

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Dipropionatul de beclometazonă (DPB) este un glucocorticoid și un promedicament al metabolitului activ 17-monopropionat de beclometazonă. Dipropionatul de beclometazonă exercită acțiune antiinflamatoare locală, care ține sub control astmul bronșic.

Medicamentele DPB sub formă de suspensie cu administrare prin nebulizator (nDPB) sunt autorizate în cinci state membre ale UE, respectiv în Franța, Germania, Grecia, Irlanda și Italia, sub diferite denumiri inventate: Sanasthmax, Becloneb, Beclospin, Clenil. Clenil (și denumirile asociate) monodoză a fost autorizat prima dată în 1991 prin procedura națională, în Italia; ulterior a fost autorizat prin procedura națională în Franța, iar în Irlanda, Germania și Grecia a fost autorizat prin procedura recunoașterii reciproce, Irlanda fiind stat membru de referință.

În prezent, în Italia nDPB este indicat atât la adulți, cât și la copii și adolescenți, pentru tratamentul astmului și al altor afecțiuni respiratorii care îngustează căile respiratorii din plămâni (bronhostenoză), în special atunci când utilizarea altor inhalatoare presurizate sau cu pulbere uscată este nesatisfăcătoare sau inadecvată. nDPB este indicat și în rinita alergică și idiopatică, precum și în afecțiunile inflamatoare și alergice ale foselor nazale și ale tractului rinofaringian.

În Franța, nDPB este indicat la copii și adolescenți ca tratament antiinflamator al astmului persistent sever.

În Irlanda, Germania și Grecia, nDPB este indicat atât la adulți, cât și la copii și adolescenți ca tratament al astmului bronșic în cazurile în care utilizarea altor inhalatoare presurizate sau cu pulbere uscată este nesatisfăcătoare sau inadecvată.

Ca urmare a deciziilor naționale divergente adoptate de statele membre cu privire la autorizarea produselor care conțin nDPB, la 19 iunie 2015, Italia a notificat CHMP/Agencia Europeană pentru Medicamente cu privire la o sesizare în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE pentru Clenil și denumirile asociate, pentru soluționarea divergențelor dintre informațiile referitoare la medicament autorizate la nivel național și pentru armonizarea în acest fel a divergențelor din informațiile referitoare la medicament de pe întreg teritoriul UE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

Tratament de întreținere pentru astm

Această indicație, ca tratament de întreținere pentru astm atunci când utilizarea inhalatoarelor presurizate sau cu pulbere uscată este nesatisfăcătoare sau inadecvată, este aprobată în prezent în toate cele cinci state membre în care este autorizat produsul.

CHMP a fost de acord cu indicația „în tratamentul de întreținere pentru astm”, în conformitate cu dovezile științifice disponibile și cu recomandările ghidurilor, în cazurile în care corticosteroizii inhalatori sunt avuți în vedere ca tratament de primă intenție, atunci când a fost pus diagnosticul de astm, iar nebulizatoarele se recomandă când utilizarea altor inhalatoare manuale nu este adecvată.

Alte afecțiuni respiratorii care îngustează căile respiratorii din plămâni (bronhostenoză)

În prezent, Clenil este indicat pentru tratamentul altor afecțiuni respiratorii care îngustează căile respiratorii din plămâni (bronhostenoză) în Italia. Această indicație nu este autorizată în prezent în celelalte patru state membre ale UE (Grecia, Germania, Franța și Irlanda).

Dovezile și argumentele prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață privind efectul benefic al nDPB în tratamentul indicațiilor mai largi propuse (bronhostenoză ca indicație inițială, tulburări inflamatorii ale tractului respirator asociate în principal cu wheezing-ul, ca indicație secundară) au fost considerate de CHMP ca nefiind satisfăcătoare pentru stabilirea necesității medicale

și a populației țintă (lipsa de studii concepute și dimensionate în mod corespunzător). Astfel, indicațiile mai largi propuse nu au fost considerate acceptabile.

Ca urmare a poziției negative a CHMP privind indicația extinsă, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus o indicație mai restrânsă, și anume „tratament simptomatic al wheezing-ului recurent la copiii preșcolari”, care a fost aprobată cu câteva modificări.

Cel mai adesea, wheezing-ul la copiii preșcolari (cu vârsta ≤ 5 ani) este asociat cu infecții virale ale tractului respirator superior, care reapar frecvent la această grupă de vârstă. Prevalența cumulată a wheezing-ului este de aproximativ 50 % la vârsta de 6 ani. Preșcolarii cu wheezing recurent sunt expuși unui risc crescut de apariție a astmului în timpul vârstei școlare; la această populație, astmul și wheezing-ul nu se suprapun întotdeauna și este dificil de stabilit dacă wheezing-ul recurent este sau nu forma inițială de prezentare a astmului.

Stabilirea unui diagnostic de certitudine privind astmul la copiii cu vârsta ≤ 5 ani este dificilă, deoarece simptomele respiratorii episodice, cum sunt wheezing-ul și tusea, sunt frecvente și la copiii fără astm, în special la cei cu vârsta de 0–2 ani. Indicația nDPB în wheezing ar permite medicilor pediatri să trateze copiii mici care suferă de wheezing recurent atunci când nu se poate pune un diagnostic clar de astm, în conformitate cu ghidul GINA¹. Într-adevăr, CHMP a luat notă de faptul că limitarea indicației doar la „astm” ar putea duce la tratarea insuficientă a copiilor cu vârsta ≤ 5 ani care suferă de wheezing recurent, fără niciun alt factor de risc aparent pentru astm.

Se are în vedere faptul că dovezile științifice privind beneficiul nDPB în tratamentul wheezing-ului recurent la preșcolari sunt limitate [singurele dovezi științifice provin de la Papi și colegii (2009), în care se remarcă o metodologie unilaterală]; însă nu este de așteptat ca pentru nDPB să existe studii la un standard ridicat, în conformitate cu criteriile actuale, care să susțină indicația aprobată în Italia în urmă cu mulți ani.

În general, CHMP a fost de acord cu formularea finală a indicației „tratamentul wheezing-ului la copiii cu vârsta de până la 5 ani”.

De asemenea, CHMP a fost de acord că este nevoie ca în informațiile referitoare la medicament să se menționeze în mod adecvat riscul expunerii pe termen lung la copiii cu vârsta sub 5 ani. Prin urmare, recomandările cu privire la durata tratamentului și necesitatea monitorizării au fost incluse la punctele 4.2 și 4.4 din RCP.

Interval de vârstă pediatrică

Dipropionatul de beclometazonă are în prezent indicație la copii și adolescenți în toate statele membre ale UE în care este autorizat medicamentul. Intenția este ca populația pediatrică pentru care este autorizat medicamentul să cuprindă toți copiii și adolescenții, fără a fi excluși sugarii și copiii mici. Având în vedere datele și ghidurile disponibile, CHMP a fost de acord că nu trebuie să existe o vârstă minimă, recunoscând că beclometazona poate fi necesară sub vârsta de 6 luni.

În ceea ce privește indicația în wheezing, CHMP a considerat că termenul „preșcolar”, astfel cum a fost propus de deținătorul autorizației de punere pe piață, nu are valoare informativă și nu este în conformitate cu ghidul privind RCP. Dovezile care susțin cel mai mult tratamentul wheezing-ului recurent la copii (Papi *et al.*, 2009)² s-au înregistrat la copii cu vârsta de 1-4 ani. În ghidul GINA se recomandă doza scăzută de CSI (tratament de control) ca tratament de elecție inițial pentru ținerea sub control a astmului la copiii cu vârsta de 5 ani și mai mici. Din cauza dificultății de stabilire a unei vârste minime pentru tratamentul astmului/wheezing-ului la populația pediatrică, CHMP a considerat că cel mai corect este ca aceasta să nu fie stabilită.

¹ GINA: Provine de la Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Strategia globală de gestionare și prevenire a astmului), Global Initiative for Asthma (Inițiativa Globală pentru Astm) (GINA) 2015. Informații disponibile la adresa: <http://www.ginasthma.org/>.

² Papi A. *et al.*, ‘Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children’ [Tratamentul obișnuit și prin nebulizator PRN (la nevoie) al copiilor preșcolari cu wheezing]. *Allergy* 2009; 64: 1463–1471.

Rinită alergică și idiopatică, afecțiuni inflamatoare și alergice ale foselor nazale și ale tractului rinofaringian

În prezent, această indicație este autorizată doar în Italia, unul din cele cinci state membre ale UE în care este autorizat medicamentul.

Dovada prezentată de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru a susține această indicație constă din 4 studii, unul singur fiind un studiu clinic randomizat (Profita *et al.*, 2013)³. În conformitate cu cele mai recente ghiduri⁴, utilizarea corticosteroizilor se recomandă pentru rinita în formă ușoară-moderată, cu administrare intranasală. În realitate, studiile privind rinita alergică au fost realizate folosindu-se spray nazal. În fapt, pentru tratamentul astmului sunt destinate formele farmaceutice pentru nebulizator, întrucât acestea livrează particule cu o distribuție granulometrică mai mică de 5 microni, care pot ajunge în căile respiratorii inferioare când se folosește o mască facială; faptul că suspensia pentru nebulizator administrată prin mască facială nu este potrivită pentru administrarea în fosele nazale este dovedită și de articolul citat de Profita și colegii, în care nu au fost observate diferențe între scorul simptomelor rinitei între nDPB administrat prin masca facială și grupul placebo.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat că nebulizarea poate să administreze medicamentul în sinusurile paranazale, în timp ce spray-urile nazale nu pot face acest lucru. Însă studiul la care s-a făcut trimitere a cuprins 5 adulți sănătoși, aceștia nefiind un eșantion reprezentativ.

În sfârșit, există dovezi recente din care reiese că distribuția soluției topice în sinusuri neoperate este limitată, inclusiv nebulizarea fiind ineficace, asigurând o penetrare a sinusurilor de < 3 %. Cain și colegii.⁵

În concluzie, CHMP a considerat că dovezile disponibile nu susțin indicațiile propuse în „rinita alergică și idiopatică, afecțiuni inflamatoare și alergice ale foselor nazale și ale tractului rinofaringian” pentru nDPB.

Punctul 4.2 – Doze și mod de administrare

Doza maximă zilnică

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus recomandări armonizate privind dozele, pe baza dozelor investigate în studiile clinice și în conformitate cu ghidurile GINA.

Pe baza analizei tuturor datelor disponibile, inclusiv a datelor de siguranță ulterioare punerii pe piață, CHMP a concluzionat că este acceptabilă o doză maximă zilnică de 3 200 ug DPB la adulți și adolescenți, care este în concordanță cu recomandarea curentă din Germania, Irlanda și Grecia, și o doză maximă zilnică de 1 600 ug la copii, care este în concordanță cu recomandarea curentă din Franța.

Administrarea o dată pe zi față de administrarea de două ori pe zi

Pe baza unei evaluări a datelor disponibile, CHMP a considerat că sunt acceptabile ambele regimuri de dozare, o dată pe zi și de două ori pe zi. În cadrul gestionării clinice a astmului, complianța pacientului la terapia de lungă durată prin inhalare are o importanță deosebită, iar posibilitatea administrării acestuia o dată pe zi nu trebuie exclusă. Mai important, terapia cu CSI este întotdeauna adaptată în funcție de pacient și se monitorizează îndeaproape de medic în ceea ce privește controlul simptomelor, ceea ce exclude posibilitatea unui control nesatisfăcător prelungit al simptomelor în urma administrării o dată pe zi.

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’ (Eficacitatea beclometazonei administrate prin nebulizator asupra inflamației căilor respiratorii și stării clinice a copiilor cu astm și rinită alergică: studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo). Int Arch Allergy Immunol 2013;161:53–64.

⁴ Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guideline 2015 (Ghid 2015 privind rinita alergică și impactul acesteia asupra astmului): Disponibil la adresa: <http://www.wheo.org/Documents&Resources.php>

⁵ Cain *et al.* „European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps” (Document de poziție european privind rinosinuzita și polipii nazali) 2012; Update on the management of chronic rhinosinusitis (Actualizare privind gestionarea terapeutică a rinosinuzitei cronice). 2013; Infect Drug Resist.

Durata tratamentului

Astm și wheezing

CHMP a concluzionat că în RCP nu trebuie raportată nicio durată a terapiei pentru tratamentul astmului; durata tratamentului trebuie să se bazeze pe aprecierea clinică a fiecărui caz în parte, în funcție de severitatea și de frecvența simptomelor, precum și de afecțiunile pacientului.

Pentru indicația wheezing recurent la copiii mici, CHMP a concluzionat că dacă nu se observă niciun beneficiu al tratamentului în decurs de 2-3 luni, tratamentul cu Clenil trebuie oprit. În plus, durata tratamentului pentru wheezing-ul recurent nu trebuie să depășească 3 luni, exceptând cazul în care se confirmă diagnosticul de astm, pentru a evita expunerea inutilă pe termen lung. Sunt menționate și referințe încrucișate cu punctul 4.4.

Mod de administrare

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus revizuirea punctului 4.2 din RCP, în scopul includerii unor informații mai detaliate privind sistemele cu nebulizator. CHMP a considerat că nu este acceptabilă menționarea mărcilor de nebulizatoare la punctul 4.2 din RCP întrucât nu sunt disponibile date care să susțină acest lucru. În informațiile referitoare la medicament nu se face referire la o marcă, ci la un „nebulizator cu jet”.

Alte puncte din RCP

Punctele 4.3 „Contraindicații” până la 5.3 „Date preclinice de siguranță” au fost armonizate pentru a include informațiile relevante disponibile sau pentru a modifica formularea în conformitate cu modelul RCD aprobat.

Punctul 1 (denumirea comercială a medicamentului), punctele 2 (compoziția calitativă și cantitativă), 6.1 (lista excipienților) și 6.2 (incompatibilități) au fost actualizate cu modificări minore pentru a fi în concordanță cu modelul RCD.

Punctele 6.3 (perioada de valabilitate), 6.4 (precauții speciale pentru păstrare), 6.5 (natura și conținutul ambalajului) și 6.6 (precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare) au fost actualizate în conformitate cu recomandarea pentru fiola de 800 ug cu utilizare multiplă.

Etichetarea

Modificările introduse în RCP au fost reflectate în mod consecvent în etichetare, unde a fost cazul, însă majoritatea punctelor au rămas să fie completate la nivel național.

Prospect

Prospectul a fost modificat pentru a reflecta modificările din RCP.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- obiectul sesizării a constat în armonizarea informațiilor referitoare la medicament;
- informațiile referitoare la medicament propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației transmise și a dezbaterilor științifice din cadrul comitetului;
- comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE;
- comitetul a analizat divergențele constatate în cadrul notificării pentru Clenil și denumirile asociate, precum și în cadrul celorlalte puncte ale informațiilor referitoare la medicament;
- comitetul a analizat totalitatea datelor prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață în sprijinul armonizării propuse pentru informațiile referitoare la produs;
- comitetul a convenit asupra informațiilor referitoare la medicament pentru Clenil și denumirile asociate.