

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Kantos Master en verwante namen (zie bijlage I)

Achtergrond

Kantos Master is een vaste-dosiscombinatie van het inhalatiecorticosteroïd (ICS) beclometasondipropionaat (BDP) en de langwerkende bèta₂-agonist (LABA) formoterolfumaraat (FF) en is geïndiceerd als regelmatige onderhoudsbehandeling van astma met tweemaal daagse toediening. Kantos Master is geregistreerd in de Europese Unie via de procedure van wederzijdse erkenning.

Op 20 januari 2012 diende de houder van de handelsvergunning via de procedure van wederzijdse erkenning een type II-wijziging in voor Kantos Master en verwante namen (DE/H/0873/001/II/024), waarbij werd verzocht om opname van de toelichting "Onderhouds- en verlichtingstherapie voor gebruik als regelmatige onderhoudsbehandeling en naar behoefte in reactie op astmasymptomen".

Aangezien de rapporterende lidstaat en de betrokken lidstaten geen overeenstemming wisten te bereiken over de wijziging, zette Duitsland op 23 november 2012 een verwijzingsprocedure krachtens artikel 31 van Verordening EG nr. 1234/2008 in gang.

Op grond van de door Zweden gestelde vragen waren de door het CHMP in aanmerking te nemen punten:

1. Uit de gegevens van het centrale hoofdonderzoek die met de aanvraag werden ingediend ter ondersteuning van de veiligheid en werkzaamheid van Kantos Master voor de onderhouds- en verlichtingstherapie voor gebruik als regelmatige onderhoudsbehandeling en naar behoefte in reactie op astmasymptomen is niet gebleken dat MART-behandeling niet inferieur was aan standaardbehandeling, aangezien de controlegroep feitelijk niet werd behandeld volgens de zorgstandaard.
2. Er werden vraagtekens gezet bij de extrapolatie van de gegevens van Symbicort SMART, aangezien de overeenkomst van deze twee geneesmiddelen bij de MART-behandeling niet is vastgesteld.

De verwijzingsprocedure werd op 13 december 2012 in gang gezet.

Wetenschappelijke discussie

Onderzoek CT07

Om de werkzaamheid van Kantos Master en verwante namen als onderhoudsbehandeling en naar behoefte in reactie op astmasymptomen aan te tonen, diende de houder van de handelsvergunning gegevens in van een centraal, klinisch, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy fase III-onderzoek met twee armen en parallelle groepen (onderzoek CT07).

Dit type behandeling, waarbij gebruik wordt gemaakt van een onderhoudsdosis van een vaste combinatie van ICS en LABA en extra doses van dezelfde combinatie in geval van verergering van de symptomen in plaats van een afzonderlijke, kort werkende bèta₂-agonist (SABA), wordt "maintenance and reliever therapy" (onderhouds- en verlichtingstherapie, MART) genoemd. Het doel van MART is het aantal astma-exacerbaties te verminderen door "vroegtijdige interventie", d.w.z. door extra doses ICS plus FF te geven in reactie op een toename van symptomen (2011 GINA-richtlijnen¹).

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

In het onderzoek CT07 werd de werkzaamheid van Kantos Master en verwante namen bij gebruik als onderhouds- en verlichtingstherapie en Kantos Master bij gebruik als onderhoudstherapie met salbutamol (kortwerkende bèta₂-agonist SABA) vergeleken als verlichtingstherapie bij astma die gedeeltelijk of niet onder controle was gebracht gedurende een behandeling van 48 weken.

Uit de resultaten van het onderzoek is gebleken dat het risico op het optreden van ernstige astma-exacerbatie werd verlaagd met 36% (CI: 18% - 51%) in de groep die Kantos Master gebruikte als verlichtingsmiddel vergeleken met de groep die salbutamol gebruikte, met een statisch significant verschil ($p < 0,001$) tussen de groepen. Er werden ook significante verbeteringen waargenomen in de secundaire werkzaamheidsvariabelen (geforceerd expiratoir volume in de eerste seconde (FEV₁), astmasymptomen, geneesmiddelvrije dagen, enz.) in beide behandelarmen. Dit wees erop dat de ICS-LABA-onderhoudstherapie adequaat was voor het onder controle brengen van zowel de longfunctie als de symptomen.

De aan dit onderzoek deelnemende patiënten werden bij opname in het onderzoek met een hogere gemiddelde dosis ICS behandeld (tussen 700 µg en 1100 µg, uitgedrukt als respectievelijk geregistreerde of BDP-equivalente dosis) dan tijdens het klinische onderzoek (de dosis ICS in de groep die Kantos Master gebruikte als verlichtingsmiddel en in de groep die salbutamol gebruikte bedroeg respectievelijk ongeveer 701,2 µg/dag en 488,8 µg/dag, steeds deel uitmakend van een ICS-LABA-combinatie). Hoewel bij patiënten bij opname in het onderzoek een verlaging van de gemiddelde ICS-dosis werd waargenomen, lieten de resultaten een verbetering zien van de gemiddelde FEV₁ bij beide groepen patiënten tijdens de inlooperperiode. Verdere verbetering werd waargenomen tijdens de behandelperiode van 48 weken, met een verandering ten opzichte van baseline tot het einde van het onderzoek van ongeveer 100 ml in beide groepen. Het CHMP merkte op dat niet werd vergeleken met de zorgstandaard, overeenkomstig de GINA-richtlijn. Het CHMP besloot echter dat er geen aanwijzingen waren dat de patiënten in de vergelijkende groep werden onderbehandeld aangezien patiënten in beide groepen klinisch voordeel van hun onderhoudsbehandeling hadden vertoond.

De dagelijkse onderhoudsdosis in beide armen van het onderzoek bedroeg 200 µg beclometason extra fijn, wat klinisch equivalent is aan 500 µg beclometason niet-extra fijn. Er werd ook waargenomen dat de groep patiënten die Kantos Master gebruikte als verlichtingsmiddel gemiddeld ongeveer 80 µg meer BDP per dag gebruikte, wat equivalent is aan minder dan een extra inhalatie per dag. Er is echter nooit aangetoond dat een kleine verhoging van de totale ICS-dosis van invloed zou zijn op de longfunctie of op de klinische uitkomsten.

Het CHMP was daarom van mening dat het positieve effect van Kantos Master op exacerbaties niet teweeg werd gebracht door een eenvoudige verhoging van de dagelijkse ICS-dosis, maar door de tijdige toediening van een kleine dosis BDP samen met de bronchodilatator bij verergering van de symptomen van de patiënt. Geconcludeerd werd dat de belangrijkste factor van behandeling op basis van MART niet de totale toegediende hoeveelheid ICS is, maar wanneer de dosis wordt toegediend. Het concept van deze "vroegtijdige interventie" wordt duidelijk aanbevolen in de GINA-richtlijnen van 2011¹, waarin staat vermeld: "Het voordeel van de preventie van exacerbaties lijkt het gevolg te zijn van vroegtijdige interventie in een zeer vroeg stadium van een dreigende exacerbatie".

Om nader aan te tonen dat de patiënten in de MART-behandelarm niet werden overbehandeld of onderbehandeld en ter ondersteuning van de resultaten van het onderzoek CT07 voerde de houder van de handelsvergunning een post-hocgegevensanalyse uit en verwees hij naar aanvullende ondersteunende gegevens.

Post-hocanalyse van gegevens van onderzoek CT07

Er werd een post-hocanalyse uitgevoerd met twee subgroepen patiënten om aan te tonen dat beide groepen patiënten in het onderzoek CT07 niet werden overbehandeld of onderbehandeld. Een

patiëntenarm werd behandeld met een ICS-aanvangsdosis van 500 µg of minder en een andere arm had een ICS-aanvangsdosis van meer dan 500 µg. Uit de resultaten bleek dat MART met Kantos Master significant superieur was ten opzichte van salbutamol wat betreft het verlengen van de tijd tot de eerste ernstige exacerbaties en het verminderen van het gemiddelde jaarlijkse aantal ernstige exacerbaties in beide subgroepen van patiënten. Het primaire eindpunt is een klinisch belangrijke maat voor de langetermijncontrole van astma en was duidelijk gunstiger voor Kantos MART vergeleken met Kantos plus behandeling met SABA. Het CHMP was daarom van oordeel dat het positieve therapeutische effect van MART met Kantos Master aangetoond is bij patiënten bij wie de dagelijkse ICS-dosis een keer was verlaagd en bij patiënten die geen step-downbehandeling hadden gekregen (d.w.z. de subgroep van patiënten die dagelijks bij aanvang en tijdens de behandeling maximaal 500 µg innamen).

Een verdere aanvullende analyse van het onderzoek CT07 is uitgevoerd bij patiënten met ernstig astma, aangezien werd geoordeeld dat eventuele onderbehandeling met Kantos Master als MART het duidelijkste naar voren zou komen in deze populatie, waarin de patiënten hogere ICS-doses nodig hebben om hun astma onder controle te houden. De ernst van de ziekte was gebaseerd op de longfunctie (FEV₁) en het gebruik van noodmedicatie bij aanvang van het onderzoek. Kantos Master als MART was zowel in ernstigere (gedefinieerd door FEV₁ < 70%) en minder ernstige groepen (FEV₁ ≥ 70%) significant werkzaam (vergelijkbare risicoratio van respectievelijk 0,65 en 0,61). Kantos Master als MART was ook significant werkzaam wat betreft het gemiddelde aantal innamen van noodmedicatie bij aanvang van het onderzoek (>0 en ≤1, >1 en ≤2 en >2) in de drie groepen (vergelijkbare risicoratio van respectievelijk 0,51, 0,64 en 0,52). Deze aanvullende analyse toonde daarnaast aan dat Kantos Master als MART niet gepaard gaat met onderbehandeling van patiënten in geval van niet onder controle gebracht astma.

Het CHMP was daarom van oordeel dat de werkzaamheid van Kantos Master als MART niet toe te schrijven was aan een mogelijke onderbehandeling van de vergelijkende arm in het onderzoek CT07 en dat de onderhoudstoediening van Kantos Master bij tweemaal daags een inhalatie een klinisch significant voordeel had bij deze patiënten.

Aanvullende ondersteunende gegevens

Gegevens uit de literatuur

Aanvullende aanwijzingen in de literatuur hebben erop gewezen dat dosisverlaging van een hoge naar een matige onderhoudsdosis ICS niet van invloed is op de uitkomsten van de MART-behandeling. Zo was in het SMILE-onderzoek² de dosis budesonide (400 µg/dag) in overeenstemming met de in het onderzoek CT07 toegediende ICS-dosis (500 µg BDP niet-extra fijn equivalent). Deze overeenkomst is ook bevestigd in een vergelijkend klinisch onderzoek tussen Kantos Master en verwante namen (Foster 10/6) en Symbicort 200/6 (budesonide/formoterol).³ In het Symbicort-ontwikkelingsprogramma op basis van MART traden aanzienlijke verbeteringen op in de astmacontrole wanneer de dosis deels werd gegeven op basis van behoefte. Deze resultaten waren onafhankelijk van het type vaste ICS/LABA-vergelijkingsmiddel (budesonide/formoterol of salmeterol/fluticason) en onafhankelijk van het feit of de onderhoudsdosis van het vergelijkingsmiddel hetzelfde of maximaal tweemaal hoger was.

Het CHMP nam ook de geschiktheid van Kantos Master (wat betreft de bestanddelen en de formulering ervan) voor de MART-benadering in overweging. Beide bestanddelen (BDP en FF) zijn werkzaam gebleken in het geval van astma-exacerbatie vanwege de ontstekingsremmende en bronchusverwijdende werking ervan, die wordt versterkt als ze gecombineerd worden toegediend.

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).

Verder zijn beide bestanddelen ontwikkeld als een extra fijne formulering, wat betekent dat zij in de meest perifere luchtwegen terechtkomen, waar het ontstekingsproces tijdens astma-exacerbaties grotendeels plaatsvindt. De vergelijkbare deeltjesgrootte van de twee bestanddelen leidt er ook toe dat beide worden afgezet in dezelfde gebieden van de long, wat een synergistische interactie bevordert. Bovendien heeft formoterol als bronchodilatator een snellere inwerkingtreding vergeleken met andere LABA's zoals salmeterol en is het daarom goed geschikt voor de acute verlichting van bronchospasme.

Conclusie

Het CHMP was van oordeel dat de door de houder van de handelsvergunning verstrekte gegevens voldoende zijn om het gebruik van Kantos Master en verwante namen bij de onderhouds- en verlichtingstherapie (MART) te ondersteunen voor gebruik als regelmatige onderhoudsbehandeling en naar behoefte in reactie op astmasymptomen. Het CHMP nam ook nota van literatuurgegevens, waarin het principe van MART wordt onderbouwd met het gebruik van een ICS en LABA. Aangezien Kantos Master formoterol en beclometason bevat en in het licht van de resultaten van het ingediende onderzoek achtte het Comité de gepubliceerde gegevens relevant voor de toegepaste therapie.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende dat,

- het Comité de verwijzing krachtens artikel 31, lid 2, van Verordening nr. 1234/2008 heeft beoordeeld;
- het Comité alle beschikbare gegevens ter ondersteuning van de veiligheid en werkzaamheid van Kantos Master en verwante namen voor "onderhouds- en verlichtingstherapie voor gebruik als regelmatige onderhoudsbehandeling en naar behoefte in reactie op astmasymptomen" heeft beoordeeld;
- het Comité van oordeel is dat de gegevens van het centrale onderzoek CT07 wezen op een significante verlaging van het risico op ernstige exacerbaties van astma en dat een significant langere tijd tot exacerbatie kan worden behaald wanneer Kantos Master naar behoefte wordt toegediend;
- het Comité opmerkte dat niet werd vergeleken met de zorgstandaard, overeenkomstig de GINA-richtlijn; het Comité echter besloot dat er geen aanwijzingen waren dat de patiënten in de vergelijkende groep werden onderbehandeld aangezien patiënten in beide groepen klinisch voordeel van hun onderhoudsbehandeling hadden vertoond;
- het Comité nota nam van literatuurgegevens, waarin het principe van MART wordt onderbouwd met het gebruik van een ICS en LABA; en aangezien Kantos Master formoterol en beclometason bevat en in het licht van de resultaten van het onderzoek het Comité de gepubliceerde gegevens relevant achtte voor de toegepaste therapie;
- het Comité concludeerde, in het licht van alle beschikbare gegevens, dat de baten-risicoverhouding van Kantos Master en verwante namen voor "onderhouds- en verlichtingstherapie voor gebruik als regelmatige onderhoudsbehandeling en naar behoefte in reactie op astmasymptomen" positief is;

heeft het CHMP daarom aanbevolen de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen voor de geneesmiddelen vermeld in bijlage I goed te keuren waarvoor de geldige samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter blijven zoals de laatste versies die overeengekomen zijn tijdens de procedure van de Coördinatiegroep zoals vermeld in bijlage III.