

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Beclometason dipropionat (BDP) er et glukokortikoid og et pro-drug for det aktive metabolit beclometason-17-monopropionat. Beclometason dipropionat udøver lokal anti-inflammatorisk aktion ved kontrol af bronkial astma.

Suspensionsprodukter med BDP-nebulisering (nBDP) er tilladt i de fem EU-medlemsstater Frankrig, Tyskland, Grækenland, Irland og Italien under forskellige navne: Sanasthmax, Becloneb, Beclospin, Clenil. Clenil (og relaterede navne) i enkeltdosis blev først godkendt gennem en national procedure i Italien i 1991 og blev derefter godkendt gennem nationale procedurer i Frankrig, mens det i Irland, Tyskland og Grækenland foregik gennem en gensidig anerkendelsesprocedure med Irland som referenceland.

I Italien er nBDP i dag indikeret til behandling af astma og andre luftvejslidelser med forsnævring af luftvejene i lungerne (bronkostenose) hos både børn og voksne, navnlig når brugen af trykinhalatorer eller inhalatorer med tørpulver er utilfredsstillende eller uhensigtsmæssig. nBDP er også indikeret til behandling af allergisk og idiopatisk rhinitis i næsehulen og i svælget.

I Frankrig er nBDP indikeret til anti-inflammatorisk behandling af svær vedvarende astma hos børn. I Irland, Tyskland og Grækenland er nBDP indikeret til behandling af bronkial astma hos både børn og voksne, hvor brug af trykinhalator eller inhalator til tørpulver er utilfredsstillende eller uhensigtsmæssig.

På grund af de forskellige nationale beslutninger i medlemsstaterne vedrørende godkendelse af produkter indeholdende nBDP indgav Italien meddelelse til CHMP/Det Europæiske Lægemiddelagentur den 19. juni 2015 om en officiel indbringelse af Clenil og relaterede navne i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer for at løse divergenser mellem de nationalt godkendte produktresuméer og dermed harmonisere de divergerende produktresuméer i EU.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Vedligeholdelsesbehandling af astma

Denne indikation til vedligeholdelsesbehandling af astma, når brug af trykinhalator eller inhalator med tørpulver er utilfredsstillende eller uhensigtsmæssig, er i dag godkendt i alle fem medlemsstater, hvor produktet er godkendt.

CHMP accepterede indikationen "til vedligeholdelsesbehandling af astma" i overensstemmelse med den tilgængelige videnskabelige dokumentation og vejledende anbefalinger, hvor inhalerede kortikosteroider anses for at være førstevalgsbehandling, når astma er diagnosticeret, og der anbefales nebulisering, hvis andre håndholdte inhalatorer ikke er hensigtsmæssige.

Andre luftvejslidelser med forsnævring af luftvejene i lungerne (bronkostenose)

Clenil er i dag indikeret til behandling af andre luftvejslidelser med forsnævring af luftvejene i lungerne (bronkostenose) i Italien. Denne indikation er på nuværende tidspunkt ikke godkendt i de andre fire EU-medlemsstater (Grækenland, Tyskland, Frankrig og Irland).

Dokumentationen og argumenterne fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om de gavnlige virkninger af nBDP i behandlingen af de bredspektrede indikationer (indledningsvist bronkostenose, inflammatoriske luftvejslidelser, navnlig i forbindelse med hvæsende vejtrækning som den anden) blev af CHMP anset for at være utilfredsstillende i forbindelse med identificering af det medicinske behov og målgruppen (manglende tilstrækkeligt udformede og tilpassede forsøg). De bredspektrede indikationer blev derfor anset for at være uacceptable.

Efter CHMP's negative holdning til den brede indikation foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen en mere snæver indikation, nemlig "systematisk behandling af

tilbagevendende hvæsende vejrtrækning hos børn i førskolealderen", som blev vedtaget med visse ændringer.

De fleste tilfælde af hvæsende vejrtrækning hos børn i førskolealderen ($\leq$ fem år) forbindes med infektioner i de øvre luftveje, som ofte forekommer i denne aldersgruppe. Den kumulative forekomst af hvæsende vejrtrækning er næsten 50 % i seksårsalderen. Børn i førskolealderen med tilbagevendende hvæsende vejrtrækning har en høj risiko for at udvikle astma i skolealderen. I denne gruppe overlapper astma og hvæsende vejrtrækning ikke altid, og det er vanskeligt at bestemme, hvornår tilbagevendende hvæsen er en forløber for astma.

Det er vanskeligt at stille en sikker astmadiagnose hos børn i alderen $\leq$ fem år, fordi episoder med luftvejssymptomer som hvæsende vejrtrækning og hoste også er almindeligt forekommende hos børn uden astma, navnlig hos 0-2-årige. Indikationen for nBDP ved hvæsende vejrtrækning vil give børnelæger mulighed for at behandle små børn, der lider af tilbagevendende hvæsende vejrtrækning, når der ikke kan opnås en klar astmadiagnose, i overensstemmelse med GINA's retningslinjer¹. CHMP bemærkede, at en begrænsning af indikationen udelukkende til "astma" kan medføre underbehandling af børn $\leq$ fem år med tilbagevendende hvæsende vejrtrækning uden andre åbenlyse risikofaktorer for astma.

Det anerkendes, at den videnskabelige dokumentation om fordelene ved nBDP til behandling af tilbagevendende hvæsende vejrtrækning hos børn i førskolealderen er begrænset (den eneste understøttende videnskabelige dokumentation kommer fra Papi og kolleger (2009), hvor der bemærkes metodologisk ensidighed). Ifølge nutidens kriterier ventes der imidlertid ikke at foreligge undersøgelser af høj standard for nBDP som støtte for den indikation, som er givet i Italien for mange år siden.

Generelt var CHMP enig i den endelige indikation med ordlyden "behandling af hvæsende vejrtrækning hos børn op til fem år".

CHMP var også enig i, at der er behov for at give passende information i produktinformationen om risikoen ved langtidseksponering hos børn under fem år, eftersom sådanne anbefalinger vedrørende behandlingens varighed og behovet for overvågning fremgår af punkt 4.2 og 4.4 i produktresuméet.

Pædiatrisk population

Beclomethason dipropionat er i dag indikeret til børn i alle EU-medlemsstater, hvor produktet er godkendt. Den pædiatriske gruppe, som produktet er godkendt til, er den generelle pædiatriske gruppe uden at udelukke spædbørn og småbørn. Under hensyntagen til de foreliggende data og retningslinjer var CHMP enig i, at der ikke skulle være en lavere aldersgrænse, i erkendelse af, at der er et muligt behov for beclometason hos børn under seks måneder.

Hvad angår indikationen for hvæsende vejrtrækning, anså CHMP ikke termen "førskolealderen", som indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, for at være informativ og i overensstemmelse med produktresuméets vejledning. Den mest støttende dokumentation for behandling af tilbagevendende hvæsende vejrtrækning hos børn (Papi et al., 2009)² omfattede børn i alderen 1-4 år. I GINA's vejledning anbefales en lav dosis ICS (kontrolbehandling) som den foretrukne indledende behandling til kontrol af astma hos børn i alderen fem år og derunder. Da det er vanskeligt at fastsætte en lavere aldersgrænse for behandling af astma/hvæsende vejrtrækning hos den pædiatriske gruppe, mente CHMP, at det var mere hensigtsmæssigt at lade den stå åben.

Allergisk og idiopatisk rhinitis, inflammatoriske og allergiske påvirkninger af næsehulen og svælget

Denne indikation er på nuværende tidspunkt kun godkendt i Italien, en ud af de fem EU-medlemsstater, hvor produktet er licenseret.

Dokumentation fra indehaveren af markedsføringstilladelsen til støtte for denne indikation bestod af fire undersøgelser, hvoraf kun den ene er et randomiseret klinisk forsøg (Profita et al., 2013)³. Ifølge

¹ GINA: Fra Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Kan rekvireres på: <http://www.ginasthma.org/>.

² Papi A. et al., "Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children". Allergy 2009; 64: 1463–1471.

³ Profita M. et al. "Effect of Nebulized Beclomethasone on Airway Inflammation and Clinical Status of Children with Allergic Asthma and Rhinitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study". Int Arch Allergy Immunol 2013;161:53–64.

de nyeste retningslinjer⁴ anbefales det at bruge kortikosteroider til mild til moderat rhinitis via intranasal indgivelse. Undersøgelserne af allergisk rhinitis blev faktisk udført med intranasal spray. Rent faktisk er farmaceutiske formuleringer til nebulisering beregnet til behandling af astma, eftersom de giver partikler med en størrelsesdistribution på under 5 mikrometer, som kan nå de nedre luftveje ved hjælp af en maske. En nebuliseringssuspension, der administreres gennem en maske, egner sig ikke til administration til næsehulen, og dette er også dokumenteret i den nævnte artikel af Profita et al., hvor der ikke blev observeret forskelle mellem nBDP administreret af masken og placebogruppen for symptomer på rhinitis.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen anførte, at nebulisering kan indgive lægemidler til næsens bihuler, mens næsespray ikke kan. Undersøgelsen henviste imidlertid til fem raske voksne, hvilket ikke er et repræsentativt udsnit.

Endelig viser de seneste dokumentationsrapporter, at distribution af topisk opløsning til uopererede bihuler er begrænset, idet nebulisering også er ineffektiv med en sinuspenetration på < 3 %. Cain og kolleger.⁵

CHMP konkluderede, at den tilgængelige dokumentation ikke støtter de foreslåede indikationer for "allergisk og idiopatisk rhinitis, inflammatorisk og allergisk påvirkning af næsehulen og svælget" for nBDP.

Punkt 4.2 – Dosering og administration

Maksimal daglig dosis

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog harmoniserede dosisanbefalinger baseret på de undersøgte doser i kliniske forsøg og i overensstemmelse med GINA's retningslinjer. Ved gennemgangen af alle tilgængelige data, herunder sikkerhedsdata efter markedsføringen, konkluderede CHMP, at en daglig dosis på højst 3200 ug BDP for voksne og unge, hvilket er i overensstemmelse med de nuværende anbefalinger i Tyskland, Irland og Grækenland, og højst 1600 ug for børn, hvilket er i overensstemmelse med de nuværende anbefalinger i Frankrig, er acceptabel.

Administration henholdsvis én eller to gange dagligt

Baseret på en gennemgang af de tilgængelige data mente CHMP, at doser både en og to gange dagligt er acceptabelt. I den kliniske håndtering af astma er det ekstremt vigtigt, at patienten følger en inhalationsbehandling på langt sigt, og muligheden for én daglig administration bør ikke udelukkes. Hvad der er endnu vigtigere, er, at ICS-behandling altid skræddersyes til patienterne og nøje overvåges af lægen med hensyn til at kontrollere symptomer og dermed udelukke, at der forekommer langvarig, uønsket symptomkontrol på grund af administration én gang dagligt.

Behandlingsvarighed

Astma og hvæsende vejrtrækning

CHMP konkluderede, at der for astmabehandling ikke skal rapporteres nogen indikation for behandlingens varighed i produktresuméet. Behandlingens varighed bør baseres på en klinisk vurdering på grundlag af symptomernes sværhed og hyppighed og den enkelte patients tilstand. Med hensyn til indikationen for tilbagevendende hvæsende vejrtrækning hos små børn konkluderede CHMP, at hvis der ikke observeres nogen fordele ved behandlingen inden for 2-3 måneder, bør behandlingen med Clenil afsluttes. Desuden bør behandlingen af tilbagevendende hvæsende vejrtrækning ikke overstige tre måneder, medmindre der stilles en diagnose af astma, for at undgå unødigt eksponering på langt sigt. Der nævnes også krydshenvisning til punkt 4.4.

⁴ Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guideline 2015: Kan rekvireres på <http://www.whiar.org/Documents&Resources.php>.

⁵ Cain et al. "European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps" 2012; Update on the management of chronic rhinosinusitis. 2013; Infect Drug Resist.

Administration

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog at revidere produktresuméets punkt 4.2, så det indeholdt mere detaljerede oplysninger om nebuliseringssystemer. CHMP mente, at det ikke kunne accepteres at indarbejde nebulisatorer af et bestemt mærke i produktresuméets punkt 4, da der ikke forelå data til støtte for dette. Der henvises ikke til et bestemt mærke, men til "jetnebulisator" i produktinformationen.

Andre punkter i produktresuméet

Punkt 4.3 (kontraindikationer) til 5.3 (prækliniske sikkerhedsdata) er blevet harmoniseret, så de omfatter de relevante tilgængelige oplysninger eller ændrer ordlyden i overensstemmelse med QRD-modellen.

Punkt 1 (lægemidlets navn), punkt 2 (kvalitativ og kvantitativ sammensætning), 6.1 (hjelpestoffer) og 6.2 (uforlideligheder) er blevet ajourført med mindre ændringer, så de opfylder QRD-modellen.

Punkt 6.3 (opbevaringstid), 6.4 (særlige opbevaringsforhold) 6.5 (emballagestype og pakningsstørrelser) og 6.6 (regler for bortskaffelse og anden håndtering) er blevet ajourført i overensstemmelse med anbefalingen til multibrug af 800 ug-ampullen.

Mærkning

De foretagne ændringer af produktresuméet blev konsekvent afspejlet i etiketteringen, hvor det var relevant, dog blev de fleste punkter overladt til national udarbejdelse.

Indlægsseddel

Indlægssedlen er blevet ændret for at afspejle ændringerne i produktresuméet.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

ud fra følgende betragtninger:

- Formålet med henvisningen var at harmonisere produktinformationen.
- Den produktinformation, der er foreslået af indehaverne af markedsføringstilladelsen, er vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation og de videnskabelige drøftelser i udvalget.
- Udvalget behandlede indbringelsen i medfør af artikel 30 i direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget behandlede de divergenser, der er konstateret i anmeldelsen vedrørende Clenil og relaterede navne, samt de øvrige punkter i produktinformationen.
- Udvalget gennemgik alle data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har forelagt til underbygning af den foreslåede harmonisering af produktinformationen.
- Udvalget var enige om en harmoniseret produktinformation for Clenil og relaterede navne.