

## **Anexa II**

### **Concluzii științifice și motive pentru variația termenilor autorizațiilor de punere pe piață**

## Concluzii științifice

### Rezumat general al evaluării științifice a Kantos Master și denumirile asociate (vezi Anexa I)

#### Informații generale

Kantos Master este o combinație în doză fixă (CDF) între corticosteroidul inhalator (CSI) dipropionat de beclometazonă (DPB) și beta<sub>2</sub>-agonistul cu acțiune de lungă durată (BADLA) fumarat de formoterol (FF), care este indicat ca tratament regulat de întreținere pentru astm și care se administrează de două ori pe zi. S-a acordat o autorizație de punere pe piață pentru Kantos Master în Uniunea Europeană prin procedura de recunoaștere reciprocă (PRR).

La 20 ianuarie 2012, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) a prezentat o variație de tip II prin PRR pentru Kantos Master și denumirile asociate (DE/H/0873/001/II/024), pentru a solicita includerea textului „Terapie de întreținere și desconggestionare a căilor respiratorii administrată ca tratament regulat de întreținere și ori de câte ori este necesar ca răspuns la simptomele astmului”.

Întrucât statele membre de referință și cele interesate nu au reușit să ajungă la un acord privind variația, la 23 noiembrie 2012 Germania a înaintat o sesizare în temeiul articolului 13 din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei.

Pe baza întrebărilor formulate de Suedia, punctele care urmau să fie avute în vedere de CHMP au fost:

1. Datele din studiul pivot principal care au fost prezentate împreună cu cererea de autorizație de punere pe piață pentru a susține siguranța și eficacitatea medicamentului Kantos Master pentru terapia de întreținere și desconggestionare a căilor respiratorii, administrată ca tratament regulat de întreținere și ori de câte ori este necesar ca răspuns la simptomele astmului, nu au demonstrat că regimul de tratament de întreținere și desconggestionare a căilor respiratorii (MART) nu era inferior față de tratamentul standard de îngrijire, pentru că, de fapt, grupul de control nu a primit tratamentul conform standardului de îngrijire.
2. Extrapolarea datelor din Symbicort SMART a fost discutabilă, întrucât nu au fost stabilite similitudinile dintre aceste două produse în regimul MART.

Procedura de sesizare a fost inițiată la 13 decembrie 2012.

#### Dezbatere științifică

##### Studiul CT07

Pentru a demonstra eficacitatea medicamentului Kantos Master și denumirile asociate ca tratament de întreținere și administrat ori de câte ori este necesar ca răspuns la simptomele astmului, DAPP a prezentat date dintr-un studiu clinic pivot de fază III, randomizat, dublu-orb, cu dublă mascare a formei farmaceutice, cu grup paralel, cu două brațe de studiu (Studiul CT07).

Această abordare terapeutică de a utiliza o combinație în doză fixă de întreținere între CSI și BADLA și a administra doze suplimentare din aceeași combinație în cazul agravării simptomelor în loc de administrarea unui beta<sub>2</sub>-agonist cu acțiune de scurtă durată (BADSA) se numește „Terapie de întreținere și desconggestionare a căilor respiratorii” (MART). Scopul abordării MART este reducerea ratei de exacerbări ale astmului prin „intervenția timpurie”, adică prin administrarea de doze suplimentare de CSI plus FF ca răspuns la accentuarea simptomelor (Ghidul GINA<sup>1</sup>).

---

<sup>1</sup> *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Strategia globală de gestionare și prevenire a astmului)*, Global Initiative for Asthma (Inițiativa Globală pentru Astm) (GINA) 2011. Disponibil pe site-ul: <http://www.ginasthma.org/>

Studiul CT07 a comparat eficacitatea Kantos Master și denumirile asociate, administrat atât în terapia de întreținere, cât și de descongestionare a căilor respiratorii, cu eficacitatea Kantos Master administrat ca terapie de întreținere cu salbutamol (beta<sub>2</sub>-agonist cu acțiune de scurtă durată – BADSA) ca terapie de descongestionare la pacienții cu astm controlat parțial sau necontrolat, pe o durată a tratamentului de 48 de săptămâni.

Rezultatele studiului au arătat că riscul de incidență a unei exacerbări severe a astmului s-a redus cu 36% (IÎ: 18% - 51%) la grupul care a luat Kantos Master ca descongestionant, în comparație cu grupul care a luat salbutamol, iar diferența dintre grupuri a fost semnificativă statistic ( $p < 0,001$ ). De asemenea, la ambele brațe de tratament s-au observat ameliorări semnificative ale variabilelor secundare de eficacitate (volumul expirator forțat în prima secundă (FEV<sub>1</sub>), simptomele astmului, zile fără administrarea de medicație etc.). Aceasta sugerează că terapia de întreținere CSI-BADLA a fost adecvată atât în controlarea funcției pulmonare, cât și a simptomelor.

Pacienții înrolați în acest studiu erau tratați cu o doză medie de CSI mai mare la intrarea în studiu (între 700 μg și 1 100 μg, doză exprimată prin doză declarată sau, respectiv, echivalentă de DPB) față de doza administrată în timpul studiului clinic (doza de CSI la grupul care a luat Kantos Master ca descongestionant și la grupul care a luat salbutamol a fost de circa 701,2 μg/zi, respectiv de 488,8 μg/zi, administrată întotdeauna în cadrul combinației CSI-BADLA). Deși s-a observat o reducere a dozei medii de CSI la pacienți în momentul intrării în studiu, rezultatele au indicat că FEV<sub>1</sub> s-a ameliorat la ambele grupuri de pacienți în perioada de run-in și au fost observate ameliorări ulterioare pe parcursul perioadei de tratament de 48 de săptămâni, cu o modificare de circa 100 ml de la intrarea în studiu până la finalul studiului, la ambele grupuri. CHMP a observat că nu s-a efectuat nicio comparație cu standardul de îngrijire, conform ghidului GINA. Totuși, CHMP a fost de acord că nu a existat nicio dovadă că pacienții din grupul comparator fuseseră tratați insuficient, întrucât pacienții din ambele grupuri prezentaseră beneficii clinice în urma tratamentului de întreținere.

Doza zilnică de întreținere la ambele brațe ale studiului a fost de 200 μg de beclometazonă extrafină, care este echivalentă clinic cu 500 μg de beclometazonă non-extrafină. De asemenea, s-a observat că grupul de pacienți care au utilizat Kantos Master ca descongestionant a primit în medie cu aproximativ 80 μg de DPB zilnic în plus, care echivalează cu mai puțin de o inhalatie suplimentară pe zi. Totuși, nu s-a demonstrat niciodată că o creștere mică a dozei totale de CSI ar avea un impact asupra funcției pulmonare sau asupra rezultatelor clinice.

Prin urmare, CHMP a fost de părere că efectul pozitiv al Kantos Master asupra exacerbărilor nu s-a realizat printr-o simplă creștere a dozei zilnice de CSI, ci prin administrarea la timp a unei doze reduse de DPB în asociere cu bronhodilatatorul, când simptomele pacientului s-au agravat. Concluzia a fost că factorul cheie al abordării MART nu este cantitatea totală de CSI administrată, ci momentul în care este administrată doza. Acest concept de „intervenție timpurie” este clar susținut în ghidul GINA din 2011<sup>1</sup>, în care se precizează că „Beneficiul prevenirii exacerbărilor pare să fie consecința intervenției timpurii într-un stadiu incipient al unei exacerbări iminente”.

Pentru a demonstra în plus că pacienții din brațul de tratament MART nu au fost tratați cu doze în exces sau insuficiente și pentru a susține rezultatele studiului CT07, DAPP a efectuat o analiză post-hoc a datelor și a făcut trimiteri la date suplimentare de susținere.

#### Analiza post-hoc a datelor din studiul CT07

S-a efectuat o analiză post-hoc cu două subgrupuri de pacienți, pentru a se demonstra că niciunul din grupurile de pacienți din studiul CT07 nu a fost tratat cu doze în exces sau insuficiente. Un braț de pacienți a fost tratat la intrarea în studiu cu o doză de CSI de 500 μg sau mai redusă, iar celălalt braț a fost tratat la intrarea în studiu cu o doză de CSI de peste 500 μg. Rezultatele au demonstrat că tratamentul MART cu Kantos Master a fost semnificativ superior tratamentului cu salbutamol în ceea ce privește prelungirea timpului până la primele exacerbări severe și reducerea ratei medii

anuale a exacerbărilor severe la ambele subgrupuri de pacienți. Criteriul final primar de evaluare este o măsură de control al astmului pe termen lung, importantă din punct de vedere clinic, și a fost clar în favoarea administrării Kantos MART în comparație cu tratamentul Kantos plus BADSA. Prin urmare, CHMP a considerat că efectul terapeutic pozitiv al MART cu medicamentul Kantos Master a fost demonstrat la pacienții cărora li s-a redus doza zilnică de CSI și la pacienții care nu au primit tratament prin reducerea dozelor (adică subgrupul de pacienți cărora li s-a administrat o doză zilnică de până la 500 µg la intrarea în studiu și pe parcursul tratamentului).

O analiză suplimentară a studiului CT07 a fost efectuată la pacienții cu astm sever, deoarece s-a considerat că dacă s-ar aplica un tratament insuficient cu Kantos Master administrat în tratamentul MART, acest lucru ar trebui să fie foarte evident la această populație care necesită doze mai mari de CSI în controlul astmului. Severitatea bolii s-a bazat pe funcția pulmonară ( $FEV_1$ ) și pe utilizarea medicației de salvare la intrarea în studiu. La ambele grupuri de pacienți, cei cu astm mai sever (definit prin  $FEV_1 < 70\%$ ) și cei cu astm mai puțin sever ( $FEV_1 \geq 70\%$ ), Kantos Master administrat în tratamentul MART a fost semnificativ mai eficace (raport similar al riscului de 0,68, respectiv 0,61). De asemenea, Kantos Master administrat în tratamentul MART a fost semnificativ mai eficace în ceea ce privește numărul mediu de utilizări ale medicației de salvare la intrarea în studiu ( $>0$  și  $\leq 1$ ,  $>1$  și  $\leq 2$  și  $>2$ ) la cele trei grupuri (raport similar al riscului de 0,51, 0,64, respectiv 0,52). Această analiză suplimentară a demonstrat în plus că Kantos Master utilizat în MART nu este asociat cu tratarea insuficientă a pacienților în cazul astmului necontrolat.

Prin urmare, CHMP a fost de părere că eficacitatea Kantos Master utilizat în MART nu s-a datorat unei terapii posibil insuficiente a brațului comparator din studiul CT07 și că administrarea unei doze de întreținere de Kantos Master printr-o inhalare de două ori pe zi a prezentat un beneficiu semnificativ din punct de vedere clinic la acești pacienți.

#### Date suplimentare de susținere

##### *Date din literatura de specialitate*

Dovezile suplimentare din literatura de specialitate sugerează că reducerea dozei de CSI de întreținere de la doza mare la cea moderată nu modifică rezultatele tratamentului MART. De exemplu, în studiul SMILE<sup>2</sup>, doza de budesonidă (400 µg/zi) a corespuns cu doza de CSI administrată în studiul CT07 (500 µg de echivalent de DPB non-extrafină). De asemenea, această comparabilitate a fost confirmată și într-un studiu clinic comparativ între Kantos Master și denumirile asociate (Foster 10/6) și Symbicort 200/6 (budesonidă/formoterol)<sup>3</sup>. În programul de dezvoltare a tratamentului MART cu Symbicort, s-au obținut ameliorări evidente în controlul astmului când a fost administrată o parte din doză ori de câte ori era necesar. Aceste rezultate au fost obținute indiferent de tipul de comparator în doză fixă CSI/BADLA (budesonidă/formoterol sau salmeterol/fluticazonă) și indiferent dacă doza de întreținere a comparatorului a fost similară sau mai mare cu până la dublul dozei.

De asemenea, CHMP a ținut cont de conformitatea Kantos Master (în ce privește componentele acestui medicament și formularea lui) pentru abordarea MART. S-a demonstrat că ambele componente (DPB și FF) sunt eficace în cazul exacerbării astmului datorită efectelor lor antiinflamatoare și bronhodilatatoare, iar efectele lor sunt amplificate dacă sunt administrate în combinație. În plus, ambele componente au fost dezvoltate ca formulare extrafină, ceea ce înseamnă că acestea ajung în căile respiratorii cele mai periferice, unde are loc cea mai mare parte

---

<sup>2</sup> 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 (Efectul budesonidei în combinație cu formoterol pentru terapia de descongestionare a căilor respiratorii în exacerbările astmului). *Lancet* 2006; 368:744–753.

<sup>3</sup> Fabbri L.M. Inhaled beclometasone dipropionate /formoterol extra fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives (Combi-nația extrafină în doză fixă între dipropionat de beclometazonă/formoterol în tratamentul astmului: dovezi și perspective viitoare). *Expert Opinion Pharmacother.* (2008) 9(3).

a procesului inflamator din timpul exacerbării astmului. Mărimea similară a particulelor celor două componente duce, de asemenea, la depunerea lor în aceleași zone ale plămânului, favorizând o interacțiune sinergică. În plus, acțiunea formoterolului ca bronhodilatator se instalează mai rapid în comparație cu alți BADLA, precum salmeterolul, și, prin urmare, această componentă este adecvată în episoadele acute de bronhospasm.

#### Concluzie

CHMP a considerat că datele furnizate de DAPP sunt suficiente pentru a susține utilizarea Kantos Master și denumirile asociate în terapia de întreținere și descongestionare a căilor respiratorii (MART), administrată ca tratament regulat de întreținere și ori de câte ori este necesar ca răspuns la simptomele astmului. De asemenea, CHMP a ținut cont de datele din literatura de specialitate în care la principiul MART se adaugă utilizarea unui CSI și BADLA. Întrucât Kantos Master conține formoterol și beclometazonă și având în vedere rezultatele din studiul prezentat, comitetul a considerat că datele publicate sunt relevante în regimul aplicat.

#### **Motive pentru variația termenilor autorizațiilor de punere pe piață**

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura de sesizare în temeiul articolului 13 alineatul (2) din Regulamentul nr. 1234/2008
- Comitetul a revizuit toate datele disponibile pentru susținerea siguranței și eficacității Kantos Master și denumirile asociate pentru „terapia de întreținere și descongestionare a căilor respiratorii, administrată ca tratament regulat de întreținere și ori de câte ori este necesar ca răspuns la simptomele astmului”.
- Comitetul este de părere că datele din studiul pivot CT07 au indicat o scădere semnificativă a riscului de exacerbări severe ale astmului și că se poate obține o perioadă semnificativ mai mare până la exacerbare atunci când doza de Kantos Master este administrată ori de câte ori este necesar.
- Comitetul a observat că nu s-a făcut nicio comparație cu standardul de îngrijire, conform ghidului GINA. Totuși, Comitetul a recunoscut că nu exista nicio dovadă că pacienții din grupul comparator au fost tratați insuficient, întrucât pacienții din ambele grupuri prezentaseră beneficii clinice în urma tratamentului de întreținere.
- CHMP a ținut cont de datele din literatura de specialitate în care la principiul MART se adaugă utilizarea unui CSI și BADLA. Întrucât Kantos Master conține formoterol și beclometazonă și având în vedere rezultatele studiului, Comitetul a considerat că datele publicate sunt relevante în regimul aplicat.
- Comitetul a concluzionat că, având în vedere datele disponibile, raportul beneficiu-risc al Kantos Master și denumirile asociate pentru „terapia de întreținere și descongestionare a căilor respiratorii, administrată ca tratament regulat de întreținere și ori de câte ori este necesar ca răspuns la simptomele astmului” este pozitiv.

Prin urmare, CHMP a recomandat acordarea variației termenilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele menționate în anexa I, pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, eticheta și prospectul sunt în continuare în conformitate cu versiunile finale obținute în timpul procedurii Grupului de coordonare, după cum se menționează în anexa III.