ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) REQUERENTE(S) TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

Estado membro na AEE	Titular da AIM	Nome do produto	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Chiesi Pharmaceuticals GmBH Gonzagagasse 16/16 Vienna A-1010 Austria	Formodual 100/6 Mikrogramm/Sprühstoß, Druckgasinhalation, Lösung	100/6 microgramas por inalação	Solução pressurizada para inalação	Uso por via inalatória
Bélgica	Chiesi Farmaceutici S.p.A. via Palermo 26/A , Parma 43122 Italy	Inuvair	100/6 micrograms per actuation	pressurised inhalation solution	inhalation use
Bulgária	Chiesi Pharmaceuticals GmBH Gonzagagasse 16/16 Vienna A-1010 Austria	Foster	100/6 micrograms per actuation	pressurised inhalation solution	inhalation use
Chipre	Chiesi Farmaceutici S.p.A. via Palermo 26/A , Parma 43122 Italy	Foster	100/6 micrograms per actuation	pressurised inhalation solution	inhalation use
Dinamarca	Chiesi Farmaceutici S.p.A. via Palermo 26/A , Parma 43122 Italy	Innovair	100/6 micrograms per actuation	pressurised inhalation solution	inhalation use

Estado membro na AEE	Titular da AIM	Nome do produto	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Estónia	Chiesi Pharmaceuticals GmBH Gonzagagasse 16/16 Vienna A-1010 Austria	Foster	100/6 micrograms per actuation	pressurised inhalation solution	inhalation use
Finlândia	Chiesi Farmaceutici S.p.A. via Palermo 26/A , Parma 43122 Italy	Innovair	100/6 micrograms per actuation	pressurised inhalation solution	inhalation use
França	CHIESI S.A. 11 avenue Dubonnet COURBEVOIE 92400 France	Formodual	100/6 micrograms per actuation	pressurised inhalation solution	inhalation use
Alemanha	Chiesi Farmaceutici S.p.A. via Palermo 26/A , Parma 43122 Italy	Kantos Master	100/6 micrograms per actuation	pressurised inhalation solution	inhalation use
Grécia	UCB A.E. 63, Ag. Dimitriou Str., GR 174 56 Alimos, Greece	Inuvair	100/6 micrograms per actuation	pressurised inhalation solution	inhalation use
Hungria	Chiesi Pharmaceuticals GmBH Gonzagagasse 16/16 Vienna A-1010 Austria	Formodual	100/6 micrograms per actuation	pressurised inhalation solution	inhalation use

Estado membro na AEE	Titular da AIM	Nome do produto	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Itália	Chiesi Farmaceutici S.p.A. via Palermo 26/A , Parma 43122 Italy	Inuver	100/6 micrograms per actuation	pressurised inhalation solution	inhalation use
Letónia	Chiesi Pharmaceuticals GmBH Gonzagagasse 16/16 Vienna A-1010 Austria	Foster	100/6 micrograms per actuation	pressurised inhalation solution	inhalation use
Lituânia	Chiesi Pharmaceuticals GmBH Gonzagagasse 16/16 Vienna A-1010 Austria	Foster	100/6 micrograms per actuation	pressurised inhalation solution	inhalation use
Luxemburgo	Chiesi Farmaceutici S.p.A. via Palermo 26/A , Parma 43122 Italy	Inuvair	100/6 micrograms per actuation	pressurised inhalation solution	inhalation use
Noruega	Chiesi Farmaceutici S.p.A. via Palermo 26/A , Parma 43122 Italy	Inuxair	100/6 micrograms per actuation	pressurised inhalation solution	inhalation use

Estado membro na AEE	Titular da AIM	Nome do produto	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Polónia	Chiesi Pharmaceuticals GmBH Gonzagagasse 16/6 Vienna A-1010 Austria	Formodual	100/6 micrograms per actuation	pressurised inhalation solution	inhalation use
Roménia	Chiesi Pharmaceuticals GmBH Gonzagagasse 16/16 Vienna A-1010 Austria	Foster	100/6 micrograms per actuation	pressurised inhalation solution	inhalation use
Eslovénia	Chiesi Pharmaceuticals GmBH Gonzagagasse 16/16 Vienna A-1010 Austria	Formodual	100/6 micrograms per actuation	pressurised inhalation solution	inhalation use
Espanha	Chiesi España, S.A. Plaça d'Europa, 41-43, Planta 10, 08908 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España	Formodual	100/6 micrograms per actuation	pressurised inhalation solution	inhalation use
Suécia	Chiesi Farmaceutici S.p.A. via Palermo 26/A , Parma 43122 Italy	Innovair	100/6 micrograms per actuation	pressurised inhalation solution	inhalation use

Estado membro na AEE	Titular da AIM	Nome do produto	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Paises Baixos	Chiesi Farmaceutici S.p.A. via Palermo 26/A , Parma 43122 Italy	Foster	100/6 micrograms per actuation	pressurised inhalation solution	inhalation use
Reino Unido	Chiesi Limited, Cheadle Royal Business Park, Highfield, Cheadle, Cheshire SK8 3GY, UK	Formodual	100/6 micrograms per actuation	pressurised inhalation solution	inhalation use

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Kantos Master e nomes associados (ver Anexo I)

Antecedentes

O Kantos Master é uma associação de dose fixa (ADF) do corticosteroide inalado (CSI) diproprionato de beclometasona (DPB) e do agonista beta$_2$ de ação prolongada (ABAP) fumarato de formoterol (FF) indicada como tratamento de manutenção regular da asma e que é administrada duas vezes por dia. O Kantos Master recebeu uma Autorização de Introdução no Mercado na União Europeia através do procedimento de reconhecimento mútuo (PRM).

Em 20 de janeiro de 2012, o titular da AIM apresentou uma alteração de tipo II por meio de um PRM para o Kantos Master e nomes associados (DE/H/0873/001/II/024) para solicitar a inclusão da "Terapêutica de manutenção e alívio tomada como tratamento de manutenção regular e conforme necessário em resposta aos sintomas da asma".

Na medida em que os Estados-Membros de Referência e Envolvidos não conseguiram chegar a acordo quanto à alteração, em 23 de novembro de 2012, a Alemanha desencadeou o procedimento de consulta previsto no artigo 13.º do Regulamento CE n.º 1234/2008 da Comissão.

Com base nas questões levantadas pela Suécia, os pontos a serem tidos em conta pelo CHMP foram:

1. Os dados do principal estudo essencial que foram apresentados com o pedido para suportar a segurança e eficácia do Kantos Master para a terapêutica de manutenção e alívio tomada como tratamento de manutenção regular e conforme necessário em resposta aos sintomas da asma não demonstraram que o regime de tratamento TMA foi não inferior ao tratamento padrão, na medida em que o grupo de controlo não recebeu verdadeiramente qualquer tratamento de acordo com o padrão de cuidados.

2. A extrapolação de dados do Symbicort SMART foi questionável dado não se ter estabelecido a semelhança destes dois medicamentos no regime TMA.

O procedimento de consulta foi iniciado em 13 de dezembro de 2012.

Discussão científica

Estudo CT07

Para demonstrar a eficácia do Kantos Master e nomes associados como tratamento de manutenção e conforme necessário em resposta aos sintomas da asma, o titular da AIM apresentou dados de um estudo clínico essencial de Fase III aleatorizado, em dupla ocultação e em dupla simulação, de dois braços, com grupos paralelos (Estudo CT07).

A esta abordagem ao tratamento constituída por uma dose de manutenção de uma associação fixa de CSI e ABAP e doses adicionais da mesma associação no caso do agravamento dos sintomas, em vez de um agonista beta2 de ação curta (ABAC) separado, dá-se o nome de "Terapêutica de Manutenção e Alívio" (TMA). O propósito da abordagem TMA é reduzir a taxa de exacerbações asmáticas por meio de uma "intervenção precoce", ou seja, através da administração de doses adicionais de CSI mais FF em resposta a um aumento dos sintomas (Normas orientadoras GINA de 20111).

O estudo CT07 comparou a eficácia do Kantos Master e nomes associados administrados como terapêutica de manutenção e alívio e do Kantos Master administrado como terapêutica de manutenção com o salbutamol (agonista beta2 de ação curta - ABAC) como terapêutica de alívio em asmáticos parcialmente controlados ou não controlados, ao longo de um período de tratamento de 48 semanas.

[1] Estratégia global de gestão e prevenção da asma (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention)*, Iniciativa global para a asma (*Global Initiative for Asthma* - GINA) 2011. Disponível em http://www.ginasthma.org/

Os resultados do estudo demonstraram que o risco de uma exacerbação asmática grave diminuiu 36 % (IC: 18 % - 51 %) no grupo a tomar o Kantos Master como terapêutica de alívio, em comparação com o grupo a tomar o salbutamol, sendo que a diferença entre grupos foi estatisticamente significativa ($p<0,001$). Observaram-se igualmente melhorias significativas das variáveis de eficácia secundárias (volume expiratório forçado no 1.º segundo (VEF1), sintomas da asma, dias sem medicação, etc.) em ambos os braços de tratamento. Isto sugeriu que a terapêutica de manutenção CSI-ABAP era adequada para controlar tanto a função pulmonar como os sintomas.

Os doentes incluídos neste estudo estavam a ser tratados com uma dose média mais alta de CSI no momento da entrada no estudo (entre 700 µg e 1100 µg, expressos como dose marcada ou dose equivalente de DPB, respetivamente) do que durante o estudo clínico (a dose de CSI no grupo a tomar o Kantos Master como terapêutica de alívio e no grupo a tomar o salbutamol correspondeu, respetivamente, a cerca de 701,2 µg/dia e 488,8 µg/dia, doses sempre administradas enquanto parte de uma associação CSI-ABAP). Apesar de se ter observado uma redução da dose média de CSI nos doentes no momento da entrada no estudo, os resultados mostraram que o VEF_1 médio melhorou em ambos os grupos de doentes durante o período introdutório, além de se ter observado uma melhoria adicional durante o período de tratamento de 48 semanas, com uma alteração desde o nível inicial até ao final do estudo de cerca de 100 ml nos dois grupos. O CHMP constatou não existir uma comparação com o padrão de cuidados, de acordo com a norma orientadora GINA. Contudo, o CHMP concordou não existirem evidências de que os doentes no grupo de comparação estavam a ser subtratados, na medida em que os doentes em ambos os grupos tinham mostrado benefício clínico com o tratamento de manutenção.

A dose de manutenção diária, em ambos os braços do estudo, foi de 200 µg de beclometasona extrafina, clinicamente equivalente a 500 µg de beclometasona não extrafina. Observou-se também que o grupo de doentes que utilizava o Kantos Master como terapêutica de alívio tomava, em média, cerca de 80 µg a mais de DPB por dia, ou seja, o equivalente a menos de uma pulverização extra do inalador por dia. Contudo, nunca foi demonstrado que um pequeno aumento da dose total de CSI teria impacto na função pulmonar ou nos resultados clínicos.

Por conseguinte, o CHMP considerou que o efeito positivo do Kantos Master nas exacerbações não foi assegurado através de um simples aumento da dose diária de CSI, mas sim com a administração atempada de uma pequena dose de DPB, em conjunto com o broncodilatador, quando se verificou o agravamento dos sintomas. Concluiu-se que o principal fator da abordagem TMA não é a quantidade global do CSI administrado, mas sim o momento de administração da dose. O conceito desta "intervenção precoce" é claramente defendido nas normas orientadoras GINA de 2011[1], em que se afirma que "O benefício de prevenir as exacerbações parece ser a consequência da intervenção precoce, numa fase muito inicial de uma potencial exacerbação".

Para demonstrar adicionalmente que os doentes no braço do tratamento TMA não eram sobretratados ou subtratados e para fundamentar os resultados do estudo CT07, o titular da AIM realizou uma análise *post-hoc* dos dados, tendo feito referência a dados de suporte adicionais.

<u>Análise *post-hoc* dos dados do estudo CT07</u>

Foi realizada uma análise *post-hoc* com dois subgrupos de doentes com o propósito de demonstrar que os dois grupos de doentes no estudo CT07 não foram sobretratados nem subtratados. Um braço de doentes foi tratado com uma dose de entrada do CSI igual ou inferior a 500 µg e um outro braço com uma dose de entrada do CSI superior a 500 µg. Os resultados demonstraram que o TMA com o Kantos Master foi significativamente superior ao salbutamol no prolongamento do período de tempo até às primeiras exacerbações graves e na redução da taxa anual média das exacerbações graves em ambos os subgrupos de doentes. O parâmetro de avaliação final primário é uma medida clinicamente importante do controlo da asma a longo prazo, tendo sido claramente a favor do TMA com Kantos em comparação com o tratamento do Kantos mais ABAC. Por conseguinte, o CHMP considerou que o efeito terapêutico positivo do TMA com o Kantos Master fora demonstrado em doentes com uma redução da

dose diária do CSI e em doentes sem qualquer tratamento de titulação descendente (ou seja, o subgrupo de doentes a tomarem até 500 µg por dia no início e durante o tratamento).

Foi realizada uma outra análise adicional do estudo CT07 em doentes com asma grave dado que se considerou que, no caso de subtratamento com o Kantos Master no TMA, este deveria ser mais evidente nessa população que requer doses mais altas do CSI para o controlo da asma. A gravidade da doença baseou-se na função pulmonar (VEF_1) e no uso de medicação de emergência no momento da entrada no estudo. O Kantos Master no TMA foi significativamente eficaz (índice de casualidade semelhante de 0,65 e 0,61, respetivamente) tanto no grupo mais grave (definido por $VEF_1 < 70$ %) como no grupo menos grave ($VEF_1 \geq 70$ %). O Kantos Master no TMA foi também significativamente eficaz relativamente ao número médio de medicação de emergência no momento da entrada no estudo (>0 e ≤1, >1 e ≤2 e >2) nos três grupos (índice de casualidade semelhante de 0,51, 0,64 e 0,52, respetivamente). Esta análise adicional demonstrou igualmente que o Kantos Master no TMA não está associado a um subtratamento de doentes no caso de asma não controlada.

Por conseguinte, o CHMP considerou que a eficácia do Kantos Master no TMA não se devia a um potencial subtratamento do braço de comparação no estudo CT07 e que a administração de manutenção do Kantos Master com uma inalação duas vezes por dia tinha um benefício clinicamente significativo nesses doentes.

Dados de suporte adicionais

Dados da literatura

Evidências adicionais na literatura tinham sugerido que a redução da dose do CSI de manutenção de alta para moderada não afeta os resultados do tratamento TMA. Por exemplo, no estudo SMILE[2], a dose de budesonida (400 µg/dia) demonstrou estar em consonância com a dose de CSI administrada no estudo CT07 (equivalente a 500 µg de DPB não extrafina). Esta comparabilidade foi também confirmada num estudo clínico comparativo entre o Kantos Master e nomes associados (Foster 10/6) e Symbicort 200/6 (budesonida/formoterol)[3]. No programa de desenvolvimento de TMA com Symbicort, obtiveram-se melhorias marcadas do controlo asmático quando parte da dose foi administrada numa base conforme necessário. Estes resultados foram obtidos independentemente do tipo de associação fixa CSI/ABAP de comparação (budesonida/formoterol ou salmeterol/fluticasona) e independentemente de a dose de manutenção do medicamento de comparação ser semelhante ou até duas vezes mais alta.

O CHMP teve igualmente em conta a adequação do Kantos Master (em termos dos seus componentes e da sua formulação) à abordagem TMA. Demonstrou-se que ambos os componentes (DPB e FF) são eficazes no caso de exacerbações asmáticas devido aos efeitos anti-inflamatórios e broncodilatadores e que os seus efeitos são aumentados se forem administrados em associação. Além disso, os dois componentes foram desenvolvidos como uma formulação extrafina, ou seja, atingem as vias aéreas mais periféricas, onde ocorre a maior parte do processo inflamatório durante a exacerbação asmática. O tamanho semelhante das partículas dos dois componentes leva também a uma deposição concomitante nas mesmas regiões do pulmão, favorecendo uma interação sinérgica. Mais ainda, o início de ação do formoterol enquanto broncodilatador é mais rápido em comparação com outros ABAP, como salmeterol. Por conseguinte, é adequado para o alívio agudo dos broncospasmos.

Conclusão

O CHMP considerou que os dados fornecidos pelo titular da AIM são suficientes para fundamentar a utilização do Kantos Master e nomes associados na terapêutica de manutenção e alívio (TMA) tomada

[2] Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Efeito da budesonida em associação com formoterol como terapêutica de alívio nas exacerbações da asma: um estudo aleatorizado, controlado e em dupla ocultação. Lancet 2006; 368:744–753.
[3] Fabbri L.M. Associação fixa extrafina inalada de diproprionato de beclometasona /formoterol no tratamento da asma: evidência e perspetivas futuras. Expert Opinion Pharmacother. (2008) 9(3).

como tratamento de manutenção regular e conforme necessário em resposta aos sintomas da asma. O CHMP teve igualmente em conta os dados da literatura, em que o princípio do TMA é fundamentado com a utilização de um CSI e de um ABAP. Na medida em que o Kantos Master contém formoterol e beclometasona, e considerando os resultados do estudo apresentado, o Comité considerou que os dados publicados eram relevantes relativamente ao regime sob pedido.

Fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta nos termos do n.º 2 do artigo 13.º do Regulamento n.º 1234/2008.
- O Comité reviu todos os dados disponíveis com o propósito de suportar a segurança e eficácia do Kantos Master e nomes associados para a "terapêutica de manutenção e alívio tomada como tratamento de manutenção regular e conforme necessário em resposta aos sintomas da asma".
- O Comité considera que os dados do estudo essencial CT07 apontaram para uma redução significativa do risco de exacerbações graves da asma, sendo possível obter um período de tempo significativamente mais longo até à exacerbação quando a dose do Kantos Master é administrada conforme necessário.
- O Comité constatou não existir uma comparação com o padrão de cuidados, de acordo com a norma orientadora GINA. Contudo, o Comité concordou não existirem evidências de que os doentes no grupo de comparação estavam a ser subtratados na medida em que os doentes em ambos os grupos tinham mostrado benefício clínico com o tratamento de manutenção.
- O Comité teve em conta os dados da literatura, em que o princípio do TMA é fundamentado com a utilização de um CSI e de um ABAP. Na medida em que o Kantos Master contém formoterol e beclometasona e considerando os resultados do estudo, o Comité considerou que os dados publicados eram relevantes relativamente ao regime sob pedido.
- O Comité concluiu que, considerando os dados disponíveis, a relação benefício-risco do Kantos Master e nomes associados para a "terapêutica de manutenção e alívio tomada como tratamento de manutenção regular e conforme necessário em resposta aos sintomas da asma" é positiva.

Por conseguinte, o CHMP recomendou a concessão da alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos referidos no Anexo I para os quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo válidos se mantêm de acordo com as versões finais obtidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

O Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo válidos são as versões finais obtidas durante o procedimento do grupo de Coordenação