

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Beklometasondipropionat (BDP) är en glukokortikoid och en prodrug till den aktiva metaboliten beklometason-17-monopropionat. Beklometasondipropionat utövar lokal antiinflammatorisk effekt för kontroll av bronkialastma.

Suspensioner av BDP avsedda för nebulisator (nBDP) är godkända i fem av EU:s medlemsstater, Frankrike, Tyskland, Grekland, Irland och Italien, under olika namn: Sanasthmax, Becloneb, Beclospin och Clenil. Clenil (och associerade namn) som enkeldos godkändes första gången genom ett nationellt förfarande i Italien 1991 och därefter även genom ett nationellt förfarande i Frankrike. I Irland, Tyskland och Grekland godkändes läkemedlet genom ett ömsesidigt erkännande där Irland var referensmedlemsstat.

I Italien är nBDP i nuläget indicerat för både vuxna och barn för behandling av astma och andra andningssjukdomar med förträngning av luftrören i lungorna (bronkstenos), specifikt i de fall när inhalationsaerosol eller pulverinhalator inte ger tillräcklig effekt eller är olämpliga att använda. nBDP är också indicerat för allergisk eller idiopatisk rinit och inflammatoriska och allergiska besvär i näshåla och nasofarynx.

I Frankrike är nBDP indicerat som antiinflammatorisk behandling av svår persisterande astma hos barn.

I Irland, Tyskland och Grekland är nBDP indicerat för både vuxna och barn för behandling av bronkialastma i de fall inhalationsaerosol eller pulverinhalator inte ger tillräcklig effekt eller är olämpliga att använda.

På grund av att olika beslut fattats av medlemsstaterna vad gäller godkännande av nBDP-innehållande produkter, lämnade Italien den 19 juni 2015 in en anmälan om hänskjutning till CHMP/Europeiska läkemedelsmyndigheten enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för Clenil och associerade namn, för att åtgärda skillnaderna mellan de nationellt godkända produktinformationerna och därmed harmonisera de olika produktinformationerna inom EU.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Underhållsbehandling av astma

Indikationen som underhållsbehandling av astma när användning av inhalationsaerosol eller pulverinhalator inte ger tillräcklig effekt eller är olämpligt är för närvarande godkänd i alla de fem medlemsstaterna där produkten är godkänd.

CHMP godtog indikationen ”för underhållsbehandling av astma” i enlighet med gällande vetenskaplig evidens och rekommendationer, enligt vilka inhalation av kortikosteroider är förstahandsvalet vid fastställd astma och nebulisator rekommenderas när andra inhalatorer inte är lämpliga.

Andra andningssjukdomar med förträngning av luftrören i lungorna (bronkstenos)

I Italien är Clenil för närvarande indicerat för behandling av andra andningssjukdomar med förträngning av luftrören i lungorna (bronkstenos). Denna indikation är i nuläget inte godkänd i de övriga fyra medlemsstaterna (Grekland, Tyskland, Frankrike och Irland).

Den evidens och de motiveringar som innehavaren av godkännandet för försäljning lämnat in om de positiva effekterna av nBDP vid behandling för de föreslagna bredare indikationerna (i första hand bronkstenos och i andra hand inflammationssjukdomar i andningsvägarna, i synnerhet med pipandning) ansågs av CHMP inte tillräckligt väl beskriva det medicinska behovet och målgruppen (avsaknad av adekvat utformade och tillräckligt stora prövningar). De föreslagna bredare indikationerna ansågs därför inte kunna godkännas.

Efter den negativa ståndpunkten från CHMP för den bredare indikationen föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning en snävare indikation som löd ”symtomatisk behandling av återkommande pipandning hos förskolebarn”. Denna godkändes efter vissa ändringar.

Pipandning hos förskolebarn (≤ 5 år) uppträder ofta vid virusinfektioner i övre luftvägarna, något som är vanligt förekommande i denna åldersgrupp. För barn i 6-årsåldern är den totala prevalensen av pipandning nästan 50 procent. Förskolebarn med återkommande pipandning löper hög risk att drabbas av astma i skolåldern. I denna population sammanfaller inte alltid astman med pipandning och det är svårt att bedöma när återkommande pipandning är det första tecknet på astma.

Det är svårt att ställa en säker diagnos på astma hos barn ≤ 5 år eftersom perioder med symtom från andningsvägarna som pipandning och hosta också är vanliga hos barn utan astma, särskilt hos barn i åldern 0–2 år. Indikationen pipandning för användning av nBDP skulle göra det möjligt för barnläkarna att behandla små barn med pipandning även om ingen klar astmadiagnos kan ställas, i enlighet med GINA-riktlinjerna¹. CHMP påpekade att en begränsning av indikationen till enbart ”astma” faktiskt skulle kunna leda till underbehandling av barn ≤ 5 år som led av pipandning utan att ha någon annan uppenbar riskfaktor för astma.

Den vetenskapliga evidensen för nyttan av nBDP som behandling av återkommande pipandning hos förskolebarn är begränsad (den enda understödjande vetenskapliga evidens som finns kommer från Papi et al. (2009), där metodologisk bias konstaterats). Dock förväntar man sig inte att finna några studier av hög kvalitet, med dagens kriterier, som stödjer den indikation som beviljades i Italien för många år sedan.

CHMP antog den slutliga indikationen som löd ”behandling av pipandning hos barn upp till 5 års ålder”.

CHMP ansåg även att adekvat information måste finnas i produktinformationen om risken med långtidsexponering hos barn under 5 år. Därför läggs rekommendationer om behandlingens varaktighet och behovet av kontroller till i avsnitt 4.2 och 4.4. i produktresumén.

Åldersintervall för barn

Beklometasondipropionat är för närvarande indicerat för barn i alla medlemsstater där produkten är godkänd. Den pediatrika population för vilken produkten är godkänd är den totala pediatrika populationen, utan undantag för spädbarn eller småbarn. Med beaktande av tillgängliga data och riktlinjer ansåg CHMP att ingen nedre åldersgräns ska anges eftersom beklometason kan behöva användas till barn under 6 månaders ålder.

När det gäller indikationen pipandning ansåg CHMP att begreppet ”förskolebarn” som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning inte var informativt och inte följde riktlinjerna för produktresuméer. Den evidens som finns till stöd för behandling av återkommande pipandning hos barn (Papi et al., 2009)² gällde barn i åldern 1–4 år. I GINA-riktlinjerna rekommenderas behandling med inhalationssteroider i låga doser (behandling för kontroll) som förstahandsval för att kontrollera astma hos barn 5 år eller yngre. På grund av svårigheterna att fastställa en nedre åldersgräns för behandling av astma/pipandning hos barn ansåg CHMP det bättre att lämna detta öppet.

Allergisk eller idiopatisk rinit, inflammatoriska och allergiska besvär i näshåla och nasofarynx

Denna indikation är för närvarande endast godkänd i Italien, en av de fem medlemsstater där produkten är godkänd.

Den evidens som innehavaren av godkännandet för försäljning lämnat in till stöd för indikationen bestod av fyra studier, av vilka endast en var en randomiserad klinisk prövning (Profita et al., 2013)³. Enligt de senaste riktlinjerna⁴ rekommenderas intranasal behandling med kortikosteroider vid lätt till

¹ GINA: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Finns på: <http://www.ginasthma.org/>.

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

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: Finns på

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/legionnaires-disease-europe-2014.pdf>

måttlig rinit. Studierna av allergisk rinit utfördes med användning av intranasal spray. Faktum är att läkemedelsberedningar för nebulisering är avsedda för astmabehandling eftersom de avger partiklar med en storlek på mindre än 5 mikrometer som kan nå de nedre luftrören med användning av ansiktsmask. Det faktum att en suspension för nebulisering administrerad via ansiktsmask inte är lämplig för administrering till näshålan visas också av den artikel som citeras av Profita et al., där man inte såg några skillnader i symtompöäng för rinit mellan nBDP som gavs via ansiktsmask och placebo.

Innehavaren av godkännandet för försäljning uppgav att nebulisering gör att läkemedel kan avges till näsans bihålor, något som inte uppnås med nässpray. I den studie man hänvisade till deltog emellertid endast fem friska vuxna personer, vilket inte utgör ett representativt urval.

Slutligen visar nyare rapporter att spridningen av topisk lösning till ej tidigare opererade bihålor är begränsad, och att även nebulisering är ineffektiv med <3 procent inträngning till bihålorna. Cain et al.⁵

Sammanfattningsvis ansåg CHMP att tillgänglig evidens inte stödjer de föreslagna indikationerna ”allergisk och idiopatisk rinit, inflammatoriska och allergiska besvär i näshålan och nasopharynx” för nBDP.

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringssätt

Maximal daglig dos

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog harmoniserade doseringsrekommendationer grundat på de doser som studerats i kliniska prövningar och i enlighet med GINA-riktlinjerna.

Vid en genomgång av alla tillgängliga data och säkerhetsdata efter försäljningsstarten drog CHMP slutsatsen att följande doser av BDP kan accepteras: högst 3 200 ug dagligen till vuxna och ungdomar, vilket följer den nu gällande rekommendationen i Tyskland, Irland och Grekland, och högst 1 600 ug dagligen till barn, vilket följer den nu gällande rekommendationen i Frankrike.

Administrering en eller två gånger dagligen

Efter genomgång av tillgängliga data ansåg CHMP att både dosering en gång dagligen och två gånger dagligen kan accepteras. I den kliniska behandlingen av astma är patienternas följsamhet till långtidsbehandling med inhalede läkemedel av största vikt och möjligheten till administrering en gång dagligen ska inte uteslutas. Viktigare är dock att läkaren alltid anpassar behandlingen till den enskilde patienten och noggrant följer dennes symptomkontroll för att undvika långvarig otillfredsställande symptomkontroll på grund av administrering en gång dagligen.

Behandlingens varaktighet

Astma och pipandning

CHMP bedömde att ingen tidsgräns för hur länge astmabehandling ska pågå ska anges i produktresumén. En klinisk bedömning, grundad på symptomens allvarlighet och frekvens och patientens tillstånd, ska avgöra behandlingstiden från fall till fall.

När det gäller indikationen pipandning hos små barn ansåg CHMP att om tillståndet inte förbättrats inom 2–3 månader ska Clenil sättas ut. För att undvika onödig långtidsexponering ska behandlingen av återkommande pipandning inte överskrida 3 månader, om inte en astmadiagnos kan fastställas. Hänvisning till avsnitt 4.4 nämns också.

Administreringssätt

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog att avsnitt 4.2 i produktresumén skulle revideras och innehålla mer detaljerad information om nebulisatorsystemen. CHMP ansåg att omnämnandet i avsnitt 4.2 av nebulisatorer av olika varumärken inte kunde godkännas eftersom det inte finns några data till stöd för detta. Därför hänvisas i produktinformationen inte till ett varumärke utan till en ”jetnebulisator”.

⁵ Cain et al. ”European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps” 2012; Update on the management of chronic rhinosinusitis. 2013; Infect Drug Resist.

Övriga avsnitt av produktresumén

Avsnitten 4.3 "Kontraindikationer" till 5.3 "Prekliniska säkerhetsuppgifter" har harmoniserats så att de innehåller relevant tillgänglig information, eller fått ändrad ordalydelse för att följa gällande QRD-mall.

I avsnitten 1 (läkemedlets namn), 2 (kvalitativ och kvantitativ sammansättning), 6.1 (förteckning över hjälpämnen) och 6.2 (inkompatibiliteter) har mindre ändringar gjorts för anpassning till QRD-mallen. Avsnitten 6.3 (hållbarhet), 6.4 (särskilda förvaringsanvisningar), 6.5 (förpackningstyp och innehåll) och 6.6 (särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering) har uppdaterats för att följa rekommendationen för flergångsanvändning av 800 ug-ampullen.

Märkning

Ändringar som infördes i produktresumén återgavs i relevanta fall genomgående i märkningen, men de flesta avsnitt lämnades orörda för nationell anpassning.

Bipacksedel

Ändringar har gjorts i bipacksedeln så att denna följer produktresumén.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- Hänskjutningen gällde harmonisering av produktinformationen.
- Den produktresumé som föreslogs av innehavarna av godkännande för försäljning har bedömts baserat på den inlämnade dokumentationen och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén.
- Kommittén har beaktat hänskjutningen enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén beaktade de avvikelser som identifierats i anmälan för Clenil och associerade namn, såväl som de återstående avsnitten i produktresumén.
- Kommittén granskade samtliga data som lämnats in av innehavaren av godkännandet för försäljning till stöd för den föreslagna harmoniseringen av produktinformationen.
- Kommittén beslutade om en harmoniserad produktinformation för Clenil och associerade namn.