

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Dipropionian beklometazonu (ang. beclometasone dipropionate, BDP) jest lekiem z grupy glikokortykosteroidów i prolekiem dla aktywnego metabolitu 17-monopropionianu beklometazonu. Dipropionian beklometazonu wywiera miejscowe działanie przeciwzapalne wykorzystywane w leczeniu astmy oskrzelowej.

Produkty lecznicze zawierające zawiesinę BDP do nebulizacji (nBDP) uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie pięciu państw członkowskich UE – Francji, Grecji, Irlandii, Niemczech i Włoszech – pod różnymi nazwami: Sanasthmax, Becloneb, Beclospin i Clenil (i nazwy produktów związanych) w postaci pojedynczej dawki po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu w trybie procedury narodowej we Włoszech w roku 1991, a następnie uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w trybie procedury krajowej we Francji. Natomiast dopuszczenie do obrotu na terenie Irlandii, Grecji i Niemiec odbyło się w trybie procedury wzajemnego uznania, w której Irlandia miała status referencyjnego państwa członkowskiego.

We Włoszech nBDP posiada obecnie wskazanie do stosowania u osób dorosłych i dzieci w leczeniu astmy i innych stanów chorobowych układu oddechowego przebiegających z obturacją dróg oddechowych (zwięźeniem dróg oddechowych), w szczególności gdy stosowanie dozowników ciśnieniowych lub proszkowych daje niezadowalające efekty lub jest niewskazane. Stosowanie nBDP jest również wskazane w terapii alergicznego lub idiopatycznego nieżyty nosa oraz zmian zapalnych i alergicznych w obrębie jamy nosowej i nosowo-gardłowej.

We Francji stosowanie nBDP jest wskazane w leczeniu przeciwzapalnym astmy przewlekłej ciężkiej u dzieci.

W Irlandii, Grecji i Niemczech stosowanie nBDP jest wskazane do stosowania u osób dorosłych i dzieci w leczeniu astmy oskrzelowej, gdy stosowanie dozowników ciśnieniowych lub proszkowych daje niezadowalające efekty lub jest niewskazane.

Z powodu rozbieżności decyzji podejmowanych na szczeblu krajowym przez państwa członkowskie w odniesieniu do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających nBDP, w dniu 19 czerwca 2015 r. Włochy powiadomiły Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi/ Europejską Agencję Leków o oficjalnej procedurze arbitrażowej dotyczącej Clenilu (i nazw produktów związanych), zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE, w celu usunięcia rozbieżności wśród zatwierdzonych na szczeblach krajowych wersji informacji o produkcie i w ten sposób ujednolicenia ich w całej UE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

Terapia podtrzymująca astmy

We wszystkich pięciu państwach członkowskich, w których produkt leczniczy posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, zatwierdzone jest obecnie wskazanie do stosowania w terapii podtrzymującej astmy, gdy stosowanie dozowników ciśnieniowych lub proszkowych daje niezadowalające efekty lub jest niewskazane.

Komitety CHMP zgodził się ze wskazaniem „terapia podtrzymująca astmy” zgodnym z dostępnymi dowodami naukowymi i wytycznymi postępowania, gdy po rozpoznaniu astmy wziewne glikokortykosteroidy są uznawane za leczenie pierwszego rzutu, a terapia z zastosowaniem nebulizatorów jest wskazana w sytuacji, gdy stosowanie innych ręcznych inhalatorów nie jest zalecane.

Inne stany chorobowe układu oddechowego przebiegające z obturacją dróg oddechowych (zwężeniem dróg oddechowych)

We Włoszech stosowanie Clenilu jest obecnie wskazane w terapii innych stanów chorobowych układu oddechowego przebiegających z obturacją dróg oddechowych (zwężeniem dróg oddechowych). Wskazanie to nie jest obecnie zarejestrowane w innych państwach członkowskich UE (Grecja, Francja, Irlandia i Niemcy).

Przedstawione przez podmiot odpowiedzialny dowody i argumentacja dotyczące korzystnego działania nBDP stosowanego z tak szerokich wskazań (zwężenie dróg oddechowych jako pierwsze i choroby zapalne dróg oddechowych, szczególnie z występowaniem świszczącego oddechu, jako drugie) uznane zostały przez CHMP za niezadowalające dla ustalenia potrzeb medycznych i populacji docelowej (brak odpowiednio zaprojektowanych i szeroko zakrojonych badań klinicznych). Zaproponowane szerokie wskazania nie zostały zatem zaakceptowane.

W następstwie negatywnego stanowiska CHMP w odniesieniu do tych szerokich wskazań podmiot odpowiedzialny zaproponował zawężone wskazanie: „leczenie objawowe nawracającego świszczącego oddechu u dzieci w wieku przedszkolnym”, które po wprowadzeniu pewnych zmian zostało zaakceptowane.

Większość przypadków świszczącego oddechu u dzieci w wieku przedszkolnym (w wieku ≤ 5 lat) związanych jest z wirusowymi zapaleniami górnych dróg oddechowych, które często nawracają w tej grupie wiekowej. Ogólna częstość występowania świszczącego oddechu u dzieci w wieku 6 lat wynosi prawie 50%. Dzieci w wieku przedszkolnym z nawracającymi epizodami świszczącego oddechu znajdują się w grupie ryzyka rozwoju astmy w wieku szkolnym. W populacji tej występowanie astmy i świszczącego oddechu nie zawsze nakłada się na siebie, a stwierdzenie, kiedy nawroty świszczącego oddechu stanowią pierwszy objaw astmy, jest trudne.

Postawienie pewnego rozpoznania astmy u dzieci ≤ 5 . roku życia jest trudne, ponieważ epizody objawów ze strony układu oddechowego, takich jak świszczący oddech i kaszel, występują również często u dzieci, które nie chorują na astmę, zwłaszcza w odniesieniu do dzieci w wieku 0-2. roku życia. Wskazanie do stosowania nBDP w terapii świszczącego oddechu pozwoliłoby lekarzom pediatrom na leczenie małych dzieci cierpiących z powodu nawracających epizodów świszczącego oddechu, gdy pewne rozpoznanie astmy jest niemożliwe, co jest zgodne z zaleceniami GINA¹. W istocie CHMP zauważył, że ograniczenie wskazań do stosowania jedynie do „astmy” może prowadzić do nieadekwatnej terapii u dzieci ≤ 5 . roku życia z nawracającymi epizodami świszczącego oddechu bez innych oczywistych czynników ryzyka rozwoju astmy.

Uznaje się, że dowody naukowe wskazujące na korzyści ze stosowania nBDP w leczeniu nawracających epizodów świszczącego oddechu u dzieci w wieku przedszkolnym są ograniczone (jedyne przemawiające na korzyść takiego leczenia dowody naukowe pochodzą z badania Papi i wsp. (2009), w którym stwierdzono błędy metodologiczne). Jednakże nie można spodziewać się, aby dla nBDP dostępne były przemawiające za tym wskazaniem wyniki wysokiej jakości badań klinicznych spełniających obecnie obowiązujące wysokie standardy, ponieważ pozwolenie na dopuszczenie do obrotu we Włoszech zostało wydane wiele lat temu.

Podsumowując, CHMP ustalił ostateczne brzmienie wskazania do stosowania: „leczenie świszczącego oddechu u dzieci do 5. roku życia”.

CHMP uzgodnił również konieczność przedstawienia w informacji o produkcie odpowiednich danych dotyczących ryzyka wynikającego z długotrwałego stosowania leku u dzieci poniżej 5. roku życia. Zalecenia dotyczące czasu trwania leczenia i konieczności monitorowania zawarte są w punktach 4.2 i 4.4 charakterystyki produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Stosowanie dipropronianu beklometazonu jest obecnie wskazane u dzieci we wszystkich państwach członkowskich UE, w których został on dopuszczony do obrotu. Populacja pediatryczna, dla której

¹ GINA: Na podstawie: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Dostępne na stronie: <http://www.ginasthma.org/>.

produkt leczniczy został dopuszczony do stosowania, obejmuje całą populację pediatryczną, bez wyłączenia niemowląt i małych dzieci. Uwzględniając dostępne dane i wytyczne postępowania, CHMP uznał, że nie należy ustalać dolnej granicy wieku, ponieważ istnieje możliwość konieczności zastosowania beklometazonu u dzieci poniżej 6. miesiąca życia.

W odniesieniu do wskazania do stosowania w leczeniu świszczącego oddechu określenie „przedszkolny” zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny nie zostało uznane przez CHMP za odpowiednio ściśle i zgodne z wytycznymi dotyczącymi opracowania charakterystyki produktu leczniczego. Do badania, które dostarczyło najbardziej przekonujących dowodów na stosowanie produktu w terapii świszczącego oddechu (Papi i wsp., 2009)², włączano dzieci w wieku 1-4 lat. Wytyczne GINA zalecają stosowanie niskich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (leczenie kontrolujące) jako preferowanej terapii początkowej, mającej na celu kontrolowanie astmy u dzieci w wieku 5 lat lub młodszych. Ze względu na trudności w ustaleniu dolnej granicy wieku dla stosowania w leczeniu astmy/ świszczącego oddechu w populacji pediatrycznej, CHMP uznał za bardziej odpowiednie pozostawienie tej kwestii otwartej.

Alergiczny lub idiopatyczny nieżyt nosa oraz zmiany zapalne i alergiczne w obrębie jamy nosowej i nosowo-gardłowej

Wskazanie to jest obecnie zarejestrowane jedynie we Włoszech będących jednym z pięciu państw członkowskich UE, w których produkt leczniczy uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Dowody naukowe przedstawione przez podmiot odpowiedzialny w celu poparcia tego wskazania obejmowały 4 badania, z których tylko jedno jest badaniem klinicznym z randomizacją (Profita i wsp., 2013)³. Zgodnie z najbardziej aktualnymi wytycznymi postępowania,⁴ donosowe stosowanie glikokortykosteroidów jest zalecane w leczeniu nieżyty nosa o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Badania dotyczące alergicznego nieżyty nosa zostały przeprowadzone właśnie z zastosowaniem donosowego aerozolu. Postać farmaceutyczna do nebulizacji jest przeznaczona do stosowania w leczeniu astmy, gdyż przy użyciu maski twarzowej dostarczane są cząsteczki leku o wielkości dystrybucji poniżej 5 mikronów, mające zdolność penetracji do dolnych dróg oddechowych. Fakt, że zawiesina do nebulizacji podawana za pomocą maski twarzowej nie jest odpowiednia do podawania do jamy nosowej, został również potwierdzony w cytowanym artykule Profita i wsp., którzy nie obserwowali różnic w zakresie skali nasilenia objawów nieżyty nosa pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących nBDP przez maskę twarzową i grupą otrzymującą placebo.

Podmiot odpowiedzialny stwierdził, że stosowanie nebulizacji pozwala na dostarczenie leków do zatok obocznych nosa w odróżnieniu od aerozoli podawanych donosowo. Jednakże do omawianego badania włączono 5 zdrowych osób dorosłych, co nie stanowi próby reprezentatywnej.

Ostatnie doniesienia wskazują ponadto, że dystrybucja roztworu stosowanego miejscowo do nieoperowanych wcześniej zatok obocznych nosa jest ograniczona, również w przypadku stosowania nebulizacji, dla której penetracja do zatok wynosi <3%. Cain i inni.⁵

Podsumowując, CHMP uznał dostępne dowody naukowe za niewystarczające do potwierdzenia proponowanych wskazań do stosowania nBDP: „alergiczny i idiopatyczny nieżyt nosa oraz zmiany zapalne i alergiczne w obrębie jamy nosowej i nosowo-gardłowej”.

² Papi A. i wsp., ‘Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children’. Allergy 2009; 64: 1463–1471.

³ Profita M. i wsp., ‘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 Wytyczne postępowania Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2015: Dostępne pod adresem: <http://www.whiar.org/Documents&Resources.php>

⁵ Cain i wsp. ‘European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps’ 2012; Update on the management of chronic rhinosinusitis. 2013; Infect Drug Resist.

Punkt 4.2 – Dawkowanie i sposób podawania

Maksymalna dawka dobową

Podmiot odpowiedzialny zaproponował ujednolicenie zaleceń dotyczących dawkowania, opierając się na wysokości dawek ocenianych w badaniach klinicznych zgodnie z wytycznymi GINA.

Na podstawie przeglądu dostępnych danych, z uwzględnieniem danych dotyczących bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu, CHMP uznał za dopuszczalną dawkę 3200 µg jako maksymalną dawkę dobową BDP u osób dorosłych i młodzieży (co jest zgodne z aktualnymi zaleceniami obowiązującymi w Niemczech, Irlandii i Grecji) oraz dawkę 1600 µg za maksymalną dawkę dobową u dzieci (co jest zgodne z aktualnymi zaleceniami obowiązującymi we Francji).

Dawkowanie raz na dobę w porównaniu z dawkowaniem dwa razy na dobę

Na podstawie przeglądu dostępnych danych CHMP uznał za dopuszczalne stosowanie schematów dawkowania zarówno raz na dobę, jak i dwa razy na dobę. W leczeniu astmy stosowanie się pacjentów do zaleceń podczas przewlekłego leczenia wziewnego jest niezwykle ważne i nie powinno się wykluczać możliwości dawkowania leku raz dziennie. Co ważniejsze, wziewne leczenie glikokortykosteroidami jest zawsze dostosowywane do pacjenta i ściśle monitorowane przez lekarza w odniesieniu do kontroli objawów, co wyklucza możliwość długotrwałego braku kontroli objawów związanego ze stosowaniem leczenia raz na dobę.

Czas trwania leczenia

Astma i świszczący oddech

CHMP stwierdził, że w odniesieniu do leczenia astmy w charakterystyce produktu leczniczego nie należy określać czasu trwania leczenia. Czas trwania leczenia powinien opierać się na indywidualnej ocenie klinicznej nasilenia objawów, częstości ich występowania i stanu pacjenta.

W odniesieniu do wskazania dotyczącego leczenia nawracających epizodów świszczącego oddechu u małych dzieci CHMP stwierdził, że stosowanie Clenilu należy zakończyć, jeżeli w ciągu 2-3 miesięcy leczenia nie obserwuje się jego korzystnych efektów. W celu uniknięcia niepotrzebnego długotrwałego stosowania leku czas trwania leczenia nawracających epizodów świszczącego oddechu nie powinien przekraczać 3 miesięcy, chyba że potwierdzone zostanie rozpoznanie astmy.

Wprowadzono również odniesienie do punktu 4.4.

Sposób podawania

Podmiot odpowiedzialny zaproponował wprowadzenie zmian w punkcie 4.2 charakterystyki produktu leczniczego poprzez zamieszczenie bardziej szczegółowych informacji na temat systemów nebulizacji. CHMP uznał, że uwzględnienie w punkcie 4.2 nazw handlowych nebulizatorów nie może zostać zaakceptowane, ponieważ niedostępne są dane popierające takie postępowanie. Z tego względu w informacji o produkcie zawarto określenie „nebulizator pneumatyczny”, a nie nazwę handlową.

Inne punkty ChPL

W celu uwzględnienia istotnych dostępnych informacji lub poprawienia sformułowań zgodnie z zatwierdzonym szablonem wzorcowym oceny dokumentów ujednolicono punkt 4.3 -

Przeciwwskazania i 5.3 - Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie.

Wprowadzając niewielkie zmiany zaktualizowano punkty: 1. (nazwa produktu leczniczego), 2. (skład jakościowy i ilościowy), 6.1 (wykaz substancji pomocniczych) i 6.2 (niezgodności farmaceutyczne), aby uzyskać zgodność z wzorcem QRD.

Zaktualizowano punkty 6.3 (okres ważności), 6.4 (specjalne środki ostrożności podczas przechowywania), 6.5 (rodzaj i zawartość opakowania) i 6.6 (specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania) zgodnie z zaleceniami dotyczącymi ampulek 800 µg wielokrotnego użytku.

Oznakowanie opakowań

Zmiany wprowadzone do charakterystyki produktu leczniczego zostały w stosowanych przypadkach systematycznie odzwierciedlone w oznakowaniu opakowań, jednakże większość punktów pozostawiono do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

Ulotka dla pacjenta

Ulotka dla pacjenta została zmieniona, aby odzwierciedlić zmiany wprowadzone do charakterystyki produktu leczniczego.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Zważywszy, że:

- celem procedury arbitrażowej było ujednolicenie informacji o produkcie;
- informacja o produkcie zaproponowana przez podmioty odpowiedzialne została oceniona na podstawie dołączonej dokumentacji oraz dyskusji naukowej wewnątrz Komitetu;
- Komitet rozpatrzył procedurę zgodną z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE;
- Komitet rozpatrzył rozbieżności stwierdzone w zawiadomieniu dotyczącym produktu Clenil (i nazw produktów związanych) oraz w pozostałych punktach informacji o produkcie;
- Komitet przeanalizował całość danych uzasadniających zaproponowane ujednolicenie informacji o produkcie przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny;
- Komitet zaakceptował ujednoliconą informację o produkcie dla Clenilu (i nazw produktów związanych).