

Παράρτημα II
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη (BDP) είναι ένα γλυκοκορτικοειδές και προφάρμακο του δραστικού μεταβολίτη, της μονοπροπιονικής-17-βεκλομεθαζόνης. Η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη ασκεί τοπική αντιφλεγμονώδη δράση στον έλεγχο του βρογχικού άσθματος.

Τα προϊόντα ελαιωρήματος BDP για εισπνοή με εκνεφωτή (nBDP) έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε πέντε κράτη μέλη της ΕΕ, περιλαμβανομένων της Γαλλίας, της Γερμανίας, της Ελλάδας, της Ιρλανδίας και της Ιταλίας, υπό διαφορετικές επινοηθείσες ονομασίες: Sanasthmax, Becloneb, Beclospin, Clenil. Το Clenil (και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του) σε μονοδόση εγκρίθηκε για πρώτη φορά μέσω εθνικής διαδικασίας στην Ιταλία το 1991, στη συνέχεια εγκρίθηκε μέσω εθνικών διαδικασιών στη Γαλλία, ενώ στην Ιρλανδία, τη Γερμανία και την Ελλάδα εγκρίθηκε μέσω διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης με την Ιρλανδία ως κράτος μέλος αναφοράς.

Στην Ιταλία, το nBDP ενδείκνυται επί του παρόντος σε ενήλικες και παιδιά για τη θεραπεία του άσθματος, καθώς και άλλων αναπνευστικών παθήσεων με στένωση των αεραγωγών στους πνεύμονες (βρογχοστενωτική πάθηση), ειδικά όταν δεν κρίνεται ικανοποιητική ή κατάλληλη η χρήση φαρμάκου στη μορφή εισπνεόμενου αερολύματος υπό πίεση ή ξηρής σκόνης για εισπνοή. Το nBDP ενδείκνυται επίσης σε αλλεργική και ιδιοπαθή ρινίτιδα, σε φλεγμονώδεις και αλλεργικές παθήσεις των ρινικών κοιλοτήτων και της ρινοφαρυγγικής οδού.

Στη Γαλλία, το nBDP ενδείκνυται ως αντιφλεγμονώδης αγωγή για το επίμονο άσθμα βαριάς μορφής στα παιδιά.

Στην Ιρλανδία, τη Γερμανία και την Ελλάδα, το nBDP ενδείκνυται σε ενήλικες και παιδιά για τη θεραπεία του βρογχικού άσθματος, όταν δεν κρίνεται ικανοποιητική ή κατάλληλη η χρήση φαρμάκου στη μορφή εισπνεόμενου αερολύματος υπό πίεση ή ξηρής σκόνης για εισπνοή.

Λόγω των αποκλίσεων στις εθνικές αποφάσεις που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για τα προϊόντα που περιέχουν nBDP, η Ιταλία κοινοποίησε στις 19 Ιουνίου 2015 στην CHMP/στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων την κίνηση διαδικασίας παραπομπής, βάσει του άρθρου 30 της οδηγίας 2001/83/EK, για το Clenil και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, με σκοπό τη διευθέτηση των αποκλίσεων μεταξύ των πληροφοριών προϊόντος που έχουν εγκριθεί σε εθνικό επίπεδο και, κατ' επέκταση, την εναρμόνιση των αποκλινουσών πληροφοριών προϊόντος σε ολόκληρη την ΕΕ.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP

Θεραπεία συντήρησης για το άσθμα

Η εν λόγω ένδειξη της θεραπείας συντήρησης για το άσθμα όταν δεν κρίνεται ικανοποιητική ή κατάλληλη η χρήση φαρμάκου στη μορφή εισπνεόμενου αερολύματος υπό πίεση ή ξηρής σκόνης για εισπνοή είναι επί του παρόντος εγκεκριμένη και στα πέντε κράτη-μέλη όπου το προϊόν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας.

Η CHMP συμφώνησε με την ένδειξη «στη θεραπεία συντήρησης για το άσθμα» σύμφωνα με τα διαθέσιμα επιστημονικά στοιχεία και τις συστάσεις κατευθυντήριων γραμμών, όπου τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή θεωρούνται θεραπεία πρώτης γραμμής όταν έχει πραγματοποιηθεί διάγνωση άσθματος και όπου οι εισπνοές με εκνεφωτή συνιστώνται όταν η χρήση άλλων φορητών συσκευών εισπνοής δεν κρίνεται κατάλληλη.

Άλλες αναπνευστικές παθήσεις με στένωση των αεραγωγών στους πνεύμονες (βρογχοστενωτική πάθηση)

Στην Ιταλία, το Clenil ενδείκνυται επί του παρόντος για τη θεραπεία άλλων αναπνευστικών παθήσεων με στένωση των αεραγωγών στους πνεύμονες (βρογχοστενωτική πάθηση). Η εν λόγω ένδειξη δεν έχει επί του παρόντος εγκριθεί στα άλλα τέσσερα κράτη μέλη της ΕΕ (Ελλάδα, Γερμανία, Γαλλία και Ιρλανδία).

Τα στοιχεία και τα επιχειρήματα που παρασχέθηκαν από τον ΚΑΚ σχετικά με την ευεργετική επίδραση του nBDP στη θεραπεία των προτεινόμενων ενδείξεων γενικής διατύπωσης (βρογχοσπασμωδική πάθηση ως αρχική, φλεγμονώδεις διαταραχές της αναπνευστικής οδού ιδιαίτερα εκείνες που συνοδεύονται από συριγμό ως δεύτερη) κρίθηκαν από την CHMP ανεπαρκή για τον προσδιορισμό της ιατρικής ανάγκης και του πληθυσμού-στόχου (έλλειψη δοκιμών επαρκούς σχεδιασμού και μεγέθους). Κατά συνέπεια, οι προτεινόμενες ενδείξεις γενικής διατύπωσης κρίθηκαν μη αποδεκτές.

Μετά την αρνητική θέση της CHMP σχετικά με την ένδειξη γενικής διατύπωσης, ο ΚΑΚ πρότεινε μια περιορισμένη ένδειξη «συμπτωματική θεραπεία υποτροπιάζοντος συριγμού σε παιδιά προσχολικής ηλικίας», για την οποία επήλθε συμφωνία με ορισμένες αλλαγές.

Τα περισσότερα επεισόδια συριγμού σε παιδιά προσχολικής ηλικίας (ηλικίας ≤ 5 ετών) σχετίζονται με ιογενείς λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, οι οποίες παρουσιάζουν συχνά υποτροπή σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Ο αθροιστικός επιπολασμός του συριγμού ισούται περίπου με 50% στην ηλικία των 6 ετών. Τα παιδιά προσχολικής ηλικίας με υποτροπιάζοντα συριγμό διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης άσθματος κατά τη διάρκεια της σχολικής ηλικίας. Σε αυτόν τον πληθυσμό, το άσθμα και ο συριγμός δεν αλληλοεπικαλύπτονται πάντοτε και είναι δύσκολο να αποφανθεί κάποιος τότε ο υποτροπιάζων συριγμός αποτελεί την αρχική εκδήλωση του άσθματος.

Η σίγουρη διάγνωση του άσθματος σε παιδιά ηλικίας ≤ 5 ετών είναι δύσκολη, διότι τα επεισόδια αναπνευστικών συμπτωμάτων, όπως συριγμός και βήχας, απαντώνται επίσης συχνά σε παιδιά που δεν πάσχουν από άσθμα, κυρίως στις ηλικίες 0–2 ετών. Η ένδειξη του nBDP για τον συριγμό θα επέτρεπε στους παιδίατρους να αντιμετωπίσουν μικρά παιδιά που υποφέρουν από υποτροπιάζοντα συριγμό όταν δεν είναι εφικτή η σαφής διάγνωση άσθματος, σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της GINA¹. Πράγματι, η CHMP σημείωσε ότι ο περιορισμός της ένδειξης αποκλειστικά στο «άσθμα» θα μπορούσε να οδηγήσει σε υποθεραπεία των παιδιών ηλικίας ≤ 5 ετών που παρουσιάζουν υποτροπιάζοντα συριγμό χωρίς κανέναν άλλον εμφανή παράγοντα κινδύνου για άσθμα.

Αναγνωρίζεται ότι τα επιστημονικά στοιχεία για το όφελος του nBDP στη θεραπεία του υποτροπιάζοντος συριγμού σε παιδιά προσχολικής ηλικίας είναι περιορισμένα [τα μόνα υποστηρικτικά επιστημονικά στοιχεία προέρχονται από τους Papi και συνεργάτες (2009), στη μελέτη των οποίων έχει σημειωθεί μεθοδολογικό σφάλμα]. Ωστόσο, δεν αναμένεται να υπάρξουν διαθέσιμες για το nBDP μελέτες υψηλού, σύμφωνα με τα σημερινά κριτήρια, επιπέδου, ώστε να υποστηριχθεί η ένδειξη για την οποία χορηγήθηκε άδεια στην Ιταλία πριν από πολλά έτη.

Συνολικά, η CHMP συμφώνησε στην τελική διατύπωση της ένδειξης «θεραπεία του συριγμού σε παιδιά ηλικίας έως 5 ετών».

Η CHMP συμφώνησε επίσης ότι υπάρχει ανάγκη παροχής επαρκών στοιχείων στις πληροφορίες προϊόντος, σχετικά με τον κίνδυνο από τη μακροχρόνια έκθεση σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 ετών. Αυτές ακριβώς οι συστάσεις αναφορικά με τη διάρκεια της θεραπείας και την ανάγκη παρακολούθησης περιλαμβάνονται στις παραγράφους 4.2 και 4.4 της ΠΧΠ.

Παιδιατρικό ηλικιακό εύρος

Η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη ενδείκνυται επί του παρόντος για παιδιά σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ όπου το προϊόν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας. Ο παιδιατρικός πληθυσμός για τον οποίον έχει εγκριθεί το προϊόν επιδιώκεται να είναι ο συνολικός παιδιατρικός πληθυσμός χωρίς να εξαιρούνται τα βρέφη και τα νήπια. Λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων δεδομένων και κατευθυντήριων γραμμών, η CHMP συμφώνησε ότι δεν θα πρέπει να υπάρχει κατώτερο ηλικιακό όριο, αναγνωρίζοντας την ύπαρξη πιθανής ανάγκης για βεκλομεθαζόνη σε ηλικία μικρότερη των 6 μηνών.

Όσον αφορά την ένδειξη του συριγμού, ο όρος «προσχολικής ηλικίας» όπως προτάθηκε από τον ΚΑΚ δεν κρίθηκε κατατοπιστικός από την CHMP, ούτε σύμφωνος με την κατευθυντήρια γραμμή της ΠΧΠ. Τα πλέον υποστηρικτικά στοιχεία για τη θεραπεία των παιδιών με υποτροπιάζοντα συριγμό (Papi et al., 2009)² προέρχονται από παιδιά ηλικίας 1–4 ετών. Στην κατευθυντήρια γραμμή της GINA, χαμηλή

¹ GINA: Από το έγγραφο *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Διατίθεται στην ηλεκτρονική διεύθυνση: <http://www.ginasthma.org/>.

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

δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (ICS) (θεραπεία ελέγχου) συνιστάται ως η προτιμώμενη αρχική θεραπεία για τον έλεγχο του άσθματος σε παιδιά ηλικίας 5 ετών και κάτω. Λόγω της δυσκολίας ορισμού ενός κατώτερου ηλικιακού ορίου για τη θεραπεία του άσθματος/της κατάστασης του συριγμού στον παιδιατρικό πληθυσμό, η CHMP θεώρησε σκοπιμότερο να το αφήσει ανοικτό.

Αλλεργική και ιδιοπαθής ρινίτιδα, φλεγμονώδεις και αλλεργικές παθήσεις των ρινικών κοιλοτήτων και της ρινοφαρυγγικής οδού

Η εν λόγω ένδειξη είναι επί του παρόντος εγκεκριμένη μόνο στην Ιταλία, ένα από τα πέντε κράτη μέλη της ΕΕ όπου το προϊόν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας.

Τα στοιχεία που κατέθεσε ο ΚΑΚ προς υποστήριξη της εν λόγω ένδειξης αποτελούνταν από 4 μελέτες, εκ των οποίων μόνο μία είναι τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (Profita et al., 2013)³. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές⁴, η χρήση κορτικοστεροειδών μέσω της ενδορρινικής οδού συνιστάται για ρινίτιδα ήπιας-μέτριας μορφής. Οι μελέτες για την αλλεργική ρινίτιδα διεξήχθησαν πραγματικά με χρήση ενδορρινικού εκνεφώματος. Στην πραγματικότητα, τα φαρμακευτικά σκευάσματα για εισπνοή με εκνεφωτή προορίζονται για τη θεραπεία του άσθματος, καθώς χορηγούν σωματίδια με κατανομή μεγέθους σωματιδίων μικρότερη από 5 μικρά, που μπορούν να φτάσουν στους κατώτερους αεραγωγούς με τη χρήση μάσκας προσώπου. Το γεγονός ότι κάποιο εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή το οποίο χορηγείται μέσω της μάσκας προσώπου δεν είναι κατάλληλο για χορήγηση στη ρινική κοιλότητα αποδεικνύεται επίσης από το παρατιθέμενο άρθρο των Profita και συνεργατών, όπου δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ της βαθμολογίας συμπτωμάτων της ρινίτιδας μεταξύ του nBDP που χορηγήθηκε μέσω μάσκας προσώπου και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.

Ο ΚΑΚ δήλωσε ότι μέσω της εισπνοής με εκνεφωτή είναι δυνατή η χορήγηση φαρμάκων στους παραρρινίους κόλπους, ενώ μέσω των ρινικών εκνεφωμάτων δεν είναι. Ωστόσο, η αναφερόμενη μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 5 υγιείς ενήλικες, που δεν αποτελούν αντιπροσωπευτικό δείγμα.

Τέλος, πρόσφατα στοιχεία αναφέρουν ότι η κατανομή του τοπικού διαλύματος σε μη χειρουργημένους παραρρινίους κόλπους είναι περιορισμένη, με την εισπνοή με εκνεφωτή να είναι επίσης αναποτελεσματική αποδίδοντας διείσδυση στους κόλπους < 3%. Cain και συνεργάτες⁵

Συμπερασματικά, η CHMP έκρινε ότι τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποστηρίζουν τις προτεινόμενες ενδείξεις για «αλλεργική και ιδιοπαθή ρινίτιδα, φλεγμονώδεις και αλλεργικές παθήσεις των ρινικών κοιλοτήτων και της ρινοφαρυγγικής οδού» για το nBDP.

Παράγραφος 4.2 – Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Μέγιστη ημερήσια δόση

Ο ΚΑΚ πρότεινε την εναρμόνιση των δοσολογικών συστάσεων βάσει των δόσεων που μελετήθηκαν σε κλινικές δοκιμές και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της GINA. Με την επανεξέταση όλων των διαθέσιμων δεδομένων, περιλαμβανομένων των δεδομένων ασφάλειας από την περίοδο μετά την κυκλοφορία, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι είναι αποδεκτή μια μέγιστη ημερήσια δόση ίση με 3.200 µg BDP σε ενήλικες και εφήβους, που είναι σύμφωνη με την τρέχουσα σύσταση στη Γερμανία, την Ιρλανδία και την Ελλάδα, καθώς και μια μέγιστη ημερήσια δόση ίση με 1.600 µg σε παιδιά, που είναι σύμφωνη με την τρέχουσα σύσταση στη Γαλλία.

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 Κατευθυντήρια γραμμή 2015 «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma» (ARIA): Διατίθεται στην ηλεκτρονική διεύθυνση <http://www.wiia.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.

Χορήγηση άπαξ ημερησίως έναντι χορήγησης δις ημερησίως

Βάσει επανεξέτασης των διαθέσιμων δεδομένων, η CHMP έκρινε ότι τόσο το δοσολογικό σχήμα άπαξ ημερησίως όσο και το δοσολογικό σχήμα δις ημερησίως είναι αποδεκτά. Στην κλινική διαχείριση του άσθματος, η συμμόρφωση του ασθενούς με τη μακροχρόνια εισπνεόμενη θεραπεία είναι εξαιρετικής σημασίας και η δυνατότητα της χορήγησης άπαξ ημερησίως δεν θα πρέπει να αποκλείεται. Κυρίως όμως, η θεραπεία με ICS προσαρμόζεται πάντοτε στον ασθενή και παρακολουθείται στενά από τον ιατρό σε ό,τι αφορά τον έλεγχο των συμπτωμάτων, αποκλείοντας, κατά συνέπεια, την ύπαρξη παρατεταμένου μη ικανοποιητικού ελέγχου των συμπτωμάτων λόγω της χορήγησης άπαξ ημερησίως.

Διάρκεια θεραπείας

Άσθμα και συριγμός

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι για τη θεραπεία του άσθματος δεν θα πρέπει να γίνεται καμία ενδεικτική αναφορά στη διάρκεια της θεραπείας στην ΠΧΠ. Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική κρίση βάσει της βαρύτητας και της συχνότητας των συμπτωμάτων και των παθήσεων του ασθενούς κατά περίπτωση.

Για την ένδειξη του υποτροπιάζοντος συριγμού σε μικρά παιδιά, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι εάν δεν παρατηρηθεί κανένα θεραπευτικό όφελος εντός 2-3 μηνών, το Clenil θα πρέπει να διακόπτεται. Επιπλέον, η διάρκεια της θεραπείας για τον υποτροπιάζοντα συριγμό δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τους 3 μήνες, προκειμένου να αποφεύγεται άσκοπη μακροχρόνια έκθεση, εκτός εάν επιβεβαιωθεί η διάγνωση του άσθματος. Αναφέρεται επίσης παραπομπή στην παράγραφο 4.4.

Τρόπος χορήγησης

Ο ΚΑΚ πρότεινε την αναθεώρηση της παραγράφου 4.2 της ΠΧΠ, προκειμένου να συμπεριληφθούν λεπτομερέστερες πληροφορίες για τα συστήματα εισπνοής μέσω εκνεφωτή. Η CHMP έκρινε ότι η συμπερίληψη των επώνυμων προϊόντων για εισπνοή μέσω εκνεφωτή στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ δεν ήταν αποδεκτή, καθώς δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για την υποστήριξη αυτής. Ως εκ τούτου, δεν γίνεται αναφορά σε επώνυμο προϊόν στις πληροφορίες προϊόντος, αλλά σε «προωθητικούς εκνεφωτές».

Άλλες παράγραφοι της ΠΧΠ

Οι παράγραφοι «4.3 Αντενδείξεις» έως «5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια» έχουν εναρμονιστεί ώστε να περιλαμβάνουν τις σχετικές διαθέσιμες πληροφορίες ή έχουν τροποποιηθεί ως προς τη διατύπωσή τους σύμφωνα με το επικυρωμένο πρότυπο της επιτροπής ελέγχου ποιότητας των εγγράφων.

Η παράγραφος 1 (εμπορική ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος), οι παράγραφοι 2 (ποιοτική και ποσοτική σύνθεση), 6.1 (κατάλογος με τα έκδοχα) και 6.2 (ασυμβατότητες) έχουν επικαιροποιηθεί με μικρές αλλαγές για να συμφωνούν με το πρότυπο της επιτροπής ελέγχου ποιότητας των εγγράφων.

Οι παράγραφοι 6.3 (διάρκεια ζωής), 6.4 (ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος) 6.5 (φύση και συστατικά του περιέκτη) και 6.6 (Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός) έχουν επικαιροποιηθεί σύμφωνα με τη σύσταση για πολλαπλή χρήση της φύσιγγας των 800 µg.

Επισήμανση

Οι αλλαγές που πραγματοποιήθηκαν στην ΠΧΠ αποτυπώθηκαν με ακρίβεια στην επισήμανση, ανάλογα με την περίπτωση. Ωστόσο, οι περισσότερες παράγραφοι αναμένεται να συμπληρωθούν σε εθνικό επίπεδο.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Το φύλλο οδηγιών χρήσης τροποποιήθηκε ώστε να αποτυπώνει τις αλλαγές στην ΠΧΠ

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- το πεδίο εφαρμογής της παραπομπής ήταν η εναρμόνιση των πληροφοριών προϊόντος,
- οι πληροφορίες προϊόντος που προτάθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/EK.
- Η επιτροπή εξέτασε τις αποκλίσεις που προσδιορίστηκαν στην κοινοποίηση για το Clenil και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, καθώς και τις υπόλοιπες παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος.
- Η επιτροπή επανεξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ προς υποστήριξη της προτεινόμενης εναρμόνισης των πληροφοριών προϊόντος.
- Η επιτροπή συμφώνησε σε εναρμονισμένες πληροφορίες προϊόντος για το Clenil και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του.