

## **Annexe II**

### **Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

Le dipropionate de béclométhasone (BDP) est un glucocorticoïde et une prodrogue du métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométhasone. Le dipropionate de béclométhasone a une action locale anti-inflammatoire dans le contrôle de l'asthme bronchique.

Les produits de suspension pour inhalation par nébuliseur de BDP (nBDP) sont autorisés dans cinq États membres de l'UE comprenant la France, l'Allemagne, la Grèce, l'Irlande et l'Italie sous différents noms de fantaisie: Sanasthmax, Becloneb, Beclospin, Clenil. Clenil (et noms associés) en monodose a été approuvé pour la première fois dans le cadre de procédures nationales en Italie en 1991, puis approuvé dans le cadre de procédures nationales en France, et dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle en Irlande, en Allemagne et en Grèce, l'Irlande étant l'État membre de référence.

En Italie, le nBDP est actuellement indiqué à la fois chez l'adulte et chez l'enfant pour le traitement de l'asthme, et d'autres affections respiratoires présentant un rétrécissement des voies aériennes dans les poumons (asthme bronchosténotique), en particulier lorsque l'utilisation d'inhalateurs pressurisés ou d'inhalateurs de poudre sèche n'est pas satisfaisante ou appropriée. Le nBDP est également indiqué dans la rhinite allergique et idiopathique, les affections inflammatoires et allergiques des cavités nasales et du rhinopharynx.

En France, le nBDP est indiqué dans le traitement anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère chez l'enfant.

En Irlande, en Allemagne et en Grèce, le nBDP est indiqué à la fois chez l'adulte et chez l'enfant dans le traitement de l'asthme bronchique lorsque l'utilisation d'inhalateurs pressurisés ou d'inhalateurs de poudre sèche n'est pas satisfaisante ou appropriée.

Compte tenu des décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant l'autorisation des produits contenant des nBDP (et noms associés), le 19 juin 2015, l'Italie a notifié au CHMP/à l'Agence européenne des médicaments une saisine aux termes de l'article 30 de la directive 2001/83/CE pour Clenil et noms associés, afin de remédier aux divergences entre les informations sur le produit autorisé sur le plan national, et, donc, d'harmoniser ces informations divergentes sur le produit dans toute l'UE.

## Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

### *Traitement d'entretien de l'asthme*

Cette indication du traitement d'entretien de l'asthme lorsque l'utilisation d'inhalateurs pressurisés ou d'inhalateurs de poudre sèche n'est pas satisfaisante ou appropriée est actuellement approuvée dans les cinq États membres où le produit est autorisé.

Le CHMP a approuvé l'indication «dans le traitement d'entretien de l'asthme» conformément aux éléments scientifiques disponibles et aux recommandations des lignes directrices dans lesquelles les corticostéroïdes inhalés (CSI) sont envisagés comme traitement de première ligne lorsqu'un diagnostic d'asthme a été établi et que des nébuliseurs sont recommandés lorsque l'utilisation d'autres inhalateurs de poche n'est pas appropriée.

### *Autres affections respiratoires présentant un rétrécissement des voies aériennes dans les poumons (asthme bronchosténotique)*

Clenil est actuellement indiqué dans le traitement d'autres affections respiratoires présentant un rétrécissement des voies aériennes dans les poumons (asthme bronchosténotique) en Italie. Cette indication n'est actuellement pas autorisée dans les quatre autres États membres de l'UE (Grèce, Allemagne, France et Irlande).

Les éléments de preuve et les arguments fournis par le TAMM sur l'effet bénéfique du nBDP dans le traitement des indications élargies proposées (l'asthme bronchosténotique en tant qu'indication initiale, les troubles inflammatoires des voies respiratoires en particulier associés à une respiration sifflante en tant qu'indication secondaire) ont été jugés insatisfaisants par le CHMP pour identifier le besoin médical et la population cible (absence d'essais de conception et d'ampleur adéquates). Ainsi, les indications larges proposées ont été jugées inacceptables.

Suite à la position négative du CHMP sur les indications larges, le TAMM a proposé une indication plus limitée «traitement symptomatiquement de la respiration sifflante récurrente chez l'enfant d'âge préscolaire» qui a été acceptée avec certaines modifications.

La respiration sifflante chez l'enfant d'âge préscolaire ( $\leq 5$  ans) est associée la plupart du temps à des infections des voies respiratoires hautes, qui se reproduisent fréquemment dans ce groupe d'âge. La prévalence cumulée de la respiration sifflante est pratiquement de 50 % à l'âge de 6 ans. Les enfants d'âge préscolaire ayant une respiration sifflante récurrente présentent un risque élevé de développer de l'asthme à l'âge scolaire; dans cette population, l'asthme et la respiration sifflante ne sont pas toujours couplés et il est difficile d'établir dans quels cas la respiration sifflante récurrente est le symptôme initial de l'asthme.

Il est difficile d'établir un diagnostic exact de l'asthme chez les enfants âgés de moins de 5 ans, parce que des symptômes respiratoires épisodiques tels que la respiration sifflante et la toux sont également fréquents chez les enfants non asthmatiques, en particulier chez les enfants âgés de 0 à 2 ans.

L'indication de nBDP dans le traitement de la respiration sifflante permettrait aux pédiatres de traiter les jeunes enfants souffrant de respiration sifflante récurrente lorsqu'il n'est pas possible d'obtenir un diagnostic clair d'asthme, conformément aux lignes directrices de l'initiative mondiale contre l'asthme (Global Initiative for Asthma, GINA)<sup>1</sup>. En effet, le CHMP a noté que le fait de restreindre l'indication à «l'asthme» uniquement pourrait conduire à un sous-traitement des enfants âgés de moins de 5 ans ayant une respiration sifflante récurrente sans autres facteurs de risque apparents d'asthme.

Il est admis que les preuves scientifiques sur le bénéfice du nBDP dans le traitement de la respiration sifflante récurrente chez les enfants d'âge préscolaire sont limitées (les seules preuves scientifiques sont issues de Papi et al. (2009) dans lesquelles des biais méthodologiques ont été identifiés).

Cependant, on ne s'attend pas à ce que des études de haut niveau, selon les critères actuels, soient disponibles pour le nBDP afin d'étayer l'indication qui a été approuvée en Italie il y a de nombreuses années.

Globalement, le CHMP a approuvé le libellé final de l'indication «traitement de la respiration sifflante chez les enfants âgés de moins de 5 ans».

Le CHMP a également convenu qu'il est nécessaire d'apporter des informations adéquates dans les informations sur le produit sur le risque d'une exposition à long terme chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Des recommandations concernant la durée du traitement et la nécessité d'une surveillance sont incluses dans les rubriques 4.2 et 4.4 du RCP.

#### *Fourchette d'âge des enfants*

Le dipropionate de béclométhasone est actuellement indiqué chez l'enfant dans tous les États membres de l'UE où le produit est autorisé. La population pédiatrique pour laquelle le produit est approuvé est censée être la population pédiatrique globale sans exclure les nourrissons et les enfants en bas âge.

Compte tenu des données disponibles et des lignes directrices, le CHMP a convenu qu'il ne doit pas y avoir de limite d'âge inférieure en reconnaissant que la béclométhasone peut éventuellement être nécessaire avant l'âge de 6 mois.

En ce qui concerne l'indication dans le traitement de la respiration sifflante, le terme «âge préscolaire» proposé par le TAMM n'a pas été considéré comme étant informatif par le CHMP et a été jugé non conforme aux lignes directrices du RCP. La plupart des éléments étayant le traitement de la respiration sifflante récurrente chez l'enfant (Papi et al., 2009)<sup>2</sup> concernaient des enfants âgés de 1 à 4 ans. Dans

<sup>1</sup> GINA: stratégie mondiale de prise en charge et de prévention de l'asthme, initiative mondiale contre l'asthme (Global Initiative for Asthma, GINA) 2015. À consulter à l'adresse: <http://www.ginasthma.org/>.

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

les lignes directrices du GINA, un CSI à faible dose (traitement de contrôle) est recommandé comme traitement initial pour contrôler l'asthme chez les enfants de moins de 5 ans. En raison de la difficulté à fixer une limite d'âge inférieure dans le traitement de l'asthme/la respiration sifflante dans la population pédiatrique, le CHMP a jugé plus approprié de ne pas en fixer.

#### *Rhinite allergique et idiopathique, affections inflammatoires et allergiques des cavités nasales et du rhinopharynx*

Cette indication est actuellement autorisée uniquement en Italie, un seul des cinq États membres de l'UE où le produit est autorisé.

Les éléments de preuve fournis par le TAMM étayant cette indication étaient constitués de 4 études, dont une seule est un essai clinique randomisé (Profita et al., 2013)<sup>3</sup>. Conformément aux lignes directrices les plus récentes<sup>4</sup>, l'utilisation de corticostéroïdes est recommandée pour la rhinite légère à modérée par voie intranasale. Les études sur la rhinite allergique ont effectivement été réalisées en utilisant un pulvérisateur nasal. En fait, les formulations pharmaceutiques pour nébulisation sont destinées au traitement de l'asthme car elles délivrent des particules ayant une distribution granulométrique inférieure à 5 microns qui peuvent atteindre les voies respiratoires inférieures en utilisant un masque facial; le fait qu'une suspension pour inhalation par nébuliseur administrée par l'intermédiaire d'un masque facial ne soit pas appropriée pour une administration dans les cavités nasales est également démontré par l'article de Profita et al. dans lequel aucune différence n'a été observée entre le nBDP administré par l'intermédiaire d'un masque facial et le groupe sous placebo pour le score des symptômes de la rhinite.

Le TAMM a indiqué que la nébulisation peut délivrer des substances médicamenteuses aux sinus paranasaux tandis qu'un pulvérisateur nasal ne le peut pas. Cependant, l'étude a été menée sur 5 adultes en bonne santé, ce qui n'est pas un échantillon représentatif.

Enfin, des preuves récentes démontrent que la distribution d'une solution topique dans des sinus non opérés est limitée, la nébulisation étant également inefficace avec une pénétration des sinus inférieure à 3 %. Cain et al.<sup>5</sup>

En conclusion, le CHMP a estimé que les éléments de preuve disponibles n'étaient pas les indications proposées dans le traitement des «rhinite allergique et idiopathique, affections inflammatoires et allergiques des cavités nasales et du rhinopharynx» pour le nBDP.

## **Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration**

### *Dose quotidienne maximale*

Le TAMM a proposé des recommandations de dosage harmonisées sur la base des doses étudiées dans des essais cliniques conformément aux lignes directrices du GINA.

Après examen de toutes les données disponibles, y compris des données de sécurité après mise sur le marché, le CHMP a conclu que des doses quotidiennes maximales de 3200 µg de BDP chez l'adulte et l'adolescent, conformément à la recommandation actuelle en Allemagne, en Irlande et en Grèce, et de 1600 µg chez l'enfant, conformément à la recommandation actuelle en France, sont acceptables.

### *Administration une fois par jour par rapport à deux fois par jour*

Après examen des données disponibles, le CHMP a estimé qu'une administration une fois par jour et une administration deux fois par jour sont toutes deux acceptables. Dans la prise en charge clinique de l'asthme, l'observance du patient à une inhalothérapie à long terme est d'une extrême importance et la

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guideline 2015: À consulter à l'adresse:  
<http://www.whiar.org/Documents&Resources.php>

<sup>5</sup> Cain et al. «European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps» 2012; Update on the management of chronic rhinosinusitis. 2013; *Infect Drug Resist.*

possibilité d'une administration une fois par jour ne doit pas être exclue. Fait plus important encore, le traitement par les CSI est toujours adapté à chaque patient et étroitement surveillé par le médecin sur le plan du contrôle des symptômes, excluant ainsi un contrôle prolongé insatisfaisant des symptômes du fait d'une administration une fois par jour.

#### *Durée du traitement*

#### *Asthme et respiration sifflante*

Le CHMP a conclu que pour le traitement de l'asthme, aucune indication de la durée du traitement ne doit être communiquée dans le RCP; la durée du traitement doit être basée, au cas par cas, sur le jugement clinique en fonction de la gravité et de la fréquence des symptômes et de l'état du patient. Pour l'indication de respiration sifflante récurrente chez les jeunes enfants, le CHMP a conclu que si aucun bénéfice n'est observé en 2 à 3 mois, le traitement par Clenil doit être interrompu. De plus, la durée du traitement de la respiration sifflante récurrente ne doit pas dépasser 3 mois, à moins qu'un diagnostic d'asthme soit confirmé pour éviter une exposition inutile à long terme. Une référence croisée à la rubrique 4.4 est également mentionnée.

#### *Mode d'administration*

Le TAMM a proposé de réviser la rubrique 4.2 du RCP pour inclure des informations plus détaillées sur les systèmes de nébulisation. Le CHMP a estimé que l'inclusion des nébuliseurs de marque dans la rubrique 4.2 du RCP n'était pas acceptable étant donné l'absence de données disponibles à l'appui. En conséquence, il n'est fait référence à aucune marque, mais plutôt à un «nébuliseur à jet» dans les informations sur le produit.

#### **Autres rubriques du RCP**

Les rubriques 4.3 (Contre-indications) à 5.3 (Données de sécurité préclinique) ont été harmonisées pour inclure les informations disponibles pertinentes, ou leur libellé a été modifié conformément au modèle QRD attesté.

Les rubriques 1 (Dénomination du médicament), 2 (Composition qualitative et quantitative), 6.1 (Liste des excipients), et 6.2 (Incompatibilités) ont été mises à jour par des modifications mineures pour être conformes au modèle QRD.

Les rubriques (Durée de conservation), 6.4 (Précautions particulières de conservation) 6.5 (Nature et contenu de l'emballage extérieur) et 6.6 (Précautions particulières d'élimination et manipulation) ont été mises à jour conformément aux recommandations pour un usage multiple de l'ampoule de 800 µg.

#### **Étiquetage**

Les modifications apportées au RCP ont été reportées sur l'étiquetage, le cas échéant, mais la mise à jour de la plupart des rubriques a été laissée au soin de chaque État.

#### **Notice**

La notice a été modifiée pour tenir compte des modifications apportées au RCP.

#### **Motifs de l'avis du CHMP**

Considérant que:

- l'objet de la saisine était l'harmonisation des informations sur le produit;
- les informations sur le produit proposées par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché ont été examinées sur la base de la documentation fournie et des discussions scientifiques tenues au sein du comité;
- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE;
- le comité a examiné les divergences identifiées dans la notification pour Clenil et noms associés, ainsi que les rubriques restantes des informations sur le produit.
- Le comité a examiné l'ensemble des données soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché à l'appui de l'harmonisation proposée des informations sur le produit.
- Le comité a accepté les informations sur le produit harmonisées pour Clenil et noms associés.