

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Kantos Master et noms associés

(voir Annexe I)

Informations générales

Kantos Master est une association à dose fixe (ADF) du corticostéroïde inhalé (CSI) dipropionate de bécloéthasone (DPB) et du bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA) fumarate de formotérol (FF), qui est indiquée comme traitement d'entretien normal de l'asthme administré deux fois par jour. Kantos Master a reçu une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne via la procédure de reconnaissance mutuelle (PRM).

Le 20 janvier 2012, le titulaire de l'AMM a soumis une demande de modification de type II relevant de la PRM pour Kantos Master et noms associés (DE/H/0873/001/II/024), pour l'inclusion de «traitement d'entretien et de secours pris comme traitement d'entretien régulier et si nécessaire en réponse aux symptômes de l'asthme».

Les États membres de référence et concernés n'ont pas pu parvenir à un accord sur la modification; le 23 novembre 2012, l'Allemagne a formé une saisine au titre de l'article 13 du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission.

Sur la base des questions posées par la Suède, les points à examiner par le CHMP étaient:

1. Les données de la principale étude pivot qui ont été soumises avec la demande de soutien de la sécurité et de l'efficacité de Kantos Master pour le traitement d'entretien et de secours pris comme traitement d'entretien normal et si nécessaire en réponse aux symptômes de l'asthme n'ont pas démontré que le traitement d'entretien et de secours présentait une efficacité non inférieure à celle de la prise en charge thérapeutique standard, puisque le groupe de contrôle n'avait pas réellement reçu le traitement selon la prise en charge thérapeutique standard.
2. L'extrapolation des données à partir de Symbicort SMART était discutable car la similitude de ces deux produits dans le traitement d'entretien et de secours n'a pas été établie.

La procédure de saisine a été lancée le 13 décembre 2012.

Discussion scientifique

Étude CT07

Afin de démontrer l'efficacité de Kantos Master et noms associés comme traitement d'entretien et si nécessaire en réponse aux symptômes de l'asthme, le titulaire de l'AMM a soumis des données d'une étude clinique pivot de phase III, randomisée, en double aveugle, à double placebo, à deux bras, en groupes parallèles (étude CT07).

Ce type de traitement consistant à utiliser une dose d'entretien d'une association fixe de CSI et de BALA et des doses supplémentaires de la même association en cas d'aggravation des symptômes au lieu d'un bêta₂-agoniste à courte durée d'action (BACA) distinct est appelé «traitement d'entretien et de secours». Celui-ci vise à réduire le taux d'exacerbations de l'asthme par une «intervention précoce», c'est-à-dire en administrant des doses supplémentaires de CSI plus FF en réponse à une augmentation des symptômes [lignes directrices de l'initiative mondiale pour l'asthme (GINA) (Global Initiative for Asthma, GINA) de 2011¹].

L'étude CT07 a comparé l'efficacité de Kantos Master et noms associés administré comme traitement d'entretien et de secours à celle de Kantos Master administré comme traitement d'entretien avec du salbutamol (bêta₂-agoniste à courte durée d'action, BACA) comme traitement

¹ *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, Global Initiative for Asthma (GINA) 2011 (*stratégie mondiale de prise en charge et de prévention de l'asthme du GINA, 2011*). Consultable à l'adresse: <http://www.ginasthma.org/>

de secours chez des patients souffrant d'asthme partiellement contrôlé ou non contrôlé, sur une période de 48 semaines de traitement.

Les résultats de l'étude ont montré que le risque de subir une exacerbation grave de l'asthme était réduit de 36 % (IC: 18 % - 51 %) dans le groupe prenant Kantos Master comme traitement de secours par comparaison au groupe prenant du salbutamol, et la différence entre les groupes était statistiquement significative ($p < 0,001$). Des améliorations significatives ont également été observées dans les variables d'efficacité secondaires [volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS), symptômes d'asthme, jours sans médication, etc.] dans les deux bras du traitement, ce qui a suggéré que le traitement d'entretien CSI-BALA était adapté pour contrôler à la fois la fonction pulmonaire et les symptômes.

Les patients inclus dans cette étude ont été traités avec une dose moyenne de CSI supérieure à l'entrée dans l'étude (entre 700 µg et 1100 µg, exprimée sous forme d'une dose marquée ou d'une dose équivalente de DPB, respectivement) à celle utilisée durant l'étude clinique (la dose de CSI dans le groupe prenant Kantos Master comme traitement de secours et dans le groupe prenant du salbutamol était respectivement d'environ 701,2 µg/jour et 488,8 µg/jour, administrée toujours sous forme d'association CSI-BALA). Bien qu'une réduction de la dose moyenne de CSI ait été observée chez les patients à l'entrée dans l'étude, les résultats ont montré que le VEMS moyen a augmenté dans les deux groupes de patients durant la période initiale et une amélioration a été observée durant la période de traitement de 48 semaines, avec une variation entre la date d'inclusion et la fin de l'étude d'environ 100 ml dans les deux groupes. Le CHMP a noté qu'il n'y avait aucune comparaison avec la prise en charge thérapeutique standard, conformément aux lignes directrices GINA. Toutefois, le CHMP a reconnu qu'il n'existe aucune preuve que les patients dans le groupe de comparaison ont été sous-traités étant donné que les patients des deux groupes ont montré un bénéfice clinique par rapport à leur traitement d'entretien.

La dose quotidienne d'entretien était de 200 µg de béclométhasone en poudre extrafine dans les deux bras de l'étude, ce qui équivaut cliniquement à 500 µg de béclométhasone en poudre non extrafine. Il a également été observé que le groupe de patients utilisant Kantos Master comme traitement de secours a pris en moyenne approximativement 80 µg de plus de DPB par jour, ce qui équivaut à moins d'une inhalation supplémentaire par jour. Cependant, il n'a jamais été démontré qu'une petite augmentation de la dose totale de CSI aurait une incidence sur la fonction pulmonaire ou sur les résultats cliniques.

Le CHMP a donc estimé que les effets positifs de Kantos Master sur les exacerbations n'ont pas été obtenus par une simple augmentation de la dose quotidienne de CSI mais grâce à l'administration en temps voulu d'une faible dose de DPB conjointement au bronchodilatateur, lorsque les symptômes du patient s'aggravaient. Il a été conclu que le principal facteur de l'approche du traitement d'entretien et de secours n'est pas la quantité globale de CSI administrée, mais le moment où la dose est administrée. Le concept de cette «intervention précoce» est clairement évoqué dans les lignes directrices GINA de 2011¹ où il est indiqué que «l'avantage de prévenir les exacerbations semble être la conséquence d'une intervention précoce à un stade très précoce d'une exacerbation menaçante».

Afin de démontrer que les patients sous traitement d'entretien et de secours n'étaient pas sur-traités ou sous-traités et d'appuyer les résultats de l'étude CT07, le titulaire de l'AMM a réalisé une analyse post hoc des données et a fait référence à des données de soutien supplémentaires.

Analyse post hoc des données de l'étude CT07

Une analyse post hoc a été réalisée avec deux sous-groupes de patients afin de démontrer que les deux groupes de patients de l'étude CT07 n'étaient pas sur-traités ou sous-traités. Un groupe de patients a été traité avec une dose d'entrée de CSI inférieure ou égale à 500 µg et un autre groupe a été traité avec une dose d'entrée de CSI supérieure à 500 µg. Les résultats ont démontré que le traitement d'entretien et de secours avec Kantos Master présentait une efficacité sensiblement supérieure à celle du salbutamol pour prolonger le délai avant les premières exacerbations graves et réduire le taux annuel moyen d'exacerbations graves dans les deux sous-groupes de patients. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité est une mesure cliniquement importante du contrôle de l'asthme à long terme; les résultats penchaient clairement en faveur du traitement d'entretien et de secours avec Kantos par rapport au traitement avec Kantos plus BACA. Le CHMP a donc estimé que l'effet thérapeutique positif du traitement d'entretien et de secours avec Kantos Master a été démontré chez les patients qui ont reçu une dose quotidienne réduite de CSI et chez les patients qui ne bénéficiaient d'aucun traitement dégressif (c'est-à-dire le sous-groupe de patients prenant quotidiennement jusqu'à 500 µg à l'entrée du traitement et durant celui-ci).

Une analyse supplémentaire de l'étude CT07 a été réalisée chez des patients atteints d'asthme grave car il a été estimé que, si un traitement d'entretien et de secours avec Kantos Master faisait apparaître un sous-traitement, celui-ci devrait être particulièrement évident dans cette population qui nécessite des doses de CSI plus élevées pour contrôler leur asthme. La gravité de la maladie était basée sur la fonction pulmonaire (VEMS) et l'utilisation d'un médicament de secours à l'entrée dans l'étude. Dans le groupe de patients atteints d'asthme plus grave (défini par VEMS < 70 %) et le groupe de patients atteints d'asthme moins grave (VEMS ≥ 70 %), Kantos Master dans un traitement d'entretien et de secours a présenté une efficacité significative (risques relatifs similaires de 0,65 et 0,61, respectivement). Kantos Master dans un traitement d'entretien et de secours a également présenté une efficacité significative en ce qui concerne le nombre moyen de recours à un médicament de secours à l'entrée dans l'étude (> 0 et ≤ 1, > 1 et ≤ 2, et > 2) dans les trois groupes (risques relatifs similaires de 0,51; 0,64 et 0,52, respectivement). Cette analyse supplémentaire a démontré une nouvelle fois que Kantos Master dans un traitement d'entretien et de secours n'engendre pas de sous-traitement des patients en cas d'asthme non contrôlé.

Le CHMP a donc estimé que l'efficacité de Kantos Master dans un traitement d'entretien et de secours n'est pas due à un sous-traitement potentiel du groupe de comparaison dans l'étude CT07, et que l'administration d'entretien de Kantos Master en une inhalation deux fois par jour présente un bénéfice clinique significatif chez ces patients.

Données de soutien supplémentaires

Données bibliographiques

D'autres éléments de preuves dans la littérature ont suggéré qu'une réduction de la dose d'entretien de CSI d'élevée à modérée n'affecte pas les résultats du traitement d'entretien et de secours. Par exemple, dans l'étude SMILE², la dose de budésonide (400 µg/jour) correspondait à la dose de CSI administrée dans l'étude CT07 (équivalente à 500 µg de DPB en poudre non extrafine). Cette comparabilité a également été confirmée dans une étude clinique comparative entre Kantos Master et noms associés (Foster 10/6) et Symbicort 200/6 (budésonide/formotérol)³. Dans le programme de développement de Symbicort MART, des améliorations notables dans le contrôle de l'asthme ont

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 (Effet du budésonide en association avec du formotérol pour le traitement de secours des exacerbations de l'asthme: étude contrôlée, randomisée, en double aveugle)*. Lancet 2006; 368:744–753.

³ Fabbri L.M. *Inhaled beclomethasone dipropionate /formoterol extra fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives (Association à doses fixes de dipropionate de béclométhasone inhalé/formotérol en poudre extrafine dans le traitement de l'asthme: éléments de preuve et perspectives d'avenir)*. Avis d'expert Pharmacother. (2008) 9(3).

été constatées lorsqu'une partie de la dose était administrée au besoin. Ces résultats étaient indépendants du type de groupe de comparaison fixe CSI/BALA (budésonide/formotérol ou salmétérol/fluticasone), et indépendants du fait que la dose d'entretien du groupe de comparaison était similaire ou jusqu'à deux fois supérieure.

Le CHMP a également pris en compte le caractère approprié de Kantos Master (en ce qui concerne ses composants et sa formulation) pour l'approche d'entretien et de secours. Les deux composants (DPB et FF) se sont avérés efficaces dans le cas d'exacerbations de l'asthme du fait de leurs effets anti-inflammatoires et bronchodilatateurs, et leurs effets sont améliorés s'ils sont administrés en association. Par ailleurs, les deux composants ont été développés sous la forme d'une poudre extrafine, ce qui signifie qu'ils atteignent les voies aériennes périphériques où se produit une grande partie du processus inflammatoire lors d'une exacerbation de l'asthme. La granulométrie similaire des deux composants conduit également à un dépôt mixte dans les mêmes régions des poumons, favorisant une interaction synergique. De plus, le début de l'action du formotérol comme bronchodilatateur est plus rapide que d'autres BALA tels que le salmétérol; il est donc bien adapté au soulagement du bronchospasme lors d'une attaque aiguë.

Conclusion

Le CHMP a estimé que les données fournies par le titulaire de l'AMM sont suffisantes pour appuyer l'utilisation de Kantos Master et noms associés dans le traitement d'entretien et de secours pris comme traitement d'entretien régulier et si nécessaire en réponse aux symptômes de l'asthme. Le CHMP a également pris note des données publiées dans la littérature qui justifient le principe du traitement d'entretien et de secours par l'utilisation d'un CSI et d'un BALA. Compte tenu du fait que Kantos Master contient du formotérol et de la béclo-métasone et des résultats de l'étude présentée, le comité a estimé que les données publiées sont pertinentes pour le traitement appliqué.

Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Considérant ce qui suit:

- Le comité a examiné la procédure de saisine formée au titre de l'article 13, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 1234/2008.
- Le comité a examiné toutes les données disponibles pour appuyer la sécurité et l'efficacité de Kantos Master et noms associés pour le «traitement d'entretien et de secours pris comme traitement d'entretien régulier et si nécessaire en réponse aux symptômes de l'asthme».
- Le comité est d'avis que les données de l'étude pivot CT07 indiquaient une réduction significative du risque d'exacerbations graves de l'asthme et qu'un délai beaucoup plus long avant l'apparition d'une exacerbation peut être obtenu lorsqu'une dose de Kantos Master est administrée au besoin.
- Le comité a noté qu'il n'y avait aucune comparaison avec la prise en charge thérapeutique standard, conformément aux lignes directrices GINA. Cependant, le comité a reconnu qu'il n'existe aucune preuve que les patients dans le groupe de comparaison avaient été sous-dosés, puisque les patients des deux groupes ont montré un bénéfice clinique par rapport à leur traitement d'entretien.
- Le comité a pris note des données publiées dans la littérature qui justifient le principe du traitement d'entretien et de secours par l'utilisation d'un CSI et d'un BALA. Compte tenu du fait que Kantos Master contient du formotérol et de la béclométhasone, et d'après les résultats de l'étude, le comité a considéré les données publiées comme étant pertinentes pour le traitement appliqué.
- Le comité a conclu, au vu des données disponibles, que le rapport bénéfice/risque de Kantos Master et noms associés pour le «traitement d'entretien et de secours pris comme traitement d'entretien régulier et si nécessaire en réponse aux symptômes de l'asthme» est positif.

Par conséquent, le CHMP a recommandé l'octroi de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments indiqués dans l'annexe I, pour lesquels le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides restent identiques aux versions finales adoptées durant la procédure du groupe de coordination, tel qu'indiqué à l'annexe III.