

## **Allegato II**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

## Conclusioni scientifiche

### Riassunto generale della valutazione scientifica su Kantos Master e denominazioni associate (vedere Allegato I)

#### Premessa

Kantos Master è un'associazione a dose fissa (FDC) del corticosteroide per via inalatoria (ICS) beclometasone dipropionato (BDP) con il beta<sub>2</sub>-agonista a lunga durata d'azione (LABA) formoterolo fumarato (FF) ed è indicato come trattamento abituale di mantenimento dell'asma, somministrato due volte al giorno. Kantos Master ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione europea attraverso una procedura di mutuo riconoscimento.

Il 20 gennaio 2012, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una variazione di tipo II attraverso la procedura di mutuo riconoscimento per Kantos Master e denominazioni associate (DE/H/0873/001/II/024), per richiedere l'inclusione di "Terapia di mantenimento e al bisogno assunta come trattamento abituale di mantenimento e quando necessario in risposta ai sintomi dell'asma".

Poiché gli Stati membri di riferimento e quelli interessati non sono riusciti a trovare un accordo per quanto riguarda la variazione, il 23 novembre 2012 la Germania ha richiesto un deferimento ai sensi dell'articolo 13 del regolamento CE n. 1234/2008 della Commissione.

Basandosi sulle questioni sollevate dalla Svezia, il CHMP ha dovuto prendere in considerazione quanto segue:

1. I dati del principale studio cardine presentati insieme alla richiesta di autorizzazione a supporto della sicurezza e dell'efficacia di Kantos Master come terapia di mantenimento e al bisogno, assunta come trattamento abituale di mantenimento e quando necessario in risposta ai sintomi dell'asma, non hanno dimostrato che il trattamento MART fosse non inferiore al trattamento standard, in quanto il gruppo di controllo non ha in realtà ricevuto un trattamento standard.
2. L'estrapolazione dei dati da Symbicort SMART era discutibile in quanto la somiglianza tra questi due prodotti nel regime MART non è stata stabilita.

La procedura di deferimento è stata avviata il 13 dicembre 2012.

#### *Discussione scientifica*

##### Studio CT07

Per dimostrare l'efficacia di Kantos Master e denominazioni associate come trattamento di mantenimento e al bisogno in risposta ai sintomi dell'asma, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato i dati di uno studio clinico cardine di fase III, randomizzato, in doppio cieco, a doppia simulazione, a due bracci e a gruppi paralleli (studio CT07).

Questo approccio terapeutico, che prevede l'uso di una dose di mantenimento di un'associazione fissa di ICS e LABA e di dosi aggiuntive della stessa associazione in caso di aggravamento dei sintomi, al posto di un beta<sub>2</sub>-agonista a breve durata d'azione (SABA) distinto, è chiamato "Terapia di mantenimento e al bisogno" (MART). Lo scopo dell'approccio MART è quello di ridurre il tasso di esacerbazioni dell'asma mediante "intervento precoce", cioè somministrando dosi aggiuntive di ICS più FF in risposta a un aumento dei sintomi (linee guida GINA 2011<sup>1</sup>).

Lo studio CT07 ha confrontato l'efficacia di Kantos Master e denominazioni associate somministrati come terapia di mantenimento e al bisogno e di Kantos Master somministrato come terapia di

---

<sup>1</sup> *Strategia globale per la gestione e la prevenzione dell'asma*, Iniziativa globale per l'asma (GINA) 2011. Disponibile su: <http://www.ginasthma.org/>

mantenimento con salbutamolo (beta<sub>2</sub>-agonista a breve durata d'azione – SABA) come terapia al bisogno in pazienti asmatici parzialmente controllati o non controllati, per un periodo di 48 settimane.

I risultati dello studio hanno mostrato che il rischio di un'esacerbazione grave dell'asma era ridotto del 36% (IC: 18% - 51%) nel gruppo che assumeva Kantos Master come terapia al bisogno rispetto al gruppo che assumeva salbutamolo e che la differenza tra i gruppi era statisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Miglioramenti significativi sono anche stati osservati per quanto riguarda le variabili secondarie di efficacia (volume espiratorio forzato nel 1° secondo (FEV<sub>1</sub>), sintomi dell'asma, giorni senza assunzione di medicinali, ecc.) in entrambi i bracci di trattamento. Ciò ha suggerito che la terapia di mantenimento con ICS-LABA fosse adeguata a controllare sia la funzione polmonare che i sintomi.

I pazienti arruolati in questo studio erano trattati con una dose media di ICS superiore all'inizio dello studio (compresa tra 700 µg e 1100 µg, espressi rispettivamente come dose autorizzata o equivalente a BDP), che durante lo studio (la dose di ICS nel gruppo che assumeva Kantos Master come terapia al bisogno e nel gruppo che assumeva salbutamolo era rispettivamente di 701,2 µg/giorno e di 488,8 µg/giorno, sempre nel quadro di un'associazione ICS-LABA). Sebbene nei pazienti all'inizio dello studio sia stata osservata una riduzione della dose media di ICS, i risultati hanno dimostrato che il FEV<sub>1</sub> medio migliorava in entrambi i gruppi di pazienti durante il periodo di run-in e un ulteriore miglioramento era osservato durante il periodo di trattamento di 48 settimane, con una variazione dal basale al termine dello studio di circa 100 ml in entrambi i gruppi. Il CHMP ha osservato che non vi erano confronti con la terapia standard, secondo le linee guida GINA. Il CHMP ha tuttavia concordato che non vi erano prove che i pazienti nel gruppo di confronto fossero sottotrattati in quanto i pazienti di entrambi i gruppi avevano mostrato un beneficio clinico dal trattamento di mantenimento.

La dose giornaliera di mantenimento in entrambi i bracci dello studio era di 200 µg di beclometasone extrafine, clinicamente equivalenti a 500 µg di beclometasone non extrafine. È stato anche osservato che il gruppo di pazienti trattati con Kantos Master come terapia al bisogno assumeva in media 80 µg circa di BDP in più al giorno, equivalenti a meno di un'inalazione aggiuntiva al giorno. Non è però mai stato dimostrato che un piccolo aumento della dose totale di ICS avrebbe un impatto sulla funzione polmonare o sugli esiti clinici.

Il CHMP ha quindi ritenuto che l'effetto positivo di Kantos Master sulle esacerbazioni non venisse raggiunto attraverso un semplice aumento della dose giornaliera di ICS ma con l'erogazione tempestiva di una piccola dose di BDP insieme al broncodilatatore, quando i sintomi del paziente peggioravano. Il CHMP ha concluso che il fattore principale dell'approccio MART non è la quantità globale di ICS somministrato, ma il momento in cui avviene tale somministrazione. Il concetto di questo "intervento precoce" è chiaramente riconosciuto nelle linee guida GINA<sup>1</sup>, dove si afferma che "Il beneficio in termini di prevenzione delle esacerbazioni sembra essere la conseguenza di un intervento precoce nella fase iniziale di un'esacerbazione imminente".

Per dimostrare ulteriormente che i pazienti nel braccio trattato con MART non erano sovratrattati o sottotrattati e per supportare i risultati dello studio CT07, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha condotto un'analisi post-hoc dei dati e ha fatto riferimento a dati aggiuntivi di supporto.

#### Analisi post-hoc dei dati dello studio CT07

È stata condotta un'analisi post-hoc sui due sottogruppi di pazienti per dimostrare che entrambi i gruppi di pazienti dello studio CT07 non erano né sovratrattati né sottotrattati. Un braccio è stato trattato con una dose di ICS di ingresso pari o inferiore a 500 µg mentre l'altro braccio ha ricevuto una dose di ICS di ingresso superiore a 500 µg. I risultati hanno dimostrato che la terapia MART con

Kantos Master era significativamente superiore al salbutamolo nel prolungare il tempo alle prime esacerbazioni gravi e nel ridurre il tasso annuale medio di esacerbazioni gravi in entrambi i sottogruppi di pazienti. L'endpoint primario è una misura clinicamente importante del controllo a lungo termine dell'asma ed era chiaramente a favore della terapia MART con Kantos rispetto a Kantos più trattamento con SABA. Il CHMP ha quindi ritenuto che l'effetto terapeutico positivo della MART con Kantos Master sia stato dimostrato in pazienti che avevano avuto una riduzione della dose giornaliera di ICS e nei pazienti che non avevano avuto alcuna riduzione del trattamento (cioè, il sottogruppo di pazienti che assumevano meno di 500 µg il giorno all'ingresso e durante il trattamento).

È stata condotta un'ulteriore analisi aggiuntiva dello studio CT07 in pazienti affetti da asma grave in quanto è stato ritenuto che se si verificasse un sottotrattamento con Kantos Master nella MART, esso dovrebbe essere più evidente in questa popolazione, che richiede dosi di ICS più elevate per controllare l'asma. La gravità della malattia è stata valutata in base alla funzione polmonare (FEV<sub>1</sub>) e all'uso di farmaci d'emergenza all'ingresso nello studio. Nei gruppi più gravi (definiti da un FEV<sub>1</sub> <70%) e meno gravi (FEV<sub>1</sub> ≥70%), Kantos Master in MART era significativamente efficace (rapporto di rischio simile, rispettivamente di 0,65 e 0,61). Kantos Master in MART era anche significativamente efficace per quanto riguarda il numero medio di farmaci d'emergenza all'ingresso nello studio (>0 e ≤1, >1 e ≤2, e >2) nei tre gruppi (rapporto di rischio simile, rispettivamente di 0,51, 0,64 e 0,52). L'analisi aggiuntiva ha ulteriormente dimostrato che Kantos Master in MART non è associato a un sottotrattamento dei pazienti in caso di asma non controllata.

Il CHMP ha quindi ritenuto che l'efficacia di Kantos Master in MART non fosse dovuta a un potenziale sottotrattamento del braccio di confronto nello studio CT07 e che la somministrazione di mantenimento di Kantos Master con un'inalazione due volte al giorno abbia apportato un beneficio clinicamente significativo a questi pazienti.

#### Dati aggiuntivi a supporto

##### *Dati della letteratura*

Ulteriori prove in letteratura hanno suggerito che la riduzione da elevata a moderata della dose di mantenimento di ICS non influenzi l'esito del trattamento MART. Ad esempio, nello studio SMILE<sup>2</sup>, la dose di budesonide (400 µg/giorno) era in linea con la dose di ICS somministrata nello studio CT07 (equivalente a 500 µg di BDP non extrafine). La confrontabilità è stata confermata anche in uno studio clinico comparativo tra Kantos Master e denominazioni associate (Foster 10/6) e Symbicort 200/6 (budesonide/formoterolo)<sup>3</sup>. Nel programma di sviluppo di Symbicort MART, sono stati ottenuti miglioramenti marcati del controllo dell'asma quando parte della dose era somministrata al bisogno. I risultati erano indipendenti dal tipo di associazione fissa di confronto ICS/LABA (budesonide/formoterolo o salmeterolo/fluticasone) e dal fatto che la dose di mantenimento del confronto fosse simile o fino a due volte superiore.

Il CHMP ha anche preso in considerazione l'idoneità di Kantos Master (in termini di componenti e formulazione) all'approccio MART. Entrambi i componenti (BDF e FF) si sono dimostrati efficaci in caso di esacerbazione dell'asma grazie ai loro effetti antinfiammatori e broncodilatatori e i loro effetti sono aumentati se somministrati in associazione. Inoltre, entrambi i componenti sono stati sviluppati come formulazioni extrafini, il che significa che raggiungono le zone più periferiche delle vie aeree dove ha luogo la maggior parte del processo infiammatorio durante le esacerbazioni dell'asma. La dimensione simile delle particelle dei due componenti determina anche la deposizione

---

<sup>2</sup> Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Laloo UG. Effetto di budesonide associato a formoterolo come terapia al bisogno nelle esacerbazioni dell'asma: uno studio controllato, randomizzato, in doppio cieco. *Lancet* 2006; 368: 744–753.

<sup>3</sup> Fabbri L.M. Associazione fissa di beclometasone dipropionato/formoterolo extra fine per inalazione nel trattamento dell'asma: evidenze e prospettive future. *Expert Opinion Pharmacother.* (2008) 9(3).

congiunta nelle stesse zone del polmone, favorendo un'interazione sinergica. L'esordio d'azione del formoterolo come broncodilatatore è inoltre più rapido di altri LABA come il salmeterolo ed è quindi adatto al sollievo acuto del broncospasmo.

### Conclusioni

Il CHMP ha ritenuto che i dati forniti dal titolare dell'autorizzazione in commercio siano sufficienti per supportare l'uso di Kantos Master e denominazioni associate nella terapia di mantenimento e al bisogno (MART), assunta come trattamento abituale di mantenimento e quando necessario in risposta ai sintomi dell'asma. Il CHMP ha anche preso nota dei dati della letteratura, in cui il principio del MART è comprovato con l'uso di un ICS e un LABA. Poiché Kantos Master contiene formoterolo e beclometasone e alla luce dei risultati dello studio presentato, il Comitato ha ritenuto che i dati pubblicati fossero pertinenti al regime applicato.

## **Motivi della variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Considerato che

- il Comitato ha preso in considerazione il deferimento ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 2 del regolamento n. 1234/2008;
- il Comitato ha riesaminato tutti i dati disponibili a supporto della sicurezza e dell'efficacia di Kantos Master e denominazioni associate per la "terapia di mantenimento e al bisogno, assunta come trattamento abituale di mantenimento e quando necessario in risposta ai sintomi dell'asma";
- il Comitato ritiene che i dati dello studio cardine CT07 indichino che si possa ottenere una riduzione significativa del rischio di esacerbazioni gravi dell'asma e un tempo significativamente più lungo all'esacerbazione quando viene somministrata una dose di Kantos Master;
- il Comitato ha osservato che non vi erano confronti con la terapia standard, secondo le linee guida GINA; il Comitato ha tuttavia concordato che non vi erano prove che i pazienti del gruppo di confronto fossero sottotrattati in quanto i pazienti di entrambi i gruppi avevano mostrato un beneficio clinico dal trattamento di mantenimento;
- il Comitato ha preso nota dei dati della letteratura, in cui il principio del MART è comprovato con l'uso di un ICS e un LABA; poiché Kantos Master contiene formoterolo e beclometasone e alla luce dei risultati dello studio, il Comitato ha ritenuto che i dati pubblicati fossero pertinenti al regime applicato;
- il Comitato ha concluso che, alla luce dei dati disponibili, il rapporto rischi/benefici di Kantos Master e denominazioni associate per la "terapia di mantenimento e al bisogno, assunta come trattamento abituale di mantenimento e quando necessario in risposta ai sintomi dell'asma" sia positivo.

Il CHMP ha quindi raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali a cui si fa riferimento nell'Allegato I, per i quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo restano come nelle versioni finali ottenute durante la procedura del Gruppo di coordinazione come menzionato nell'Allegato III.