

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Beclometasondipropionaat (BDP) is een glucocorticoïde en een pro-drug van de actieve metaboliet, beclometason-17-monopropionaat. Beclometasondipropionaat heeft een lokale ontstekingsremmende werking bij de controle van astma bronchiale.

BDP-vernevelsuspensies (nBDP-suspensieproducten) zijn in vijf EU-lidstaten, te weten, Frankrijk, Duitsland, Griekenland, Ierland en Italië, onder verschillende fantasienamen goedgekeurd: Sanasthmax, Becloneb, Beclospin, Clenil. De monodosisformulering van Clenil (en verwante namen) werd voor het eerst in 1991 via een nationale procedure goedgekeurd in Italië en daarna via een nationale procedure in Frankrijk en via een procedure van wederzijdse erkenning in Ierland, Duitsland en Griekenland, met Ierland als rapporterende lidstaat.

In Italië is nBDP op dit moment bij zowel volwassenen als kinderen geïndiceerd voor de behandeling van astma, en andere respiratoire aandoeningen met vernauwing van de luchtwegen in de longen (bronchostenotische aandoening), in het bijzonder wanneer het gebruik van aerosol- of droogpoederinhalatoren onbevredigend of niet passend is. nBDP is ook geïndiceerd bij allergische en idiopathische rinitis, inflammatoire en allergische aandoeningen van de neusholten en van de neus- en keelholte.

In Frankrijk is nBDP geïndiceerd als ontstekingsremmende behandeling van ernstige aanhoudende astma bij kinderen.

In Ierland, Duitsland en Griekenland is nBDP bij zowel volwassenen als kinderen geïndiceerd voor de behandeling van astma bronchiale wanneer het gebruik van aerosol- of droogpoederinhalatoren onbevredigend of niet passend is.

Vanwege de uiteenlopende beslissingen die de lidstaten op nationaal niveau hebben genomen met betrekking tot de toelating van producten die nBDP bevatten, stelde Italië het CHMP/Europees Geneesmiddelenbureau op 19 juni 2015 in kennis van een officiële verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG als gewijzigd voor Clenil en verwante namen, om de verschillen tussen de nationaal goedgekeurde productinformatiedocumenten weg te nemen en zo deze productinformatie in de hele EU te harmoniseren.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

Onderhoudsbehandeling van astma

Deze indicatie van de onderhoudsbehandeling van astma wanneer het gebruik van aerosol- of droogpoederinhalatoren onbevredigend of niet passend is, is op dit moment goedgekeurd in alle vijf lidstaten waar het product is geregistreerd.

Het CHMP stemde in met de indicatie "bij de onderhoudsbehandeling van astma", overeenkomstig het beschikbare wetenschappelijke bewijsmateriaal en de aanbevelingen in richtlijnen waarin inhalatiecorticosteroïden als de eerstelijnsbehandeling worden beschouwd wanneer een diagnose van astma is gesteld, en vernevelaars worden aanbevolen wanneer het gebruik van andere met de hand vastgehouden inhalatoren niet passend is.

Andere respiratoire aandoeningen met vernauwing van de luchtwegen in de longen (bronchostenotische aandoening)

Clenil is op dit moment in Italië geïndiceerd voor de behandeling van andere respiratoire aandoeningen met vernauwing van de luchtwegen in de longen (bronchostenotische aandoening). Deze indicatie is op dit moment niet goedgekeurd in de andere vier EU-lidstaten (Griekenland, Duitsland, Frankrijk en Ierland).

Het bewijs en de argumentatie die door de vergunninghouder werden aangevoerd met betrekking tot het gunstige effect van nBDP in de behandeling van de voorgestelde brede indicaties (als eerste bronchostenotische aandoening, als tweede inflammatoire aandoeningen van de luchtwegen in het bijzonder gepaard gaande met piepende ademhaling), werden door het CHMP onbevredigend gevonden bij het vaststellen van de medische noodzaak en de doelpopulatie (ontbreken van adequaat opgezette proeven van voldoende omvang). De voorgestelde brede indicaties werden zodoende onaanvaardbaar geacht.

Na het negatieve standpunt van het CHMP over de brede indicatie, stelde de vergunninghouder een smallere indicatie voor, te weten, "symptomatische behandeling van terugkerende piepende ademhaling bij peuters en kleuters", die met enkele wijzigingen werd overeengekomen.

De meeste gevallen van piepende ademhaling bij peuters en kleuters (≤ 5 jaar oud) houden verband met virusinfecties van de bovenste luchtwegen, die in deze leeftijdsgroep vaak terugkeren. De cumulatieve prevalentie van piepende ademhaling is bijna 50% op de leeftijd van 6 jaar. Peuters en kleuters met terugkerende piepende ademhaling lopen een groot risico om op de schoolleeftijd astma te ontwikkelen; in deze populatie overlappen astma en piepende ademhaling elkaar niet altijd en het is moeilijk om vast te stellen wanneer een terugkerende piepende ademhaling het eerste teken van astma is.

Een betrouwbare diagnose van astma bij kinderen ≤ 5 jaar is moeilijk, omdat episodische respiratoire problemen zoals piepende ademhaling en hoesten ook veel voorkomen bij kinderen zonder astma, in het bijzonder kinderen van 0–2 jaar. De nBDP-indicatie bij piepende ademhaling stelt kinderartsen in staat om jonge kinderen die lijden aan terugkerende piepende ademhaling, te behandelen wanneer een duidelijke diagnose van astma niet haalbaar is, overeenkomstig de GINA-richtlijn¹. Het CHMP merkte zelfs op dat een beperking van de indicatie tot uitsluitend "astma" zou kunnen leiden tot onderbehandeling van kinderen ≤ 5 jaar met terugkerende piepende ademhaling zonder andere duidelijke risicofactoren voor astma.

Er wordt erkend dat het wetenschappelijk bewijs van de voordelen van nBDP bij de behandeling van terugkerende piepende ademhaling bij peuters en kleuters beperkt is (het enige ondersteunende wetenschappelijke bewijsmateriaal is afkomstig van Papi et al. (2009), waarin een methodologische bias is geconstateerd); er zullen voor nBDP naar verwacht echter geen onderzoeken van (overeenkomstig de huidige criteria) hoge kwaliteit beschikbaar zijn om de indicatie te ondersteunen die vele jaren geleden in Italië werd goedgekeurd.

In het algemeen stemde het CHMP in met de uiteindelijke bewoording "behandeling van piepende ademhaling bij kinderen tot en met 5 jaar oud" van de indicatie.

Het CHMP was ook van mening dat in de PI adequate informatie moet worden gegeven over het risico van langdurige blootstelling bij kinderen jonger dan 5 jaar. Daarom zijn in de rubrieken 4.2 en 4.4 van de SPC aanbevelingen met betrekking tot de duur van de behandeling en de noodzaak van controle opgenomen.

Pediatrische leeftijdsgroep

Beclomethasondipropionaat is op dit moment geïndiceerd bij kinderen in alle EU-lidstaten waar het product is geregistreerd. De beoogde populatie van pediatrische patiënten waarvoor het product wordt goedgekeurd, is de totale populatie van pediatrische patiënten zonder uitsluiting van zuigelingen en peuters. Rekening houdend met de beschikbare gegevens en richtlijnen, was het CHMP van mening dat er geen ondergrens voor de leeftijd moet zijn, omdat het erkende dat er mogelijk behoefte is aan beclometason voor kinderen jonger dan 6 maanden.

Wat betreft de indicatie voor piepende ademhaling, werd het begrip "peuters en kleuters" zoals voorgesteld door de vergunninghouder door het CHMP niet informatief en niet in lijn met de SPC-richtsnoer geacht. Het meest ondersteunende bewijs voor de behandeling van kinderen met terugkerende piepende ademhaling (Papi et al., 2009)² berust op gegevens van deelnemende kinderen

¹ GINA: Uit 'Global Strategy for Asthma Management and Prevention', Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Beschikbaar via: <http://www.ginasthma.org/>.

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

in de leeftijd van 1-4 jaar. In de GINA-richtlijn wordt een lage dosis ICS (controletherapie) aanbevolen als initiële behandeling die de voorkeur heeft om astma onder controle te krijgen bij kinderen van 5 jaar en jonger. Omdat een lagere leeftijdsgrens voor de behandeling van astma/piepende ademhaling bij pediatrie patiënten moeilijk is vast te stellen, achtte het CHMP het passender om de leeftijdsgrens open te laten.

Allergische en idiopathische rinitis, inflammatoire en allergische aandoeningen van de neusholten en van de neus- en keelholte

Deze indicatie is op dit moment uitsluitend goedgekeurd in Italië, een van de vijf EU-lidstaten waar het product is geregistreerd.

Het door de vergunninghouder aangevoerde bewijs ter ondersteuning van deze indicatie bestond uit vier onderzoeken, waarvan er slechts één een gerandomiseerde klinische studie was (Profita et al., 2013)³. Volgens de meest recente richtlijnen⁴, is voor lichte tot matige rinitis het gebruik van corticosteroiden via de intranasale route aanbevolen. De studies bij allergische rinitis daadwerkelijk uitgevoerd met gebruik van een intranasale spray. Farmaceutische formuleringen voor verneveling zijn in feite bedoeld voor de behandeling van astma, aangezien zij deeltjes afgeven met een deeltjesgrootteverdeling van minder dan 5 micron die met hulp van gezichtsmaskers de lagere luchtwegen kunnen bereiken. Het feit dat een vernevelsuspensie die via een gezichtsmasker wordt toegediend, niet geschikt is voor toediening aan de neusholten, wordt ook aangetoond in het aangehaalde artikel van Profita et al., waarin er geen verschillen in de rinitis-symptoomscore werden waargenomen tussen de groep die nBDP kreeg toegediend via een gezichtsmasker en de placebogroep.

De vergunninghouder stelde dat geneesmiddelen door verneveling aan neusbijholten kunnen worden toegediend, terwijl dit met neussprays niet kan. De studie had echter betrekking op 5 gezonde deelnemende volwassenen, wat geen representatieve steekproef is.

Tot slot, komt uit recent bewijs naar voren dat de verspreiding van topische oplossing naar de niet-geopereerde bijholten beperkt is, en dat verneveling ook ineffectief is bij <3% penetratie van de bijholten. Cain et al.⁵

Samenvattend kan worden gesteld dat het CHMP van oordeel was dat het beschikbare bewijs de voorgestelde indicaties voor nBDP bij "allergische en idiopathische rinitis, inflammatoire en allergische aandoeningen van de neusholten en van de neus- en keelholte" niet ondersteunt.

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

Maximale dagdosis

De vergunninghouder stelde geharmoniseerde doseringsaanbevelingen voor op basis van de doses die in klinische proeven zijn onderzocht en in overeenstemming met de GINA-richtlijnen.

Op basis van de bestudering van alle beschikbare gegevens, met inbegrip van veiligheidsgegevens die zijn verkregen na het in de handel brengen, concludeerde het CHMP dat een maximale dagdosis van 3200 ug BDP bij volwassenen en jongeren, die in overeenstemming is met de huidige aanbeveling in Duitsland, Ierland en Griekenland, en een maximale dagdosis van 1600 ug bij kinderen, die in overeenstemming is met de huidige aanbeveling in Frankrijk, aanvaardbaar is.

Toediening eenmaal daags versus tweemaal daags

Op basis van de bestudering van de beschikbare gegevens, was het CHMP van mening dat zowel doseringsregimes met toediening eenmaal daags als met toediening tweemaal daags aanvaardbaar zijn.

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: Beschikbaar via: <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.

Bij de klinische beheersing van astma is het van het grootste belang dat de patiënt zich goed aan de langdurige inhalatietherapie houdt, en mag de mogelijkheid van toediening eenmaal daags niet worden uitgesloten. Wat belangrijker is, is dat ICS-therapie altijd op de patiënt wordt afgestemd en op het punt van symptoombestrijding altijd zorgvuldig door de arts wordt bewaakt, zodat langere perioden van onbevredigende symptoombestrijding als gevolg van toediening eenmaal daags worden voorkomen.

Behandelingsduur

Astma en piepende ademhaling

Het CHMP was van mening dat voor de behandeling van astma geen indicatie van de behandelingsduur in de SPC hoefde te worden opgenomen; de duur van de behandeling moet van geval tot geval worden gebaseerd op een klinische beoordeling op basis van de ernst en frequentie van de symptomen en de conditie van de patiënt.

Voor terugkerende piepende ademhaling bij jonge kinderen, was het CHMP van mening dat de behandeling met Clenil moet worden stopgezet indien er binnen 2-3 maanden geen voordeel wordt waargenomen. De behandelingsduur van terugkerende piepende ademhaling mag niet langer zijn dan drie maanden, tenzij een diagnose van astma is bevestigd, om onnodig lange blootstelling te voorkomen. Kruisverwijzing naar rubriek 4.4 is ook vermeld.

Wijze van toediening

De vergunninghouder stelde voor om rubriek 4.2 van de SPC te herzien om gedetailleerdere informatie over de vernevelaars op te nemen. Het CHMP was van mening dat opneming van de vernevelaars bepaalde grote merken in rubriek 4.2 van de SPC niet aanvaardbaar was, omdat gegevens ter ondersteuning daarvan niet beschikbaar waren. In de productinformatie wordt dus niet verwezen naar een merk, maar naar een “verstuiver”.

Overige rubrieken van de SPC

Rubriek 4.3 (Contra-indicaties) tot en met rubriek 5.3 (Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek) zijn geharmoniseerd om de relevante beschikbare informatie op te nemen of om de formulering in overeenstemming te brengen met het huidige QRD-sjabloon.

Rubriek 1 (Naam van het geneesmiddel), rubriek 2 (Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling), rubriek 6.1 (Lijst van hulpstoffen) en rubriek 6.2 (Gevalen van onverenigbaarheid) zijn bijgewerkt met kleinere wijzigingen om ze in overeenstemming te brengen met het QRD-sjabloon.

Rubriek 6.3 (Houdbaarheid), rubriek 6.4 (Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren), rubriek 6.5 (Aard en inhoud van de verpakking) en rubriek 6.6 (Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies) zijn bijgewerkt overeenkomstig de aanbeveling voor meervoudig gebruik van de ampul van 800 µg.

Etikettering

De in de SPC aangebrachte veranderingen kwamen, voor zover relevant, consistent tot uiting in de etikettering, hoewel de meeste rubrieken nog nationaal moeten worden geïmplementeerd.

Bijsluiter

De bijsluiter is aangepast aan de veranderingen in de SPC.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- de basis voor de verwijzing de harmonisatie van de productinformatie was;
- de productinformatie die de vergunninghouders voorstelden, is beoordeeld aan de hand van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité;
- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG in acht heeft genomen;
- het Comité de geïdentificeerde verschillen in de kennisgeving voor Clenil en verwante namen in aanmerking heeft genomen, evenals de overige onderdelen van de productinformatie;

- het Comité alle gegevens heeft beoordeeld die door de vergunninghouder zijn ingediend ter ondersteuning van de voorgestelde harmonisatie van de productinformatie;
- het Comité heeft ingestemd met de geharmoniseerde productinformatie voor Clenil en verwante namen.