

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

O dipropionato de beclometasona é um glucocorticoide e pró-fármaco do metabolito ativo 17-monopropionato de beclometasona. O dipropionato de beclometasona exerce um efeito anti-inflamatório local no controlo da asma brônquica.

Nebulizadores de suspensões de BDP (nBDP) encontram-se autorizados em cinco Estados-Membros da UE, a saber França, Alemanha, Grécia, Irlanda e Itália, sob diversos nomes de fantasia: Sanasthmax, Becloneb, Beclospin, Clenil. O Clenil (e nomes associados) monodose foi inicialmente autorizado através de um procedimento nacional na Itália, em 1991, de seguida autorizado através de um procedimento nacional em França, e finalmente autorizado na Irlanda, Alemanha e Grécia através de um procedimento de reconhecimento mútuo, com a Irlanda como Estado-Membro de referência.

Na Itália, o nBDP encontra-se presentemente indicado para o tratamento da asma e outras doenças respiratórias associadas ao estreitamento das vias aéreas dos pulmões (estenose brônquica), tanto em adultos como em crianças, especificamente quando a utilização de inaladores pressurizados ou inaladores de pó seco não é adequada ou tem um resultado insatisfatório. O nBDP está também indicado para o tratamento da rinite alérgica e idiopática, afeções inflamatórias e alérgicas das cavidades nasais e do trato rinofaríngeo.

Na França, o nBDP está indicado como tratamento anti-inflamatório de asma grave persistente em crianças.

Na Irlanda, na Alemanha e na Grécia, o nBDP está indicado para o tratamento de asma brônquica em adultos e crianças quando a utilização de inaladores pressurizados ou inaladores de pó seco não é adequada ou tem um resultado insatisfatório.

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização de medicamentos contendo nBDP, a Itália notificou a Agência Europeia de Medicamentos/CHMP, em 19 de junho de 2015, relativamente a um procedimento de consulta para o Clenil e nomes associados, nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, como forma de resolver as divergências entre as informações dos medicamentos autorizados a nível nacional e assim harmonizar a informação do medicamento em toda a UE.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

Tratamento de manutenção da asma

Esta indicação de tratamento de manutenção da asma quando a utilização de inaladores pressurizados ou inaladores de pó seco não é adequada ou tem um resultado insatisfatório está presentemente aprovada nos cinco Estados-Membros em que o medicamento se encontra autorizado.

O CHMP concordou com a indicação "no tratamento de manutenção da asma", em linha com as evidências científicas disponíveis e com as recomendações de orientação, de acordo com as quais os corticosteroides inalados são considerados como o tratamento de primeira linha aquando de um diagnóstico de asma, sendo os nebulizadores recomendados quando a utilização de outros inaladores portáteis não é adequada.

Outras doenças respiratórias associadas ao estreitamento das vias aéreas dos pulmões (estenose brônquica)

O Clenil está atualmente indicado para o tratamento de outras doenças respiratórias associadas ao estreitamento das vias aéreas dos pulmões (estenose brônquica) na Itália. Esta indicação não se encontra presentemente autorizada nos restantes quatro Estados-Membros da UE (Alemanha, França, Grécia e Irlanda).

As evidências e a argumentação fornecidas pelo titular da AIM sobre o efeito benéfico de nBDP no tratamento das indicações alargadas propostas (em primeiro lugar, a estenose brônquica e, em segundo lugar, as doenças inflamatórias do trato respiratório associadas, em particular, a sibilos) não foram consideradas satisfatórias pelo CHMP na identificação da necessidade médica e da população-alvo (inexistência de ensaios com a dimensão e o desenho adequados). Por conseguinte, as indicações alargadas propostas foram consideradas inaceitáveis.

Na sequência do parecer negativo por parte do CHMP sobre a indicação alargada, o titular da AIM propôs a indicação mais limitada "tratamento sintomático de sibilos recorrentes em crianças em idade pré-escolar", a qual foi aceite com algumas alterações.

Grande parte dos sibilos em crianças de idade pré-escolar (idade ≤ 5 anos) está associada a infeções virais do trato respiratório superior, as quais recorrem com frequência neste grupo. A prevalência cumulativa de sibilos é de quase 50% aos 6 anos de idade. As crianças em idade pré-escolar com sibilos recorrentes apresentam um risco elevado de desenvolverem asma na idade escolar; nesta população, a asma e os sibilos nem sempre ocorrem simultaneamente, sendo difícil decidir quando a presença frequente de sibilos é a apresentação inicial de um quadro de asma.

Um diagnóstico fiável de asma em crianças com idade ≤ 5 anos é difícil porque os sintomas respiratórios episódicos como os sibilos e a tosse são também comuns em crianças sem asma, em especial nas crianças com 0–2 anos de idade. A indicação de nBDP para o tratamento de sibilos iria permitir aos pediatras tratar crianças muito jovens sofrendo de sibilos recorrentes quando um diagnóstico claro de asma não é possível, em linha com as orientações da GINA¹. Efetivamente, o CHMP notou que a restrição da indicação para "asma" poderia resultar num subtratamento de crianças com idade ≤ 5 anos com sibilos recorrentes e sem quaisquer outros fatores de risco aparentes para a asma.

Reconhece-se que as evidências científicas do benefício de nBDP no tratamento de sibilos recorrentes em crianças de idade pré-escolar são limitadas (a única evidência científica de suporte foi publicada por Papi e colegas (2009), num trabalho em que se nota um enviesamento metodológico); porém, não se espera que estudos bem concebidos, de acordo com os critérios atuais, venham a ser disponibilizados relativamente a nBDP em suporte da indicação que foi concedida na Itália há já muitos anos.

Globalmente, o CHMP concordou com a redação final da indicação "tratamento de sibilos em crianças até aos 5 anos de idade".

O CHMP concordou ainda que existe a necessidade de proporcionar uma informação adequada na informação do medicamento acerca do risco de exposição de longa duração em crianças com idade inferior aos 5 anos. Como tal, foram incluídas recomendações relativas à duração do tratamento e à necessidade de monitorização nas secções 4.2 e 4.4 do RCM.

Intervalo de idades pediátricas

O dipropionato de beclometasona está atualmente indicado para crianças em todos os Estados-Membros da UE nos quais o medicamento se encontra autorizado. A população pediátrica para a qual o medicamento se encontra aprovado destina-se a abranger a totalidade da população pediátrica, sem a exclusão de lactentes e crianças pequenas. Tendo em conta os dados e as orientações disponíveis, o CHMP concordou que não deve existir um limite de idade inferior, reconhecendo que poderá existir a necessidade de beclometasona em crianças com idade inferior a 6 meses.

Em relação à indicação para sibilos, o termo "idade pré-escolar" proposto pelo titular da AIM não foi considerado tão informativo pelo CHMP e não está em linha com as normas orientadoras relativas ao RCM. A principal evidência que apoia a utilização do medicamento para o tratamento de sibilos recorrentes em crianças (Papi *et al.*, 2009)² estudou crianças com idades compreendidas entre os 1–4 anos. Nas orientações da GINA, os corticosteroides inalados em dose baixa (tratamento de controlo)

¹ GINA: From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Disponível em: <http://www.ginasthma.org/>.

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

são o tratamento inicial preferencial para controlar a asma em crianças com idade igual ou inferior a 5 anos. Devido a dificuldades em estabelecer um limite inferior de idade para o tratamento da asma/sibilos na população pediátrica, o CHMP considerou mais apropriado deixar o intervalo de idades aberto.

Rinite alérgica e idiopática, afeções inflamatórias e alérgicas das cavidades nasais e do trato rinofaríngeo

Esta indicação está atualmente apenas autorizada na Itália, um dos cinco Estados-Membros da UE nos quais o medicamento se encontra autorizado.

As evidências fornecidas pelo titular da AIM em suporte desta indicação consistem de quatro estudos, dos quais apenas um é um ensaio clínico aleatorizado (Profita *et al.*, 2013)³. De acordo com as orientações mais recentes⁴, a utilização de corticosteroides é recomendada para o tratamento de rinite ligeira a moderada por via intranasal. Os estudos sobre a rinite alérgica foram efetivamente realizados utilizando-se um spray intranasal. De facto, as formulações farmacêuticas para nebulização destinam-se ao tratamento da asma, dado que libertam partículas com uma distribuição de tamanhos inferiores a 5 micrones, as quais conseguem atingir as vias aéreas inferiores a partir de uma máscara facial; o facto de uma suspensão nebulizada administrada por via de uma máscara facial não ser adequada para administração na cavidade nasal é também confirmado no artigo citado de Profita e colegas, no qual se refere que não foram observadas diferenças entre o nBDP administrado por meio de uma máscara facial e o grupo de placebo no que se refere às pontuações de sintomas da rinite.

O titular da AIM afirmou que a nebulização tem a capacidade de fornecer substâncias farmacêuticas nos seios paranasais, ao passo que os sprays nasais não têm essa capacidade. No entanto, o estudo referido analisou 5 adultos saudáveis, o que não constitui uma amostra representativa.

Por fim, evidências recentes indicam que a distribuição de uma solução tópica aos seios nasais não operados é limitada, sendo a nebulização igualmente ineficaz, com uma penetração < 3% nos seios nasais. Cain e colegas.⁵

Em conclusão, o CHMP considerou que as evidências disponíveis não apoiam as indicações propostas de nBDP para "rinite alérgica e idiopática, afeções inflamatórias e alérgicas das cavidades nasais e do trato rinofaríngeo".

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

Dose diária máxima

O titular da AIM propôs recomendações de dosagem harmonizadas com base nas doses estudadas nos ensaios clínicos e em linha com as orientações da GINA.

Durante a revisão de todos os dados disponíveis, incluindo os dados de segurança pós-comercialização, o CHMP concluiu que são aceitáveis a dose diária máxima de 3200 ug de BDP em adultos e adolescentes, a qual se encontra alinhada com a recomendação atual da Alemanha, Irlanda e Grécia, e a dose diária máxima de 1600 ug em crianças, a qual se encontra alinhada com a recomendação atual na França.

Administração uma vez ao dia vs duas vezes ao dia

Com base na revisão dos dados disponíveis, o CHMP considerou que são aceitáveis ambos os regimes de administração: uma vez ao dia e duas vezes ao dia. Na gestão clínica da asma, é extremamente importante a adesão dos doentes a uma terapêutica inalada de longa duração, e a possibilidade de

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: Disponível em <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.*

administração uma vez ao dia não deve ser excluída. Mais importante que isso, a terapia com corticosteroides inalados é sempre especificamente adaptada ao doente e monitorizada de perto pelo médico em termos do controlo dos sintomas, o que exclui a possibilidade de existência de um período prolongado no qual os sintomas não são controlados em consequência da administração uma vez ao dia.

Duração da terapia

Asma e sibilos

O CHMP concluiu que, no que se refere ao tratamento da asma, não deverá ser indicada a duração da terapia no RCM; a duração do tratamento deve basear-se na avaliação clínica, com base na gravidade e frequência dos sintomas e na condição do doente, numa base individual.

No que se refere à indicação de sibilos recorrentes em crianças jovens, o CHMP concluiu que, caso não sejam observados benefícios do tratamento em 2-3 meses, deverá interromper-se a utilização de Clenil. Adicionalmente, a duração do tratamento de sibilos recorrentes não deverá exceder os 3 meses a não ser que o diagnóstico de asma seja confirmado, de modo a evitar uma exposição desnecessária de longa duração. Uma referência cruzada à secção 4.4 é também mencionada.

Modo de administração

O titular da AIM propôs-se a rever a secção 4.2 do RCM, de modo a incluir informações mais detalhadas sobre os sistemas de nebulização. O CHMP considerou que a inclusão de marcas de nebulizadores na secção 4.2 do RCM não era aceitável, uma vez que não existem ainda disponíveis dados que apoiem esta inclusão. Como tal, não é feita referência a uma marca, mas a um "nebulizador de jato", na informação do medicamento.

Outras secções do RCM

As secções 4.3 Contraindicações a 5.3 Dados de segurança pré-clínica foram harmonizadas de modo a incluírem a informação relevante disponível, ou a sua redação foi alterada para estarem em conformidade com o modelo QRD.

A secção 1 (nome do medicamento) e as secções 2 (composição qualitativa e quantitativa), 6.1 (lista de excipientes) e 6.2 (incompatibilidades) foram atualizadas, com alterações menores, para estarem em conformidade com o modelo QRD.

As secções 6.3 (prazo de validade), 6.4 (precauções especiais de conservação), 6.5 (natureza e conteúdo do recipiente) e 6.6 (precauções especiais de eliminação e manuseamento) foram atualizadas em linha com a recomendação de utilização múltipla da ampola de 800 ug.

Rotulagem

As alterações introduzidas no RCM foram refletidas consistentemente na rotulagem, quando relevantes. Porém, a maioria das secções foi deixada para preenchimento a nível nacional.

Folheto Informativo

O folheto informativo foi alterado de modo a refletir as alterações ao RCM.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando o seguinte:

- o âmbito da consulta foi a harmonização da informação do medicamento,
- a informação do medicamento proposta pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foi avaliada com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,
- o Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE,
- o Comité considerou as divergências identificadas na notificação de Clenil e nomes associados, bem como nas secções remanescentes da informação do medicamento,

- o Comité analisou a totalidade dos dados apresentados pelo titular da AIM para sustentar a harmonização proposta da informação do medicamento,
- o Comité concordou com uma informação do medicamento harmonizada para Clenil e nomes associados.