

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El dipropionato de beclometasona (BDP) es un glucocorticoide y un profármaco del metabolito activo, el 17-monopropionato de beclometasona. El dipropionato de beclometasona ejerce una acción antiinflamatoria local en el control del asma bronquial.

Los productos en suspensión de nebulizador de BDP (nBDP) están autorizados en cinco estados miembro de la UE, entre los que se incluyen Alemania, Francia, Grecia, Irlanda e Italia bajo diferentes denominaciones de fantasía: Sanasthmax, Becloneb, Beclospin y Clenil. Clenil (y sus nombres asociados) en monodosis se aprobó por primera vez mediante procedimiento nacional en Italia en 1991, posteriormente fue aprobado a través de procedimientos nacionales en Francia; mientras que en Irlanda, Alemania y Grecia se aprobó un procedimiento de reconocimiento mutuo con Irlanda como Estado miembro de referencia.

En Italia, el nBDP está indicado actualmente tanto en adultos como en niños para el tratamiento del asma y otras afecciones respiratorias con el estrechamiento de las vías respiratorias en los pulmones (condición broncoestenótica), especialmente cuando el uso de inhaladores presurizados o de polvo seco no es adecuado o conveniente. El nBDP también está indicado en la rinitis alérgica e idiopática, en afecciones alérgicas e inflamatorias de las cavidades nasales y del tracto nasofaríngeo.

En Francia, el nBDP está indicado como tratamiento antiinflamatorio del asma persistente grave en niños.

En Irlanda, Alemania y Grecia, el nBDP está indicado en adultos y niños para el tratamiento del asma bronquial, en caso de que inhalador presurizado o de polvo seco no sea adecuado o conveniente.

Por causa de las decisiones nacionales divergentes adoptadas por los Estados miembros con respecto a la autorización de los productos que contienen nBDP, Italia notificó al CHMP de la Agencia Europea de Medicamentos el 19 de junio de 2015 un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE para Clenil y nombres asociados, con el fin de resolver las divergencias entre la información del producto autorizada nacionalmente y armonizar así la información del producto divergente en toda la UE.

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

Tratamiento de mantenimiento del asma

Esta indicación del tratamiento de mantenimiento del asma, cuando el uso de los inhaladores presurizados o de polvo seco no es adecuado o conveniente, se ha aprobado en cinco estados miembro en los que está autorizado el producto.

El CHMP aceptó la indicación «en el tratamiento de mantenimiento del asma» de acuerdo con las pruebas científicas disponibles y las recomendaciones orientativas en las que la inhalación de corticosteroides se considera el primer tratamiento una vez establecido el diagnóstico del asma y recomendado el uso de nebulizadores cuando el uso de otros inhaladores manuales no sea adecuado.

Otras afecciones respiratorias con el estrechamiento de las vías respiratorias en los pulmones (condición broncoestenótica)

Clenil está actualmente indicado para el tratamiento de otras afecciones respiratorias con el estrechamiento de las vías respiratorias en los pulmones (condición broncoestenótica) en Italia. Esta indicación no está autorizada actualmente en los otros cuatro estados miembro de la UE (Grecia, Alemania, Francia e Irlanda).

Las pruebas y la argumentación proporcionada por el TAC sobre el efecto beneficioso del nBDP en el tratamiento de las indicaciones propuestas (condición broncoestenótica, como primera indicación, y trastornos inflamatorios del tracto respiratorio en particular asociado con sibilancias, como segunda

indicación) han sido consideradas insatisfactorias por el CHMP en la identificación de la necesidad médica y de la población de destino (carencia de ensayos con un tamaño y diseño adecuados). Por tanto, las indicaciones amplias propuestas se consideraron inaceptables.

Tras la posición negativa del CHMP con respecto a la indicación amplia, el TAC propuso un «tratamiento sintomático de sibilancias recurrentes en niños de preescolar» que se aceptó con algunos cambios.

La mayoría de las sibilancias en niños de preescolar (≤ 5 años) se asocian con infecciones del tracto respiratorio superior, que se producen de forma habitual en este grupo de edad. La incidencia acumulativa de sibilancias es casi del 50 % a la edad de 6 años. Los preescolares con sibilancias recurrentes presentan un riesgo elevado de desarrollar asma durante la edad escolar; en esta población, el asma y las sibilancias no siempre se solapan y resulta difícil decidir si las sibilancias recurrentes son la presentación inicial del asma.

Un diagnóstico seguro del asma en niños ≤ 5 años es difícil, ya que los síntomas respiratorios episódicos como las sibilancias y la tos también son comunes en niños sin asma, especialmente en los niños de 0 a 2 años. La indicación del nBDP en las sibilancias permitiría a los pediatras tratar a los niños que padecen sibilancias recurrentes cuando no se consigue un diagnóstico claro del asma, de acuerdo con las directrices de GINA¹. De hecho, el CHMP observó que limitar la indicación únicamente al «asma» podría dar lugar a un tratamiento insuficiente de los niños de ≤ 5 años con sibilancias recurrentes sin ningún otro factor de riesgo aparente para el asma.

Se sabe que las pruebas científicas sobre las ventajas de nBDP en el tratamiento de las sibilancias recurrentes en preescolares son limitadas (la única prueba científica de apoyo procede de Papi y colaboradores (2009) en el cual se observa un sesgo metodológico); sin embargo, según los criterios actuales, no se espera disponer de estudios de alta calidad que apoyen la indicación de nBDP que se ha concedido en Italia hace muchos años.

En general, el CHMP aceptó la redacción final de "tratamiento de sibilancias en niños de más de 5 años".

El CHMP también aceptó que existe la necesidad de proporcionar la información adecuada en la información sobre el producto sobre el riesgo de exposición a largo plazo en niños de menos de 5 años. Dichas recomendaciones en relación a la duración el tratamiento y las necesidades de supervisión se incluyen en las secciones 4.2 y 4.4 del RCP.

Intervalo de edad pediátrica

El dipropionato de beclometasona está indicado actualmente en niños de todos los estados miembro de la UE en los que se autorice el producto. La población pediátrica para la que se aprueba el producto pretende ser la población pediátrica global, sin excluir a niños ni bebés mayores. Al tener en cuenta los datos y directrices disponibles, el CHMP aceptó que no debería existir un límite de edad inferior, ya que existe una posible necesidad de beclometasona en niños menores de 6 meses.

En cuanto a la indicación en sibilancias, el término «preescolar», según ha propuesto el TAC no se consideró como informativo por el CHMP y no es conforme a la directriz del RCP. Las pruebas más serviciales para el tratamiento de las sibilancias recurrentes en niños (Papi et al., 2009)² inscribieron a niños de 1-4 años. En la directriz GINA, se recomienda ICS de dosis baja (tratamiento controlador) como el tratamiento inicial preferido para controlar el asma en niños de 5 años o menos. Dada la dificultad de definir un límite de edad inferior para el tratamiento del asma/sibilancias en la población pediátrica, el CHMP consideró más adecuado dejarlo abierto.

Rinitis alérgica e idiopática, afecciones inflamatorias y alérgicas de las cavidades nasales y del tracto rinofaríngeo.

Esta indicación está autorizada solamente en Italia, uno de los cinco países de los estados miembro de la UE donde el producto está autorizado.

¹ GINA: De la estrategia global para la gestión y prevención del asma, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Puede consultarse en: <http://www.ginasthma.org/>.

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

Las pruebas proporcionadas por el TAC para apoyar esta indicación constaron de 4 estudios, de los cuales solamente uno es un ensayo clínico aleatorio (Profita et al., 2013)³. De acuerdo con las directrices más recientes⁴, se recomienda el uso de corticosteroides para rinitis de leve a moderada por vía intranasal. Los estudios sobre la rinitis alérgica se realizaron utilizando un pulverizador intranasal. De hecho, las formulaciones farmacéuticas para nebulización están diseñadas para el tratamiento del asma, ya que proporcionan partículas con una granulometría inferior a 5 micrómetros que pueden llegar a las vías respiratorias inferiores usando máscaras faciales; el mencionado artículo de Profita y colaboradores demuestra también que una suspensión en nebulizador a través de la máscara facial no es adecuada para su administración a la cavidad nasal; no se observaron diferencias entre el nBDP administrado mediante máscara facial y el grupo del placebo respecto a la puntuación de los síntomas de la rinitis.

El TAC afirmaba que la nebulización puede administrar fármacos a los senos paranasales, mientras que los pulverizadores nasales no pueden. Sin embargo, el estudio hizo referencia a 5 adultos saludables inscritos, que no constituyen una muestra representativa.

Por último, pruebas recientes indican que la distribución de la solución tópica para senos sin operar es limitada, y la nebulización tampoco es eficaz, con una penetración sinusal <3% (Cain y colaboradores)⁵.

Como conclusión, el CHMP consideró que las pruebas disponibles no apoyan las indicaciones propuestas en la «rinitis alérgica e idiopática, afecciones alérgicas e inflamatorias de las cavidades nasales y del tracto rinofaríngeo» para el nBDP.

Sección 4.2. – Posología y forma de administración

Dosis diaria máxima

El TAC propuso recomendaciones de dosis armonizadas en función de las dosis estudiadas en los ensayos clínicos y de acuerdo con las directrices GINA.

En la revisión de todos los datos disponibles, incluidos los datos de seguridad posteriores a la comercialización, el CHMP concluyó que es aceptable una dosis máxima de 3200 ug de BDP al día en adultos y adolescentes, que es conforme a la recomendación actual en Alemania, Irlanda y Grecia, y de un máximo de 1600 ug al día en niños, que es conforme a la recomendación actual en Francia.

Administración diaria frente a dos veces al día

Basándose en una revisión de los datos disponibles, el CHMP consideró que son aceptables los regímenes de dosificación tanto de una vez al día como de dos veces al día. En la gestión clínica del asma, la adhesión del paciente al tratamiento de inhalación a largo plazo es de extrema importancia y no debe descartarse la posibilidad de una administración una vez al día. Y lo que es más importante, el tratamiento de ICS siempre está adaptado al paciente y vigilado por el médico en lo referente al control de los síntomas, descartando así la posibilidad de un control de síntomas insatisfactorio prolongado debido a la administración una vez al día.

Duración del tratamiento

Asma y sibilancias

El CHMP concluyó que para el tratamiento del asma, no debería notificarse ninguna indicación de duración del tratamiento en el RCP; la duración del tratamiento debe estar basada en el juicio clínico basado en la gravedad y frecuencia de los síntomas y en las condiciones del paciente caso por caso.

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 2015: Disponible en <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.

Con respecto a las indicaciones de sibilancia recurrente en niños pequeños, el CHMP concluyó que si no se observan ventajas del tratamiento en 2-3 meses, debería interrumpirse la administración de Clenil. Además, la duración del tratamiento de la sibilancia recurrente no debería ser superior a 3 meses, a menos que se confirme el diagnóstico de asma, para evitar una exposición a largo plazo innecesaria. También se menciona la referencia cruzada con la sección 4.4.

Forma de administración

El TAC propuso revisar la sección 4.2 del RCP para incluir más información detallada sobre los sistemas nebulizadores. El CHMP consideró que la inclusión de los nebulizadores de marca en la sección 4.2 del RCP no era aceptable ya que no se disponía de datos que la apoyaran. En la información sobre el producto no se hace referencia a una marca, sino más bien a un “nebulizador tipo jet”.

Otras secciones del RCP

Las secciones 4.3 Contraindicaciones, a 5.3 Datos de seguridad preclínicos se han armonizado para incluir la información disponible pertinente, o modificar el texto según la plantilla del QRD.

La sección 1 (nombre del medicamento), las secciones 2 (composición cualitativa y cuantitativa), 6.1 (lista de excipientes) y 6.2 (incompatibilidades) se han actualizado con cambios menores para que sean conformes con la plantilla del QRD.

Las secciones 6.3 (periodo de validez), 6.4 (precauciones especiales de almacenamiento), 6.5 (naturaleza y contenido del recipiente) y 6.6 (precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones) se han actualizado de acuerdo con la recomendación de usos múltiples de la ampolla de 800 ug.

Etiquetado

Las modificaciones realizadas en el RCP se han reflejado en el etiquetado según corresponda; sin embargo, la mayor parte de las secciones se completarán en cada país.

Prospecto

El prospecto se ha modificado para reflejar los cambios realizados en el RCP

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando lo siguiente:

- el alcance del procedimiento de arbitraje fue la armonización de la información sobre el producto,
- se ha evaluado la información sobre el producto propuesta por los titulares de la autorización de comercialización a partir de la documentación presentada y del debate científico mantenido en el seno del Comité;
- El Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE.
- El Comité ha examinado las divergencias identificadas en la notificación para Clenil y denominaciones asociadas, así como en las secciones restantes de la información sobre el producto.
- El Comité ha revisado la totalidad de los datos presentados por el TAC en apoyo de la armonización propuesta de la información sobre el producto.
- El Comité ha aceptado la información armonizada sobre el producto para Clenil y denominaciones asociadas.