

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Beclometasondipropionat (BDP) ist ein Glukokortikoid und ein Prodrug des aktiven Metaboliten, Beclometason-17-monopropionat. Beclometasondipropionat hat eine lokale entzündungshemmende Wirkung bei der Kontrolle von Asthma bronchiale.

Vernebler mit BDP-Suspensionen (nBDP) sind in den fünf Mitgliedstaaten Deutschland, Frankreich, Griechenland, Irland und Italien unter folgenden Phantasiebezeichnungen zugelassen: Sanasthmax, Becloneb, Beclospin und Clenil. Clenil (und zugehörige Bezeichnungen) als Monodosi s wurde zuerst im Zuge eines nationalen Verfahrens 1991 in Italien zugelassen und danach ebenfalls im Zuge eines nationalen Verfahrens in Frankreich, während es in Irland, Deutschland und Griechenland im Zuge eines Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung mit Irland als Referenzmitgliedstaat zugelassen wurde.

In Italien ist nBDP derzeit bei Erwachsenen und Kindern zur Behandlung von Asthma und anderen respiratorischen Erkrankungen mit Verengung der Atemwege in der Lunge (Bronchostenose) zugelassen, insbesondere wenn die Anwendung von Druckgas- oder Trockenpulverinhalatoren nicht zufriedenstellend oder unangemessen ist. nBDP ist auch bei allergischer oder idiopathischer Rhinitis sowie entzündlichen und allergischen Erkrankungen der Nasenhöhlen und des Nasenrachenraums indiziert.

In Frankreich ist nBDP zur entzündungshemmenden Behandlung des schweren persistierenden Asthmas bei Kindern indiziert.

In Irland, Deutschland und Griechenland ist nBDP sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern zur Behandlung von Asthma bronchiale indiziert, wenn die Anwendung von Druckgas- oder Trockenpulverinhalatoren nicht zufriedenstellend oder unangemessen ist.

Aufgrund der voneinander abweichenden nationalen Entscheidungen der Mitgliedstaaten bezüglich der Zulassung nBDP-haltiger Arzneimittel setzte Italien den CHMP/die Europäische Arzneimittel-Agentur am 19. Juni 2015 von einem offiziellen Befassungsverfahren gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG für Clenil und zugehörige Bezeichnungen in Kenntnis, um Abweichungen zwischen den national genehmigten Produktinformationen zu beseitigen und so die voneinander abweichenden Produktinformationen in der gesamten EU zu harmonisieren.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Erhaltungsbehandlung von Asthma

Das Anwendungsgebiet der Erhaltungsbehandlung von Asthma, wenn die Anwendung von Druckgas- oder Trockenpulverinhalatoren nicht zufriedenstellend oder unangemessen ist, ist derzeit in allen fünf Mitgliedstaaten, in denen das Arzneimittel über eine Zulassung verfügt, zugelassen.

Der CHMP stimmte dem Anwendungsgebiet der „Erhaltungsbehandlung von Asthma“ gemäß der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz und den Empfehlungen der Leitlinien zu, wenn inhalative Kortikosteroide als Erstlinientherapie gelten, nachdem die Diagnose Asthma gestellt worden ist und Vernebler empfohlen werden, wenn die Anwendung anderer tragbarer Inhalatoren nicht angemessen ist.

Andere respiratorische Erkrankungen mit Verengung der Atemwege in der Lunge (Bronchostenose)

Clenil ist in Italien derzeit zur Behandlung anderer respiratorischer Erkrankungen mit Verengung der Atemwege in der Lunge (Bronchostenose) indiziert. Dieses Anwendungsgebiet ist zurzeit in den anderen vier EU-Mitgliedstaaten (Deutschland, Frankreich, Griechenland und Irland) nicht zugelassen.

Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte Evidenz und Argumentation in Bezug auf den Nutzen von nBDP bei der Behandlung der vorgeschlagenen breiten

Anwendungsgebiete (Bronchostenose als Primärerkrankung, entzündliche Erkrankungen der Atemwege insbesondere im Zusammenhang mit Giemen als Sekundärerkrankung) wurden vom CHMP für die Feststellung des medizinischen Bedarfs und der Zielpopulation als nicht zufriedenstellend erachtet (Mangel an Studien mit angemessenem Design und Stichprobenumfang). Daher wurden die vorgeschlagenen breiten Anwendungsgebiete als inakzeptabel erachtet.

An das negative Gutachten des CHMP zu den breiten Anwendungsgebieten anknüpfend schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein engeres Anwendungsgebiet der „symptomatischen Behandlung rezidivierenden Giemens bei Vorschulkindern“ vor, dem mit einigen Änderungen zugestimmt wurde.

In den meisten Fällen ist Giemen bei Vorschulkindern (≤ 5 Jahre) mit Virusinfektionen der oberen Atemwege verbunden, die in dieser Altersgruppe oft auftreten. Die kumulative Prävalenz von Giemen beträgt im Alter von 6 Jahren fast 50 %. Vorschulkinder mit rezidivierendem Giemen unterliegen einem höheren Risiko, im Schulalter Asthma zu entwickeln; in dieser Population überschneiden sich Asthma und Giemen nicht immer und die Entscheidung, wann rezidivierendes Giemen eine erste Ausprägung von Asthma ist, ist schwierig.

Eine zuverlässige Diagnose von Asthma bei Kindern im Alter von ≤ 5 Jahren ist schwierig, da episodisch auftretende respiratorische Symptome, wie etwa Giemen und Husten, auch bei Kindern ohne Asthma häufig auftreten, insbesondere im Alter von 0-2 Jahren. Das Anwendungsgebiet von nBDP bei Giemen würde es Kinderärzten ermöglichen, kleine Kinder, die an rezidivierendem Giemen leiden, gemäß den GINA-Leitlinien¹ zu behandeln, wenn eine eindeutige Diagnose von Asthma nicht möglich ist. In der Tat stellte der CHMP fest, dass die Beschränkung des Anwendungsgebiets nur auf „Asthma“ zu einer Unterversorgung von Kindern im Alter von ≤ 5 Jahren mit rezidivierendem Giemen ohne andere offenkundige Risikofaktoren für Asthma führen könnte.

Es ist anerkannt, dass die wissenschaftliche Evidenz zum Nutzen von nBDP bei der Behandlung rezidivierenden Giemens bei Vorschulkindern begrenzt ist (die einzig unterstützende Evidenz stammt von Papi und Kollegen [2009], in der methodologische Mängel festgestellt wurden); jedoch ist nicht zu erwarten, dass Studien mit hohen Standards gemäß heutigen Kriterien zu nBDP zur Unterstützung des Anwendungsgebiets, das in Italien vor vielen Jahren zugelassen wurde, verfügbar sind.

Schließlich vereinbarte der CHMP den Wortlaut „zur Behandlung von Giemen bei Kindern im Alter bis zu 5 Jahren“ für das Anwendungsgebiet.

Der CHMP kam auch überein, dass Bedarf besteht, in den Produktinformationen angemessene Informationen zum Risiko einer Langzeit-Exposition bei Kindern im Alter unter 5 Jahren aufzuführen. Daher wurden Empfehlungen in Bezug auf die Behandlungsdauer und den Bedarf einer Überwachung in die Abschnitte 4.2 und 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen.

Altersgruppe der pädiatrischen Patienten

Beclometasondipropionat ist derzeit in allen EU-Mitgliedstaaten, in denen das Arzneimittel über eine Zulassung verfügt, bei Kindern indiziert. Die pädiatrische Population, für die das Arzneimittel zugelassen ist, soll die gesamte pädiatrische Population sein, ohne Säuglinge und Kleinkinder auszuschließen. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten und Leitlinien kam der CHMP überein, dass keine untere Altersbegrenzung bestehen sollte, und erkennt somit an, dass ein möglicher Bedarf an Beclometason bei Kindern unter 6 Monaten besteht.

In Bezug auf das Anwendungsgebiet bei Giemen wurde der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Begriff „Vorschulkinder“ vom CHMP als nicht informativ und nicht übereinstimmend mit der Leitlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erachtet. Die am stärksten unterstützende Evidenz für die Behandlung von rezidivierendem Giemen bei Kindern (Papi et al., 2009)² schloss Kinder im Alter von 1-4 Jahren ein. In der GINA-Leitlinie wird niedrigdosiertes inhalatives Kortikosteroid (ICS) (Behandlung zur Kontrolle) als bevorzugte erste Therapie zur Kontrolle von Asthma bei Kindern im Alter bis zu 5 Jahren empfohlen. Aufgrund der

¹ GINA: Aus „Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma“ (globale Strategie zur Behandlung und Prävention von Asthma, globale Initiative gegen Asthma; kurz: GINA) 2015. Verfügbar unter: <http://www.ginasthma.org/>.

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

Schwierigkeit, eine untere Altersbegrenzung für die Behandlung von Asthma/Giemen bei Kindern und Jugendlichen festzulegen, erachtete der CHMP es als angemessener, dies offen zu lassen.

Allergische und idiopathische Rhinitis sowie entzündliche und allergische Erkrankungen der Nasenhöhlen und des Nasenrachenraums

Dieses Anwendungsgebiet ist derzeit nur in Italien zugelassen, einem der fünf EU-Mitgliedstaaten, in denen das Arzneimittel über eine Zulassung verfügt.

Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte Evidenz zur Unterstützung dieses Anwendungsgebiets besteht aus 4 Studien, bei denen es sich nur bei einer um eine randomisierte klinische Prüfung handelt (Profita et al., 2013)³. Gemäß den aktuellsten Leitlinien⁴ wird die Anwendung von Kortikosteroiden bei leichter bis mittelschwerer Rhinitis zur intranasalen Anwendung empfohlen. Die Studien zu allergischer Rhinitis wurden unter Anwendung eines Nasensprays durchgeführt. Tatsächlich aber sind pharmazeutische Formulierungen zur Vernebelung für die Asthmabehandlung bestimmt, da sie Partikel mit einer Partikelgrößenverteilung von unter 5 Mikron abgeben, welche mithilfe von Gesichtsmasken die unteren Atemwege erreichen; die Tatsache, dass eine Vernebler-Suspension, die über eine Gesichtsmaske verabreicht wird, für eine Verabreichung in die Nasenhöhlen nicht geeignet ist, wird auch vom zitierten Artikel von Profita und Kollegen belegt, in dem keine Unterschiede in Bezug auf die Bewertung der Symptome von Rhinitis zwischen der Gruppe mit nBDP, das über eine Gesichtsmaske verabreicht wurde, und der Placebogruppe festgestellt wurden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gab an, dass die Vernebelung in der Lage ist, Arzneimittel in die Nasennebenhöhlen zu verabreichen, während Nasensprays dies nicht können. Die Studie, auf die Bezug genommen wird, schloss jedoch nur 5 gesunde Erwachsene ein, was keine repräsentative Stichprobe darstellt.

Abschließend geht aus aktueller Evidenz hervor, dass die Verteilung topischer Lösung in nicht operierten Nebenhöhlen begrenzt ist, wobei eine Vernebelung bei einer Penetration in den Nebenhöhlen von < 3 % auch unwirksam ist. Cain und Kollegen.⁵

Abschließend kam der CHMP zu dem Schluss, dass die verfügbare Evidenz die vorgeschlagenen Anwendungsgebiete „allergische und idiopathische Rhinitis sowie entzündliche und allergische Erkrankungen der Nasenhöhlen und des Nasenrachenraums“ für nBDP nicht unterstützt.

Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung

Tägliche Höchstdosis

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug harmonisierte Dosierungsempfehlungen auf Grundlage der Dosen, die in klinischen Prüfungen untersucht wurden, sowie gemäß den GINA-Leitlinien vor.

Nach Überprüfung aller verfügbarer Daten, einschließlich der Sicherheitsdaten nach der Markteinführung, schlussfolgerte der CHMP, dass eine tägliche Höchstdosis von 3200 µg von BDP bei Erwachsenen und Jugendlichen, was den aktuellen Empfehlungen in Deutschland, Irland und Griechenland entspricht, und eine tägliche Höchstdosis von 1600 µg von BDP bei Kindern, was den aktuellen Empfehlungen in Frankreich entspricht, akzeptabel ist.

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.

⁴ Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guideline („Allergische Rhinitis und ihre Auswirkung auf Asthma (ARIA)“-Leitlinie) 2015: Verfügbar unter <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.

Einmal tägliche im Vergleich zu zweimal täglicher Anwendung

Auf Grundlage der Überprüfung der verfügbaren Daten gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass sowohl eine einmal tägliche als auch eine zweimal tägliche Anwendung akzeptabel sind. Beim klinischen Management von Asthma ist eine Therapietreue des Patienten in Bezug auf die Langzeit-Inhalationstherapie von hoher Wichtigkeit und die Möglichkeit einer einmal täglichen Anwendung sollte nicht ausgeschlossen werden. Noch wichtiger ist, dass eine ICS-Therapie immer auf den Patienten zugeschnitten ist und durch den Arzt in Bezug auf die Kontrolle der Symptome engmaschig überwacht wird, wodurch eine verlängerte, nicht zufriedenstellende Kontrolle der Symptome aufgrund einer einmal täglichen Anwendung ausgeschlossen wird.

Behandlungsdauer

Asthma und Giemen

Der CHMP schlussfolgerte, dass für die Behandlung von Asthma in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels keine Behandlungsdauer angegeben werden sollte; die Behandlungsdauer sollte auf der klinischen Beurteilung auf Grundlage der Schwere und Häufigkeit der Symptome und der Erkrankungen des Patienten von Fall zu Fall beruhen.

In Bezug auf das Anwendungsgebiet rezidivierendes Giemen bei kleinen Kindern schlussfolgerte der CHMP, dass Clenil abgesetzt werden sollte, wenn innerhalb von 2-3 Monaten kein Nutzen der Behandlung festgestellt wird. Darüber hinaus sollte die Behandlungsdauer bei rezidivierendem Giemen nicht länger als 3 Monate betragen (es sei denn, die Diagnose Asthma wird bestätigt), um eine unnötige Langzeit-Exposition zu vermeiden. Ein Querverweis zu Abschnitt 4.4 wird ebenfalls aufgenommen.

Art der Anwendung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug eine Überarbeitung von Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vor, um ausführlichere Informationen zu den Vernebelungssystemen aufzuführen. Der CHMP war der Auffassung, dass die Aufnahme der Marken-Vernebler in Abschnitt 4.2 nicht akzeptabel ist, da keine Daten zur Unterstützung dessen verfügbar waren. Daher wird sich in den Produktinformationen nicht auf einen Marken-Vernebler, sondern vielmehr auf einen „Jet-Vernebler“ bezogen.

Weitere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Die Abschnitte „4.3 Gegenanzeigen“ bis „5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit“ wurden harmonisiert und enthalten nun die relevanten verfügbaren Informationen bzw. den veränderten Wortlaut, um mit dem QRD-Template übereinzustimmen.

Abschnitt 1 (Bezeichnung des Arzneimittels), Abschnitt 2 (Qualitative und quantitative Zusammensetzung), Abschnitt 6.1 (Liste der sonstigen Bestandteile) und Abschnitt 6.2 (Inkompatibilitäten) wurden mit kleineren Änderungen aktualisiert, um mit dem QRD-Template übereinzustimmen.

Die Abschnitte 6.3 (Dauer der Haltbarkeit), 6.4 (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung), 6.5 (Art und Inhalt des Behältnisses) und 6.6 (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung) wurden gemäß den Empfehlungen zur Mehrfachanwendung der 800-µg-Ampulle aktualisiert.

Etikettierung

Die an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgenommenen Änderungen wurden in der Etikettierung durchgängig widerspiegelt, wo dies relevant ist; die meisten Abschnitte wurden jedoch zum Zwecke der nationalen Vervollständigung unverändert gelassen.

Packungsbeilage

Die Packungsbeilage wurde geändert, um die Änderungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels widerzuspiegeln.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Gegenstand der Befassung war die Harmonisierung der Produktinformationen.

- Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Produktinformationen wurden auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen und der wissenschaftlichen Erörterung im Ausschuss bewertet –
- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss berücksichtigte die in der Benachrichtigung für Clenil und zugehörige Bezeichnungen ermittelten Abweichungen sowie die verbleibenden Abschnitte der Produktinformationen.
- Der Ausschuss prüfte die Gesamtheit der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten zur Stützung der vorgeschlagenen Harmonisierung der Produktinformationen.
- Der Ausschuss vereinbarte harmonisierte Produktinformationen für Clenil und zugehörige Bezeichnungen.