

Bilaga II

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för
godkännandena för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Kantos Master och associerade namn (se bilaga I)

Bakgrund

Kantos Master är en fast doskombination (FDC) av inhalationskortikosteroiden (ICS) beklometason-dipropionat (BDP) och den långverkande beta₂-agonisten (LABA) formoterol fumarat (FF), som är indicerat som regelbunden underhållsbehandling av astma och administreras två gånger dagligen. Kantos Master har godkänts för försäljning inom EU genom förfarandet för ömsesidigt erkännande.

Den 20 januari 2012 lämnade innehavaren av godkännandet för försäljning in en typ II-ändring via förfarandet för ömsesidigt erkännande för Kantos Master och associerade namn (DE/H/0873/001/II/024), för att begära införandet av "Underhållsbehandling och lindrande behandling som tas som regelbunden underhållsbehandling och vid behov som svar på astmasymtom".

Då referensmedlemsstaten och de berörda medlemsstaterna inte lyckades bli eniga angående ändringen, inledde Tyskland den 23 november 2012 en hänskjutning i enlighet med artikel 13 i kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008.

Med underlag av de frågor som Sverige tog upp skulle CHMP ta hänsyn till följande punkter:

1. Uppgifterna från den främsta huvudstudien som lämnades in med ansökan för att stödja säkerheten och effekten av Kantos Master för underhållsbehandling och lindrande behandling (MART) som tas som regelbunden underhållsbehandling och vid behov som svar på astmasymtom har inte visat att MART-behandlingskuren var jämförbar med standardbehandling, eftersom kontrollgruppen faktiskt inte fick denna standardbehandling.
2. Extrapoleringen av data från Symbicort SMART kunde ifrågasättas eftersom likheten mellan dessa två produkter i MART-kuren inte har fastställts.

Skiljedomsförfarandet inleddes den 13 december 2012.

Vetenskaplig diskussion

Studie CT07

För att påvisa effekten av Kantos Master och associerade namn för underhållsbehandling och vid behov som svar på astmasymtom lämnade innehavaren av godkännandet för försäljning in data från en klinisk randomiserad, dubbelblind, dubbelplacebo, tvåarmad parallell grupp fas III-huvudstudie (Studie CT07).

Denna behandlingsmetod bestående av en underhållsdos av en fast kombination av ICS och LABA och kompletterande doser av samma kombination vid förvärrade symtom istället för en separat kortverkande beta₂-agonist (SABA) kallas underhållsbehandling och lindrande behandling ("Maintenance And Reliever Therapy", MART). Syftet med underhållsbehandling och lindrande behandling är att reducera exacerbationerna av astma genom "tidig intervention", dvs. att ge kompletterande doser av ICS plus FF som svar på en ökning av symtomen (2011 års GINA-riktlinjer⁽¹⁾).

Studie CT07 jämförde effekten av Kantos Master och associerade namn som gavs som både underhållsbehandling och lindrande behandling och Kantos Master som gavs som underhållsbehandling med salbutamol (kortverkande beta₂-agonist SABA) som lindrande behandling till delvis kontrollerade eller okontrollerade astmatiker, under 48 veckors behandling.

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

Resultaten av studien har visat att risken för att uppleva svåra exacerbationer av astma minskade med 36 procent (CI: 18 procent – 51 procent) i gruppen som tog Kantos Master som lindring jämfört med gruppen som tog salbutamol, och skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant ($p < 0.001$). Signifikanta förbättringar sågs också i de sekundära effektvariablerna (forcerad expiratorisk volym under första sekunden (FEV₁), astmasymtom, läkemedelsfria dagar osv.) i båda behandlingsarmarna. Detta gav vid handen att underhållsbehandlingen med ICS-LABA var tillräcklig för att kontrollera både lungfunktion och symtom.

Patienterna i denna studie behandlades med en högre genomsnittlig ICS-dos vid inträdet i studien (mellan 700 µg och 1100 µg, uttryckt som märkt respektive BDP-ekvivalent dos) än under den kliniska studien (ICS-dosen i gruppen som tog Kantos Master som lindring och i gruppen som tog salbutamol var omkring 701,2 µg/dag respektive 488,8 µg/dag, alltid administrerat som del av en ICS-LABA-kombination). Trots att en minskning till genomsnittlig ICS-dos sågs hos patienter vid inträdet i studien, visade resultaten att genomsnittlig FEV₁ förbättrades i båda patientgrupperna under inkörningsperioden och att ytterligare förbättring sågs under den 48 veckor långa behandlingsperioden, med en förändring från baseline till slutet av studien på omkring 100 ml i båda grupperna. CHMP noterade att det inte fanns någon jämförelse med standardbehandlingen, enligt GINA-riktlinjen. CHMP fann dock inga bevis för att patienter i jämförelsegruppen blev underbehandlade eftersom patienter i båda grupperna hade uppvisat klinisk nytta av sin underhållsbehandling.

Den dagliga underhållsdosen i båda armar av studien var 200 µg extrafin beklometason, vilket kliniskt motsvarar 500 µg icke-extrafin beklometason. Grupperna av patienter som använde Kantos Master som lindring sågs även i genomsnitt ta cirka 80 µg mer BDP per dag vilket motsvarar mindre än en extra inhalatoranvändning per dag. Det har dock aldrig påvisats att en liten ökning av total ICS-dos skulle påverka lungfunktionen eller de kliniska resultaten.

Därför hyste CHMP den åsikten att den positiva effekten av Kantos Master på exacerbationer inte uppnåddes genom en enkel ökning av daglig ICS-dos, utan genom att i rätt tid ge en liten dos BDP tillsammans med bronkdilateraren när patientens symtom förvärrades. Slutsatsen var att den centrala faktorn för MART-metoden inte var den totala mängden administrerad ICS, utan när dosen ges. Begreppet "tidig intervention" framförs tydligt i 2011 års GINA-riktlinjer¹ där det står att nyttan av att förebygga exacerbationer verkar vara en följd av tidig intervention på ett mycket tidigt stadium av en hotande exacerbation.

För att ytterligare påvisa att patienterna i MART-behandlingsarmen inte var överbehandlade eller underbehandlade och för att stödja resultaten av studie CT07 utförde innehavaren av godkännandet för försäljning post hoc-analys av data och hänvisade till kompletterande understödjande data.

Post hoc-analys av data från studie CT07

En post hoc-analys utfördes med två undergrupper av patienter för att påvisa att båda patientgrupperna i studie CT07 inte var överbehandlade eller underbehandlade. En arm av patienter behandlades med en inträdesdos av ICS på högst 500 µg och en annan arm hade en inträdesdos av ICS på över 500 µg. Resultaten visade att MART med Kantos Master var signifikant överlägset salbutamol vad gällde att förlänga tiden till de första svåra exacerbationerna och att minska den genomsnittliga årliga antalet svåra exacerbationer i båda patientundergrupperna. Det primära effektmåttet är ett kliniskt viktigt mått för långvarig astmakontroll, och gynnade tydligt Kantos MART jämfört med Kantos plus SABA-behandling. Därför fann CHMP att den positiva behandlingseffekten av MART med Kantos Master har påvisats hos patienter som fick en minskning av den dagliga ICS-dosen och hos patienter som inte hade någon nedtrappningsbehandling (dvs. patientundergruppen som tog upp till 500 µg dagligen vid inträdet och under behandling).

Ytterligare en kompletterande analys av studie CT07 har utförts på patienter med svår astma eftersom det antogs att om underbehandling med Kantos Master gjordes vid MART, skulle detta vara tydligast i denna population som kräver högre ICS-doser för att kontrollera sin astma. Sjukdomens svårighetsgrad byggde på lungfunktion (FEV_1) och användning av akutmedicin vid inträdet i studien. I både svårare (definierat genom $FEV_1 < 70$ procent) och mindre svåra grupper ($FEV_1 \geq 70$ procent) var Kantos Master vid MART signifikant effektivt (liknande riskkvot på 0,65 respektive 0,61). Kantos Master vid MART var också signifikant effektivt vad gäller genomsnittligt antal akutmedicin vid inträdet i studien (>0 och ≤ 1 , >1 och ≤ 2 , och >2) i de tre grupperna (liknande riskkvot på 0,51, 0,64 respektive 0,52). Denna kompletterande analys visade att Kantos Master vid MART inte är förknippat med underbehandling av patienter vid okontrollerad astma.

CHMP menade därför att effekten av Kantos Master vid MART inte berodde på en potentiell underbehandling i komparatorarmen i studie CT07, och att underhållsadministreringen av Kantos Master vid en inhalation två gånger dagligen hade en kliniskt signifikant nytta för dessa patienter.

Kompletterande stödjande data

Litteratordata

Andra uppgifter i litteraturen tyder på att dosminskning från hög till måttlig underhålls-ICS inte påverkar MART-behandlingens resultat. I exempelvis SMILE-studien⁽²⁾, var dosen budesonid (400 µg/dag) i linje med den administrerade ICS-dosen i studie CT07 (500 µg BDP icke-extrafin motsvarighet). Denna jämförbarhet har bekräftats i en jämförande klinisk studie mellan Kantos Master och associerade namn (Foster 10/6) och Symbicort 200/6 (budesonid/formoterol)⁽³⁾. I Symbicort MART-utvecklingsprogrammet erhöles tydliga förbättringar av astmakontrollen när en del av dosen gavs vid behov. Dessa resultat inträffade oavsett typen av fast ICS/LABA-komparator (budesonid/formoterol eller salmeterol/flutikason), och oavsett om underhållsdosen av komparatören överensstämde eller var upp till två gånger högre.

CHMP tog även hänsyn till hur väl Kantos Master var lämplig (vad gäller dess komponenter och dess formulering) för MART-metoden. Båda komponenterna (BDP och FF) har visat sig vara effektiva vid astmaexacerbation till följd av deras antiinflammatoriska och bronkdilaterande effekter, och deras effekter förstärks om de administreras i kombination. Dessutom har båda komponenterna utvecklats som en extrafin formulering, vilket innebär att de når de mest perifera luftvägarna där den inflammatoriska processen främst sker under astmaexacerbation. De två komponenternas överensstämmande partikelstorlekar leder också till samtidig avsättning i samma lungregioner, vilket gynnar en synergistisk interaktion. Dessutom sätter formoterols effekt som bronkdilaterare snabbare in än andra LABAs såsom salmeterol, och ämnar sig därför väl för akut lindring av bronkialspasm.

Slutsatser

CHMP fann att de data som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning räcker för att stödja användningen av Kantos Master och associerade namn för underhållsbehandling och lindrande behandling (MART) som tas som regelbunden underhållsbehandling och vid behov som svar på astmasymtom. CHMP beaktade även litteratordata där MART-principen förtydligas genom användningen av en ICS och LABA. Eftersom Kantos Master innehåller formoterol och beklometason, och med tanke på resultaten av den inlämnade studien, ansåg kommittén att de publicerade uppgifterna var relevanta vid den tillämpade regimen.

⁽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).

Skäl till ändring av villkoren för godkännanden för försäljning

- Kommittén har beaktat hänskjutningen enligt artikel 13.2 i förordning nr 1234/2008
- Kommittén har granskat alla tillgängliga uppgifter till stöd för säkerhet och effekt av Kantos Master och associerade namn för "underhållsbehandling och lindrande behandling som tas som regelbunden underhållsbehandling och vid behov som svar på astmasymtom".
- Kommittén anser att uppgifterna från huvudstudie CT07 visade att en signifikant minskning av risken för svåra exacerbationer av astma och signifikant längre tid till exacerbation kan uppnås när Kantos Master-dos ges vid behov.
- Kommittén noterade att det inte fanns någon jämförelse med standardbehandlingen, enligt GINA-riktlinjen. Kommittén fann dock inga bevis för att patienter i jämförelsegruppen blev underbehandlade eftersom patienter i båda grupperna hade uppvisat klinisk nytta av sin underhållsbehandling.
- Kommittén beaktade även litteraturdata där MART-principen förtydligas genom användningen av en ICS och LABA. Eftersom Kantos Master innehåller formoterol och beklometason, och med tanke på resultaten av studien, ansåg kommittén att de publicerade uppgifterna var relevanta vid den tillämpade regimen.
- Kommittén drog slutsatsen, med tanke på tillgängliga uppgifter, att nytta/riskförhållandet för Kantos Master och associerade namn för "underhållsbehandling och lindrande behandling som tas som regelbunden underhållsbehandling och vid behov som svar på astmasymtom" är positivt.

CHMP har därför rekommenderat att ändringen av villkoren för godkännandena för försäljning av läkemedlen i bilaga 1 beviljas för vilka giltig produktresumé, märkning och bipacksedel kvarstår i enlighet med de slutgiltiga versioner som uppnåddes vid samordningsgruppens förfarande som anges i bilaga III.