

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Kantos Master y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

Información básica

Kantos Master es una combinación en dosis fijas del corticosteroide inhalado dipropionato de beclometasona y del agonista β_2 de acción prolongada fumarato de formoterol. Está indicado para el tratamiento de mantenimiento del asma y se administra dos veces al día. Kantos Master ha recibido una autorización de comercialización en la Unión Europea a través del procedimiento de reconocimiento mutuo.

El 20 de enero de 2012, el TAC presentó una modificación de tipo II mediante el procedimiento de reconocimiento mutuo para Kantos Master y denominaciones asociadas (DE/H/0873/001/II/024), para solicitar la inclusión de «tratamiento de mantenimiento y alivio, administrado regularmente como tratamiento de mantenimiento y a demanda en respuesta a los síntomas del asma».

Dado que los Estados miembros concernidos y de referencia no pudieron alcanzar un acuerdo relativo a la modificación, el 23 de noviembre de 2012 Alemania inició un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 13 del Reglamento (CE) n° 1234/2008 de la Comisión.

Basándose en las preguntas planteadas por Suecia, los puntos que el CHMP debía considerar eran:

1. Los datos del estudio fundamental principal que se presentaron con la solicitud en apoyo de la seguridad y la eficacia de Kantos Master para el tratamiento de mantenimiento y alivio, administrado regularmente como tratamiento de mantenimiento y a demanda en respuesta a los síntomas del asma no han demostrado que la pauta de tratamiento de mantenimiento y alivio fuera no inferior al tratamiento de referencia, ya que el grupo de control realmente no recibió tratamiento acorde al de referencia.
2. La extrapolación de los datos de Symbicort SMART era cuestionable, ya que no se ha establecido la similitud entre estos dos productos en la pauta de tratamiento de mantenimiento y alivio.

El procedimiento de arbitraje se inició el 13 de diciembre de 2012.

Debate científico

Estudio CT07

Para demostrar la eficacia de Kantos Master y denominaciones asociadas como tratamiento de mantenimiento y a demanda en respuesta a los síntomas de asma, el TAC presentó datos de un estudio clínico fundamental de fase III, aleatorizado, con doble ciego y doble simulación, y de grupos paralelos de dos ramas (Estudio CT07).

Esta pauta de tratamiento de administrar una dosis de mantenimiento de una combinación fija de corticosteroide inhalado y de agonista β_2 de acción prolongada y dosis adicionales de la misma combinación en caso de empeoramiento de los síntomas en lugar de un agonista β_2 de acción corta se denomina «tratamiento de mantenimiento y alivio». El objetivo de la pauta de tratamiento de mantenimiento y alivio es reducir la tasa de reagudizaciones del asma mediante una «intervención precoz», es decir, administrando dosis adicionales de corticosteroide inhalado más fumarato de formoterol en respuesta al aumento de los síntomas (Directrices de la GINA de 2011¹).

En el estudio CT07, se comparó la eficacia de Kantos Master y denominaciones asociadas administrado como tratamiento de mantenimiento y alivio con la eficacia de Kantos Master administrado como tratamiento de mantenimiento con salbutamol (agonista β_2 de acción corta)

¹ *Estrategia global para la gestión y prevención del asma*, Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. Puede consultarse en: <http://www.ginasthma.org/>

como tratamiento de alivio en asmáticos con control parcial o sin control durante un tratamiento de 48 semanas.

Los resultados del estudio han demostrado que el riesgo de sufrir una reagudización grave del asma se redujo un 36 % (IC: 18 % - 51 %) en el grupo que tomaba Kantos Master como tratamiento de alivio frente al grupo que tomaba salbutamol y la diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). También se observaron mejorías significativas en los objetivos secundarios de la eficacia (volumen espiratorio máximo en el 1^{er} segundo (VEM1), síntomas del asma, días sin medicación, etc.) en ambos grupos de tratamiento. Esto indicó que el tratamiento de mantenimiento con el corticosteroide inhalado y el agonista β_2 de acción prolongada fue adecuado para controlar la función pulmonar y los síntomas.

Los pacientes que participaron en este estudio estaban siendo tratados con una mayor dosis media de corticosteroide inhalado en el momento de la inclusión en el estudio (entre 700 μg y 1.100 μg , expresado en términos de dosis nominal o de dosis equivalente de dipropionato de beclometasona respectivamente) que durante el estudio clínico (la dosis de corticosteroide inhalado del grupo que tomaba Kantos Master como tratamiento de alivio y del grupo que tomaba salbutamol fue respectivamente de unos 701,2 $\mu\text{g}/\text{día}$ y 488,8 $\mu\text{g}/\text{día}$, siempre como parte de una politerapia con corticosteroide inhalado y el agonista β_2 de acción prolongada). Aunque se observó una reducción en la dosis media de corticosteroide inhalado en los pacientes en la inclusión en el estudio, los resultados demostraron que el VEM₁ medio mejoró en ambos grupos de pacientes durante el periodo de preinclusión y se observó una mayor mejoría durante el periodo de tratamiento de 48 semanas, con un cambio desde el nivel basal hasta el final del estudio de aproximadamente 100 ml en ambos grupos. El CHMP observó que no se había realizado una comparación con el tratamiento de referencia acorde con las directrices de la GINA. Sin embargo, el CHMP concedió que no había signos de que los pacientes del grupo de comparación fueran tratados insuficientemente, ya que los pacientes de ambos grupos habían demostrado beneficiarse de su tratamiento de mantenimiento.

La dosis diaria de mantenimiento en ambos grupos del estudio fue de 200 μg de beclometasona extrafina, que es clínicamente equivalente a 500 μg de beclometasona no extrafina. También se observó que el grupo de pacientes que usó Kantos Master como tratamiento de alivio tomó, de media, aproximadamente 80 μg más de dipropionato de beclometasona al día, lo que equivale a menos de una inhalación adicional al día. Sin embargo, nunca se ha demostrado que un pequeño aumento en la dosis total de corticosteroide inhalado afecte a la función pulmonar ni a los desenlaces clínicos.

Por tanto, el CHMP dictaminó que el efecto positivo de Kantos Master sobre las reagudizaciones no se había conseguido simplemente por un aumento de la dosis diaria de corticosteroide inhalado, sino por la administración oportuna de una pequeña dosis de dipropionato de beclometasona junto con el broncodilatador cuando los síntomas del paciente empeoraban. Se concluyó que el factor clave de la estrategia de tratamiento de mantenimiento y alivio no es la cantidad total de corticosteroide inhalado administrada, sino cuándo se administra la dosis. El concepto de esta «intervención precoz» se recomienda claramente en las directrices de la GINA de 2011¹, en las que se indica que «El beneficio en la prevención de las reagudizaciones parece ser consecuencia de una intervención precoz en una fase muy temprana de una amenaza de reagudización».

Para demostrar con mayor claridad que los pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento y alivio no habían sido tratados en exceso ni insuficientemente y para apoyar los resultados del estudio CT07, el TAC realizó un análisis post hoc de los datos con referencia a otros datos de apoyo.

Análisis post hoc de los datos del estudio CT07

Se realizó un análisis post hoc con dos subgrupos de pacientes para demostrar que ambos grupos de pacientes del estudio CT07 no habían sido tratados en exceso ni insuficientemente. Se trató a un grupo de pacientes en el momento de la inclusión en el estudio con una dosis de corticosteroide inhalado de 500 µg o menos y al otro grupo, con una dosis de corticosteroide inhalado de más de 500 µg en el momento de la inclusión. Los resultados demostraron que el tratamiento de mantenimiento y alivio con Kantos Master era significativamente superior a salbutamol en la prolongación del tiempo hasta las primeras reagudizaciones graves y en la reducción de la tasa anual media de las reagudizaciones graves en ambos subgrupos de pacientes. El objetivo principal es una medición clínicamente importante del control del asma a largo plazo y claramente favoreció al tratamiento de mantenimiento y alivio con Kantos frente al tratamiento con Kantos más un agonista β_2 de acción corta. Por lo tanto, el CHMP consideró que se ha demostrado el efecto terapéutico positivo del tratamiento de mantenimiento y alivio con Kantos Master en los pacientes que redujeron la dosis diaria de corticosteroide inhalado y en los pacientes que no realizaron un tratamiento de reducción de la dosis (es decir el subgrupo de pacientes que tomaba hasta 500 µg diarios en el momento de la inclusión y durante el tratamiento).

Además, se realizó otro análisis más del estudio CT07 en pacientes con asma grave, ya que se consideró que, si el tratamiento había sido insuficiente con Kantos Master en el tratamiento de mantenimiento y alivio, se demostraría mejor en esta población que requiere dosis mayores de corticosteroide inhalado para controlar el asma. La gravedad de la enfermedad se basó en la función pulmonar (VEM_1) y en el uso de medicación de rescate en la inclusión al estudio. Tanto en el grupo de mayor gravedad (con un $VEM_1 < 70\%$) como en los de menor gravedad ($VEM_1 \geq 70\%$), Kantos Master, como tratamiento de mantenimiento y alivio, fue significativamente eficaz (cociente de riesgos instantáneos similar de 0,65 y 0,61, respectivamente). Kantos Master como tratamiento de mantenimiento y alivio también fue significativamente eficaz con respecto a la cantidad de medicación de rescate en la inclusión en el estudio (>0 y ≤ 1 , >1 y ≤ 2 , y >2) en los tres grupos (cociente de riesgos instantáneos similar de 0,51, 0,64 y 0,52, respectivamente). Este análisis adicional demostró, una vez más, que Kantos Master como tratamiento de mantenimiento y alivio no se asocia a un tratamiento insuficiente de los pacientes en caso de asma no controlada.

Por consiguiente, el CHMP consideró que la eficacia de Kantos Master en el tratamiento de mantenimiento y alivio no se debía a un posible tratamiento insuficiente del grupo de comparación del estudio CT07 y que la administración de mantenimiento de Kantos Master con una inhalación dos veces al día aportaba un beneficio clínicamente significativo a estos pacientes.

Otros datos de apoyo

Datos bibliográficos

Otros datos bibliográficos han reseñado que la transición de una dosis alta a una moderada de corticosteroide inhalado de mantenimiento no afecta a los resultados del tratamiento de mantenimiento y alivio. Por ejemplo, en el estudio SMILE², la dosis de budesonida (400 µg/día) coincidió con la dosis de corticosteroide inhalado que se administró en el estudio CT07 (500 µg equivalentes de dipropionato de beclometasona no extrafino). Esta equivalencia también ha sido confirmada en un estudio clínico de comparación entre Kantos Master y denominaciones asociadas (Foster 10/6) y Symbicort 200/6 (budesonida/formoterol)³. En el programa de desarrollo del tratamiento de mantenimiento y alivio de Symbicort, se consiguió una mejoría notable en el control del asma cuando parte de la dosis se administró a demanda. Estos resultados fueron independientes

² Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Laloo UG. Efecto de budesonida combinado con formoterol para el tratamiento de alivio de las reagudizaciones del asma: estudio controlado, aleatorizado y con doble ciego. Lancet 2006; 368:744–753.

³ Fabbri L.M. Combinación fija de dipropionato de beclometasona /formoterol extrafino inhalados en el tratamiento del asma: evidencia y perspectivas para el futuro. Expert Opinion Pharmacother. (2008) 9(3).

del tipo de comparador de corticosteroide inhalado/agonista β_2 de acción prolongada fijo (budesonida/formoterol o salmeterol/fluticasona) e independientes de si la dosis de mantenimiento del comparador fue similar o hasta dos veces superior.

El CHMP también tuvo en cuenta la idoneidad de Kantos Master (en cuanto a ingredientes y formulación) para la pauta de tratamiento de mantenimiento y alivio. Se ha demostrado que ambos componentes (dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol) son eficaces en caso de reagudización del asma debido a su efecto antiinflamatorio y broncodilatador, y que este efecto se potencia si se administran combinados. Además, ambos componentes se presentan en formulación extrafina, lo que significa que alcanzan las vías respiratorias más periféricas en las que se produce la mayor parte del proceso inflamatorio durante la reagudización del asma. El hecho de que el tamaño de las partículas de los dos componentes sea similar también consigue una coprecipitación en las mismas zonas del pulmón, lo que favorece la interacción sinérgica. Además, el inicio de la acción broncodilatadora del formoterol es más rápida que la de otros agonistas β_2 de acción prolongada como el salmeterol y, por tanto, es adecuada para el alivio agudo del broncoespasmo.

Conclusión

El CHMP consideró que los datos aportados por el TAC son suficientes para apoyar el uso de Kantos Master y denominaciones asociadas en el tratamiento de mantenimiento y alivio, administrado regularmente como tratamiento de mantenimiento y a demanda en respuesta a los síntomas del asma. El CHMP también tuvo en cuenta los datos bibliográficos que respaldaban el principio del tratamiento de mantenimiento y alivio usando un corticosteroide inhalado y un agonista β_2 de acción prolongada. Dado que Kantos Master contiene formoterol y beclometasona, y a la vista de los resultados del estudio presentado, el Comité consideró que los datos publicados eran aplicables a la pauta empleada.

Motivos para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización

Considerando que

- El Comité consideró el procedimiento de arbitraje conforme al Reglamento (CE) nº 1234/2008, artículo 13, párrafo 2.
- El Comité revisó todos los datos disponibles en apoyo de la seguridad y eficacia de Kantos Master y denominaciones asociadas para el «tratamiento de mantenimiento y alivio, administrado regularmente como tratamiento de mantenimiento y a demanda en respuesta a los síntomas del asma».
- El Comité estima que los datos del estudio fundamental CT07 indicaron que se puede conseguir una reducción significativa en el riesgo de las reagudizaciones graves del asma y un tiempo hasta la reagudización significativamente mayor cuando las dosis de Kantos Master se administran a demanda.
- El Comité observó que no se había realizado una comparación con el tratamiento de referencia, de acuerdo con las directrices de la GINA. Sin embargo, el Comité concedió que no había signos de que los pacientes del grupo de comparación estuvieran tratados insuficientemente, ya que se había demostrado que los pacientes de ambos grupos se beneficiaban de su tratamiento de mantenimiento.
- El Comité también tuvo en cuenta los datos bibliográficos que respaldaban el principio del tratamiento de mantenimiento y alivio usando un corticosteroide inhalado y un agonista β_2 de acción prolongada. Dado que Kantos Master contiene formoterol y beclometasona, y, a la vista de los resultados del estudio, el Comité consideró que los datos publicados eran aplicables a la pauta empleada.
- Tras revisar todos los datos disponibles, el Comité concluyó que la relación riesgo/beneficio de Kantos Master y denominaciones asociadas es positiva para el «tratamiento de mantenimiento y alivio, administrado regularmente como tratamiento de mantenimiento y a demanda en respuesta a los síntomas del asma».

Por lo tanto, el CHMP recomendó conceder la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que se citan en el Anexo I, cuyo resumen de las características del producto, ficha técnica y prospecto válidos en sus versiones definitivas acordadas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación se recogen en el Anexo III.