

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Beclometasone dipropionato (BDP) è un glucocorticoide e un profarmaco del metabolita attivo, beclometasone-17-monopropionato. Il beclometasone dipropionato esercita un'azione antinfiammatoria a livello locale nel controllo dell'asma bronchiale.

I prodotti in sospensione per nebulizzatore di BDP (nBDP) sono autorizzati in cinque Stati membri dell'UE che comprendono Francia, Germania, Grecia, Irlanda e Italia, con nomi di fantasia differenti: Sanasthmax, Becloneb, Beclospin, Clenil. Clenil (e denominazioni associate) monodose è stato inizialmente approvato con procedura nazionale in Italia nel 1991 e successivamente è stato approvato con procedure nazionali in Francia, mentre in Irlanda, Germania e Grecia è stato approvato tramite procedura di mutuo riconoscimento con l'Irlanda come Stato membro di riferimento.

In Italia nBDP è attualmente indicato sia negli adulti sia nei bambini per il trattamento dell'asma e di altre patologie respiratorie associate al restringimento delle vie aeree nei polmoni (condizione di broncostenosi), specificamente quando l'uso di inalatori pressurizzati o a polvere secca non dà risultati soddisfacenti o è controindicato. nBDP è indicato anche nelle riniti allergiche e idiopatiche, nelle affezioni infiammatorie e allergiche delle cavità nasali e del tratto rinofaringeo.

In Francia nBDP è indicato come trattamento antinfiammatorio dell'asma persistente grave nei bambini.

In Irlanda, Germania e Grecia nBDP è indicato negli adulti e nei bambini per il trattamento dell'asma bronchiale quando l'uso di inalatori pressurizzati o a polvere secca non dà risultati soddisfacenti o è controindicato.

In seguito alle divergenti decisioni nazionali adottate dagli Stati membri in merito all'autorizzazione dei prodotti contenenti BDP, il 19 giugno 2015 l'Italia ha notificato al CHMP/Agenzia europea per i medicinali un deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE per Clenil e denominazioni associate, al fine di risolvere le divergenze tra le informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) autorizzate a livello nazionale e in tal modo armonizzare le diverse informazioni sul prodotto nell'UE.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

Trattamento di mantenimento dell'asma

L'indicazione di trattamento di mantenimento dell'asma quando l'uso di inalatori pressurizzati o a polvere secca non dà risultati soddisfacenti o è controindicato è attualmente approvata in tutti i cinque Stati membri in cui il prodotto è autorizzato.

Il CHMP ha approvato l'indicazione "nel trattamento di mantenimento dell'asma" in linea con l'evidenza scientifica e le raccomandazioni delle linee guida disponibili, che considerano i corticosteroidi per via inalatoria il trattamento di prima linea quando è stata fatta una diagnosi di asma ed è raccomandato l'uso di nebulizzatori quando è controindicato l'utilizzo di altri inalatori portatili.

Altre condizioni respiratorie associate al restringimento delle vie aeree nei polmoni (condizione di broncostenosi)

In Italia Clenil è indicato per il trattamento di altre condizioni respiratorie associate al restringimento delle vie aeree nei polmoni (condizione di broncostenosi). Tale indicazione non è attualmente autorizzata negli altri quattro Stati membri dell'UE (Grecia, Germania, Francia e Irlanda).

Il CHMP ha ritenuto che le prove e le argomentazioni fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio riguardanti l'effetto benefico di nBDP nel trattamento dell'ampio spettro delle indicazioni proposte (condizione di broncostenosi come prima indicazione, disturbi infiammatori delle vie respiratorie in particolare quelle associate a sibilo come seconda) non fossero sufficienti a

individuare la necessità medica e la popolazione bersaglio (mancanza di studi con un disegno e una dimensione adeguati). Pertanto, le ampie indicazioni proposte sono state considerate inaccettabili.

In seguito al parere negativo del CHMP sull'ampia indicazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ne ha proposto una ristretta di "trattamento sintomatico dei sibili ricorrenti nei bambini in età prescolare" che è stata accettata con alcune modifiche.

Nella maggior parte dei casi, il sibilo nei bambini in età prescolare (≤ 5 anni) è associato a infezioni virali delle vie aeree superiori, frequenti in questa fascia d'età. La prevalenza complessiva del sibilo è quasi del 50% nei bambini di 6 anni. I bambini in età prescolare con sibili ricorrenti sono ad alto rischio di sviluppare asma in età scolare; in questa popolazione l'asma e il sibilo non sempre coincidono ed è difficile stabilire quando il sibilo ricorrente è il sintomo iniziale dell'asma.

Una diagnosi certa di asma nei bambini ≤ 5 anni di età è problematica perché sintomi respiratori episodici quali sibilo e tosse sono comuni anche nei bambini senza asma, specialmente in quelli di età compresa tra 0 e 2 anni. L'indicazione di nBDP per i sibili consentirebbe ai pediatri di curare i bambini piccoli che soffrono di sibili ricorrenti quando non si arriva a una chiara diagnosi di asma, in linea con le linee guida GINA¹. Infatti, il CHMP ha constatato che limitare l'indicazione solo ad "asma" potrebbe causare un sottotrattamento dei bambini ≤ 5 anni di età con sibilo ricorrente senza altri fattori di rischio apparenti per l'asma.

È risaputo che l'evidenza scientifica del beneficio di nBDP nel trattamento dei sibili ricorrenti in età prescolare è limitata (l'unica prova scientifica a supporto è uno studio di Papi e colleghi (2009) in cui è stato riscontrato un errore sistematico metodologico); ciò nonostante, non sono previsti studi di standard elevati, in base ai criteri odierni, su nBDP a supporto dell'indicazione per cui è stato approvato in Italia molti anni fa.

Nel complesso, il CHMP ha approvato l'indicazione finale con la formulazione "trattamento dei sibili in bambini fino ai 5 anni".

Il CHMP ha anche concordato sulla necessità di fornire informazioni adeguate nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) in merito al rischio di esposizione prolungata nei bambini di età inferiore a 5 anni. Pertanto, nei paragrafi 4.2 e 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono state incluse raccomandazioni riguardanti la durata del trattamento e la necessità di monitoraggio.

Fascia di età pediatrica

Beclometasone dipropionato è attualmente indicato nei bambini in tutti gli Stati membri dell'UE in cui il prodotto è autorizzato. La popolazione pediatrica per cui il medicinale è approvato è la popolazione pediatrica generale, inclusi i neonati. Considerando i dati disponibili e le linee guida, il CHMP ha convenuto che non debba esserci un limite minimo di età riconoscendo che vi è la possibile necessità di beclometasone al di sotto dei 6 mesi di età.

Per quanto riguarda l'indicazione nel sibilo, il CHMP ha ritenuto l'espressione "età prescolare", così come proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, non sufficientemente informativa e non in linea con le linee guida riguardanti il riassunto delle caratteristiche del prodotto. Gli studi che maggiormente sostenevano il trattamento del sibilo ricorrente nei bambini (Papi et al., 2009)² avevano arruolato bambini dell'età di 1-4 anni. Nelle linee guida GINA, basse dosi di ICS (trattamento di controllo) sono raccomandate come trattamento iniziale standard per il controllo dell'asma nei bambini fino ai 5 anni di età. A causa della difficoltà di stabilire un limite inferiore di età per il trattamento dell'asma/sibilo nella popolazione pediatrica, il CHMP ha ritenuto più appropriato non specificarlo.

¹ GINA: Strategia globale per la gestione e la prevenzione dell'asma, Iniziativa globale per l'asma (GINA) 2015. Disponibile su: <http://www.ginasthma.org/>.

² Papi A. et al., "Trattamento nebulizzato regolare rispetto a quello al bisogno nei bambini in età prescolare con sibilo". Allergy 2009; 64: 1463–1471.

Riniti allergiche e idiopatiche, affezioni infiammatorie e allergiche delle cavità nasali e del tratto rinofaringeo

Questa indicazione è attualmente approvata solo in Italia, uno su cinque Stati membri dell'UE in cui il prodotto è autorizzato.

Le prove fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a supporto di tale indicazione sono costituite da 4 studi, uno solo dei quali è una sperimentazione clinica randomizzata (Profita et al., 2013)³. In base alle più recenti linee guida⁴, l'uso di corticosteroidi è raccomandato per le riniti di grado lieve o moderato per via intranasale. Gli studi sulla rinite allergica sono stati effettivamente condotti utilizzando spray intranasali. In effetti, le formulazioni farmaceutiche da nebulizzare sono mirate al trattamento dell'asma poiché rilasciano particelle con una distribuzione granulometrica inferiore a 5 micron che sono in grado di raggiungere le vie aeree inferiori attraverso mascherine; il fatto che una sospensione da nebulizzare somministrata tramite mascherina non sia adatta per la somministrazione tramite la cavità nasale è dimostrato anche dal citato articolo di Profita e colleghi, che non riscontrarono differenze tra nBDP somministrato tramite mascherina e il gruppo placebo relativamente al punteggio dei sintomi per la rinite.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha affermato che la nebulizzazione è in grado di liberare i farmaci nei seni paranasali, a differenza degli spray nasali. Tuttavia, lo studio si riferiva a 5 adulti sani arruolati, il che non costituisce un campione rappresentativo.

Infine, studi recenti indicano che la distribuzione della soluzione topica ai seni non operati è limitata e anche la nebulizzazione è inefficace, con una penetrazione nei seni inferiore al 3%. Cain e colleghi.⁵

In conclusione, il CHMP ha ritenuto le prove disponibili inadeguate a sostenere le indicazioni proposte di nBDP in "rinite allergica e idiopatica, affezioni infiammatorie e allergiche delle cavità nasali e del tratto rinofaringeo".

Paragrafo 4.2 – Posologia e modo di somministrazione

Dose massima giornaliera

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto delle raccomandazioni armonizzate sul dosaggio basate sulle dosi studiate nelle sperimentazioni cliniche e in linea con le linee guida GINA.

In seguito a una revisione di tutti i dati disponibili, inclusi i dati post-immissione in commercio sulla sicurezza, il CHMP è giunto alla conclusione che siano accettabili una dose massima giornaliera di 3 200 ug di BDP negli adulti e negli adolescenti, in linea con l'attuale raccomandazione in Germania, Irlanda e Grecia, e una dose massima giornaliera di 1 600 ug nei bambini, in linea con l'attuale raccomandazione in Francia.

Somministrazione una volta al giorno rispetto a due volte al giorno

In base a una revisione dei dati disponibili, il CHMP ha ritenuto che siano accettabili entrambi i regimi posologici monogiornaliero e bigiornaliero. Nella gestione clinica dell'asma, l'aderenza del paziente alla terapia inalatoria a lungo termine è di estrema importanza e non deve essere preclusa la possibilità della somministrazione una volta al giorno. Ancora più importante, la terapia con ICS è sempre specifica per il paziente e strettamente monitorata dal medico per quanto riguarda il controllo dei sintomi, prevenendo in questo modo il verificarsi di un prolungato controllo insufficiente dei sintomi conseguente alla somministrazione monogiornaliera.

³ Profita M. et al. "Effetto del beclometasone nebulizzato sull'infiammazione delle vie respiratorie e quadro clinico dei bambini con asma allergico e rinite: uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo". Int Arch Allergy Immunol 2013;161:53-64.

⁴ Linee guida ARIA (Rinite allergica e suo impatto sull'asma) 2015: disponibili all'indirizzo

<http://www.whiar.org/Documents&Resources.php>

⁵ Cain et al. "Documento sulla posizione europea relativamente alla rinosinusite e ai polipi nasali" 2012; aggiornamento sulla gestione della rinosinusite cronica. 2013; Infect Drug Resist.

Durata della terapia

Asma e sibilo

Il CHMP ha concluso che il riassunto delle caratteristiche del prodotto non deve riportare un'indicazione della durata della terapia per il trattamento dell'asma; la durata del trattamento deve essere basata sul parere clinico del medico a seconda della gravità e della frequenza dei sintomi e delle condizioni del paziente, seguendo un approccio caso per caso.

Per l'indicazione nel sibilo ricorrente in bambini piccoli, il CHMP è giunto alla conclusione che Clenil deve essere interrotto se entro 2-3 mesi non si osserva nessun beneficio dal trattamento. Inoltre, la durata del trattamento del sibilo ricorrente non deve superare 3 mesi, a meno che la diagnosi di asma non sia confermata, al fine di evitare un'esposizione prolungata non necessaria. È menzionato anche un riferimento incrociato con il paragrafo 4.4.

Modo di somministrazione

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di aggiornare il paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto per includere informazioni più dettagliate sui nebulizzatori. Il CHMP ha ritenuto che l'aggiunta di nebulizzatori di marca nel paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto non fosse accettabile in quanto non erano disponibili dati a supporto. Pertanto, nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) non si fa riferimento a una marca ma a un'"ampolla nebulizzatrice".

Altri paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto

I paragrafi dal 4.3 Controindicazioni al 5.3 Dati preclinici di sicurezza sono stati armonizzati per includere le informazioni rilevanti disponibili oppure per modificare la formulazione in base al formato QRD di attestazione.

Ai paragrafi 1 (Nome del medicinale), 2 (Composizione qualitativa e quantitativa), 6.1 (Elenco degli eccipienti) e 6.2 (Incompatibilità) sono state apportate modifiche minori per essere in linea con il formato QRD.

I paragrafi 6.3 (Periodo di validità), 6.4 (Precauzioni particolari per la conservazione), 6.5 (Natura e contenuto del contenitore) e 6.6 (Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione) sono stati aggiornati in linea con la raccomandazione per il multiuso della fiala da 800 ug.

Etichettatura

Le relative sezioni dell'etichettatura sono state uniformate alle modifiche introdotte nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, tuttavia la maggior parte dei paragrafi è stata tralasciata affinché sia completata a livello nazionale.

Foglio illustrativo

Il foglio illustrativo è stato aggiornato per rispecchiare le modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Motivi del parere del CHMP

Considerato che

- lo scopo del deferimento era l'armonizzazione delle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo);
- le informazioni sul prodotto proposte dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono state valutate sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica in seno al comitato;
- il comitato ha preso in esame il deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha esaminato le differenze individuate nella notifica per Clenil e denominazioni associate, nonché gli altri paragrafi delle informazioni sul prodotto;

- il comitato ha esaminato la totalità dei dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a sostegno della proposta di armonizzazione delle informazioni sul prodotto;
- il comitato ha approvato le informazioni sul prodotto armonizzate per Clenil e denominazioni associate.