keine Einigung erzielen konnten, leitete Deutschland am 23. November 2012 ein Verfahren gemäß Artikel 13 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission ein.

Auf der Grundlage der von Schweden aufgeworfenen Fragen waren folgende Punkte vom CHMP zu berücksichtigen:

1. Die Daten aus der zulassungsrelevanten Hauptstudie, die zusammen mit dem Antrag zur Stützung der Sicherheit und Wirksamkeit von Kantos Master in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie zur Anwendung als reguläre Erhaltensbehandlung sowie bei Bedarf als Reaktion auf Asthma-Symptome eingereicht wurden, zeigten nicht, dass das Behandlungsregime der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (*maintenance and reliever therapy*, MART) der Standardbehandlung nicht unterlegen war, da die Kontrollgruppe nicht wirklich eine Therapie gemäß dem Behandlungsstandard erhielt.
2. Die Extrapolation von Daten aus Symbicort SMART war fragwürdig, da die Ähnlichkeit dieser beiden Arzneimittel in dem MART-Regime nicht nachgewiesen wurde.

Das Befassungsverfahren wurde am 13. Dezember 2012 eingeleitet.

Wissenschaftliche Diskussion

Studie CT07

Um die Wirksamkeit von Kantos Master und zugehörigen Bezeichnungen als Erhaltungstherapie sowie bei Bedarf als Reaktion auf Asthma-Symptome nachzuweisen, legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Daten aus einer zulassungsrelevanten randomisierten, doppelblinden, zweiarmigen klinischen Parallelgruppenstudie der Phase III im „Double-Dummy-Design“ (Studie CT07) vor.

Dieser Behandlungsansatz, bei dem eine Erhaltungsdosis einer Fixkombination aus ICS und LABA und im Fall einer Verschlimmerung der Symptome zusätzliche Dosen derselben Kombination anstatt eines gesonderten kurz wirksamen Beta-2-Agonisten (SABA) verabreicht werden, wird als „Erhaltungs- und Bedarfstherapie“ (*Maintenance And Reliever Therapy*, MART) bezeichnet. Ziel des MART-Ansatzes ist es, die Zahl der Asthma-Exazerbationen durch eine „frühzeitige Intervention“ zu

senken, d. h. durch die Gabe von zusätzlichen ICS-Dosen plus FF als Reaktion auf eine Verschlimmerung der Symptome (2011 GINA-Leitlinien¹).

In der Studie CT07 wurde die Wirksamkeit von Kantos Master und zugehörigen Bezeichnungen bei Verabreichung sowohl als Erhaltungs- als auch Bedarfstherapie mit der Wirksamkeit von Kantos Master bei Verabreichung als Erhaltungstherapie in Kombination mit Salbutamol (kurz wirksamer Beta-2-Agonist, SABA) als Bedarfstherapie an teilweise kontrollierten oder unkontrollierten Asthmatikern über einen 48-wöchigen Behandlungszeitraum verglichen.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass das Risiko für das Auftreten einer schweren Asthma-Exazerbation in der Gruppe, die Kantos Master als Bedarfstherapie erhielt, im Vergleich zu der Gruppe, die Salbutamol erhielt, um 36 % (KI: 18 % - 51 %) gesenkt war, wobei der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant war ($p < 0,001$). Signifikante Besserungen wurden auch im Hinblick auf die sekundären Wirksamkeitsvariablen (Einsekundenkapazität [FEV₁], Asthma-Symptome, medikationsfreie Tage usw.) in beiden Behandlungsarmen beobachtet. Daraus ließ sich schließen, dass die ICS-LABA-Erhaltungstherapie für die Kontrolle sowohl von Lungenfunktion als auch Symptomen geeignet war.

Die Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, wurden bei Studieneintritt mit einer höheren mittleren ICS-Dosis (zwischen 700 µg und 1100 µg, ausgedrückt als gekennzeichnete bzw. BDP-Äquivalent-Dosis) behandelt als während des Verlaufs der klinischen Studie (die ICS-Dosis, die stets als Teil einer ICS-LABA-Kombination verabreicht wurde, betrug in der Gruppe, die Kantos Master als Bedarfstherapie erhielt, ca. 701,2 µg/Tag und in der Gruppe, die Salbutamol erhielt, ca. 488,8 µg/Tag). Obwohl bei den Patienten bei Studieneintritt eine Minderung der mittleren ICS-Dosis beobachtet wurde, zeigten die Ergebnisse, dass sich die mittlere FEV₁ in beiden Patientengruppen während der Vorlaufphase besserte. Eine weitere Verbesserung wurde im Verlauf des 48-wöchigen Behandlungszeitraums beobachtet, in beiden Gruppen mit einer Veränderung gegenüber den Ausgangswerten um ca. 100 ml bei Abschluss der Studie. Der CHMP hob hervor, dass kein Vergleich zum Behandlungsstandard gemäß der GINA-Leitlinie durchgeführt wurde. Allerdings stimmte der CHMP darin überein, dass kein Beweis dafür vorlag, dass Patienten in der Vergleichsgruppe unterbehandelt wurden, da sich bei den Patienten beider Gruppen ein klinischer Nutzen ihrer Erhaltungstherapie zeigte.

Die tägliche Erhaltungsdosis bestand in beiden Studienarmen aus 200 µg extrafeinem Beclometason, das klinisch äquivalent zu 500 µg nicht extrafeinem Beclometason ist. Es wurde zudem beobachtet, dass die Patientengruppe, die Kantos Master als Bedarfstherapie anwendete, im Durchschnitt täglich ca. 80 µg mehr BDP einnahm, was weniger als einem extra Sprühstoß des Inhalators pro Tag entspricht. Bislang ist allerdings nicht nachgewiesen, dass sich ein geringer Anstieg der ICS-Gesamtdosis auf die Lungenfunktion oder die klinischen Ergebnisse auswirken würde.

Daher vertrat der CHMP die Ansicht, dass die positive Wirkung von Kantos Master im Hinblick auf Exazerbationen nicht durch eine einfache Erhöhung der täglichen ICS-Dosis erzielt wurde, sondern durch die rechtzeitige Gabe einer geringen BDP-Dosis in Kombination mit dem Bronchodilatator, wenn sich die Symptome des Patienten verschlimmerten. Man kam zu dem Schluss, dass der Schlüsselfaktor des MART-Ansatzes nicht die verabreichte ICS-Gesamtmenge, sondern der Zeitpunkt der Verabreichung ist. Das Konzept dieser „frühzeitigen Intervention“ wird eindeutig in den GINA-Leitlinien von 2011¹ befürwortet, in denen erklärt wird, dass „der Nutzen hinsichtlich der Vorbeugung von Exazerbationen die Folge einer frühzeitigen Intervention in einer sehr frühen Phase einer drohenden Exazerbation zu sein scheint“.

¹ *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Globale Strategie für die Behandlung und Vorbeugung von Asthma)*, *Global Initiative for Asthma (Globale Asthma-Initiative)*, GINA 2011. Verfügbar auf: <http://www.ginasthma.org/>

Zur Erbringung weiterer Nachweise dafür, dass die Patienten im MART-Behandlungsarm nicht unter- oder überbehandelt wurden und zur Untermauerung der Ergebnisse der Studie CT07, führte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Post-hoc-Analyse der Daten durch und verwies auf zusätzliche unterstützende Daten.

Post-hoc-Analyse von Daten der Studie CT07

Es wurde eine Post-hoc-Analyse an zwei Untergruppen von Patienten durchgeführt, um aufzuzeigen, dass beide Patientengruppen der Studie CT07 weder unter- noch überbehandelt wurden. Zu Beginn der Studie wurde ein Patientenarm mit einer ICS-Dosis von bis zu 500 µg oder weniger behandelt und ein anderer Patientenarm mit einer ICS-Dosis von über 500 µg. Die Ergebnisse zeigten, dass die Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Kantos Master in Bezug auf die Verlängerung des Zeitraums bis zu den ersten schweren Exazerbationen und die Senkung der mittleren jährlichen Rate schwerer Exazerbationen bei beiden Patientenuntergruppen Salbutamol signifikant überlegen war. Beim primären Endpunkt, bei dem es sich um ein klinisch bedeutendes Maß für die langfristige Asthmakontrolle handelt, wies Kantos-MART- einen eindeutigen Vorteil gegenüber Kantos-plus-SABA-Behandlung auf. Daher gelangte der CHMP zu der Auffassung, dass der positive therapeutische Effekt der MART mit Kantos Master bei Patienten, bei denen die tägliche ICS-Dosis reduziert wurde, und bei Patienten, die keine Step-down-Behandlung erhalten hatten (d. h. die Patientenuntergruppe, die bei Studieneintritt und während des Verlaufs der Studie bis zu 500 µg täglich einnahm), aufgezeigt wurde.

Es wurde eine weitere Zusatzanalyse der Studie CT07 an Patienten mit schwerem Asthma durchgeführt, da man der Ansicht war, dass eine eventuelle Unterbehandlung mit Kantos Master bei MART in dieser Population, die zur Kontrolle ihres Asthmas höhere ICS-Dosen benötigt, am augenscheinlichsten wäre. Der Schweregrad der Krankheit wurde auf der Grundlage der Lungenfunktion (FEV_1) und der Anwendung von Notfallmedikation bei Studieneintritt bestimmt. Kantos Master zeigte in der MART sowohl in Gruppen aus Patienten mit schwererem Asthma (definiert durch $FEV_1 < 70\%$) als auch in Gruppen aus Patienten mit weniger schwerem Asthma ($FEV_1 \geq 70\%$) eine signifikante Wirksamkeit (ähnliche Hazard Ratio von 0,65 bzw. 0,61). In der MART zeigte Kantos Master auch eine signifikante Wirksamkeit im Hinblick auf die mittlere Anzahl der Notfallmedikationen bei Studieneintritt (>0 und ≤ 1 , >1 und ≤ 2 , und >2) in allen drei Gruppen (ähnliche Hazard Ratio von 0,51, 0,64 bzw. 0,52). Diese Zusatzanalyse zeigte darüber hinaus, dass Kantos Master in der MART im Fall von unkontrolliertem Asthma nicht mit einer Unterbehandlung von Patienten verbunden ist.

Der CHMP vertrat daher die Auffassung, dass die Wirksamkeit von Kantos Master in der MART nicht auf einer potenziellen Unterbehandlung des Vergleichsarms in Studie CT07 beruhte, und dass die Erhaltungstherapie von Kantos Master, die eine Inhalation zweimal täglich betrug, bei diesen Patienten einen klinisch signifikanten Nutzen aufwies.

Zusätzliche unterstützende Daten

Literaturdaten

Weitere Nachweise aus der Literatur deuteten darauf hin, dass sich die Herabsetzung einer hohen auf eine mäßige Erhaltungsdosis von ICS nicht auf die Behandlungsergebnisse der MART auswirkt. Beispielsweise stimmte die in der SMILE-Studie² verabreichte Dosis von Budesonid (400 µg/Tag) mit der ICS-Dosis überein, die in Studie CT07 verabreicht wurde (500 µg nicht extrafeines BDP-Äquivalent). Diese Vergleichbarkeit wurde zudem in einer klinischen Vergleichsstudie beim Vergleich von Kantos Master und zugehörigen Bezeichnungen (Foster 10/6) mit Symbicort 200/6

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. (Wirkung von Budesonid in Kombination mit Formoterol als Bedarfstherapie bei Asthma-Exazerbationen: eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.) Lancet 2006; 368: 744–753.

(Budesonid/Formoterol) bestätigt³. Im Rahmen des Entwicklungsprogramms für Symbicort MART wurden bei der Asthma-Kontrolle deutliche Besserungen erzielt, wenn ein Teil der Dosis auf Basis der Einnahme bei Bedarf verabreicht wurde. Diese Ergebnisse waren unabhängig von der Art der als Vergleichspräparat dienenden ICS/LABA-Fixkombination (Budesonid/Formoterol oder Salmeterol/Fluticason) und unabhängig davon, ob die Erhaltungsdosis des Vergleichspräparats ähnlich oder um maximal das Zweifache höher war.

Der CHMP berücksichtigte zudem die Tauglichkeit von Kantos Master (im Hinblick auf dessen Komponenten und Formulierung) für den MART-Ansatz. Beide Komponenten (BDP und FF) erwiesen sich aufgrund ihrer entzündungshemmenden und bronchodilatatorischen Wirkungen im Fall einer Asthma-Exazerbation als wirksam. Werden sie kombiniert verabreicht, werden Ihre Wirkungen verstärkt. Darüber hinaus wurden beide Komponenten als extrafeine Formulierung entwickelt, was bedeutet, dass sie in die periphersten Luftwege gelangen, in denen der Entzündungsprozess bei einer Asthma-Exazerbation zum größten Teil stattfindet. Die ähnliche Partikelgröße beider Komponenten führt zudem zu einer gemeinsamen Ablagerung in denselben Lungenregionen, wodurch eine synergistische Wechselwirkung begünstigt wird. Darüber hinaus erfolgt der Wirkeintritt von Formoterol als Bronchodilatator schneller im Vergleich zu anderen LABA, wie etwa Salmeterol, und deshalb ist er für die akute Linderung von Bronchospasmen gut geeignet.

Schlussfolgerung

Der CHMP war der Auffassung, dass die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten zur Begründung der Anwendung von Kantos Master und zugehörigen Bezeichnungen in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (MART) zur Anwendung als reguläre Erhaltungsbehandlung sowie bei Bedarf als Reaktion auf Asthma-Symptome ausreichend sind. Der CHMP nahm zudem die Literaturdaten zur Kenntnis, in denen das Prinzip der MART anhand der Anwendung eines ICS und LABA konkretisiert wird. Da Kantos Master Formoterol und Beclometason enthält und angesichts der Ergebnisse der vorgelegten Studie vertrat der Ausschuss die Ansicht, dass die veröffentlichten Daten für das beantragte Regime relevant waren.

³ Fabbri L.M. Inhaled beclometasone dipropionate /formoterol extra fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives. (Inhalative Fixkombination aus extra feinem Beclometasondipropionat/Formoterol bei der Behandlung von Asthma: Evidenz und Zukunftsperspektiven.) Expert Opinion Pharmacother. (2008) 9(3).

Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss nahm das Verfahren gemäß Artikel 13 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 zur Kenntnis.
 - Der Ausschuss überprüfte alle verfügbaren Daten zur Stützung der Sicherheit und Wirksamkeit von Kantos Master und zugehörigen Bezeichnungen für die „Erhaltungs- und Bedarfstherapie zur Anwendung als reguläre Erhaltungsbehandlung sowie bei Bedarf als Reaktion auf Asthma-Symptome“.
 - Der Ausschuss vertritt die Auffassung, dass die Daten aus der zulassungsrelevanten Studie CT07 darauf hindeuteten, dass sich eine signifikante Minderung des Risikos für schwere Asthma-Exazerbationen und ein bedeutend längerer Zeitraum bis zum Auftreten einer Exazerbation erzielen lassen, wenn die Dosis von Kantos Master bei Bedarf verabreicht wird.
 - Der Ausschuss hob hervor, dass kein Vergleich zum Behandlungsstandard gemäß der GINA-Leitlinie durchgeführt wurde. Allerdings stimmte der CHMP darin überein, dass kein Beweis dafür vorlag, dass Patienten in der Vergleichsgruppe unterbehandelt wurden, da sich bei den Patienten beider Gruppen ein klinischer Nutzen ihrer Erhaltungstherapie zeigte.
 - Der CHMP nahm die Literaturdaten zur Kenntnis, in denen das Prinzip der MART anhand der Anwendung eines ICS und LABA konkretisiert wird. Da Kantos Master Formoterol und Beclometason enthält und angesichts der Ergebnisse der Studie vertrat der Ausschuss die Ansicht, dass die veröffentlichten Daten für das beantragte Regime relevant waren.
- (1) Der Ausschuss gelangte angesichts der verfügbaren Daten zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Kantos Master und zugehörigen Bezeichnungen für die „Erhaltungs- und Bedarfstherapie zur Anwendung als reguläre Erhaltungsbehandlung sowie bei Bedarf als Reaktion auf Asthma-Symptome“ positiv ist –

empfahl der CHMP die Genehmigung der Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der in Anhang I angeführten Arzneimittel, deren gültige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage gemäß den im Rahmen des Verfahrens der Koordinierungsgruppe erzielten Endfassungen, wie in Anhang III dargelegt, beibehalten werden.