



Ministério da Saúde

**DELIBERAÇÃO N.º 338/CA/2006**

O Conselho de Administração do INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, considerando que:

A Comissão Europeia proferiu a Decisão n.º C (2006) 3135, de 4 de Julho de 2006, (doravante "a Decisão"), através da qual determinou a alteração das autorizações nacionais de introdução no mercado dos medicamentos para uso humano, constantes do seu Anexo I, com base nas conclusões científicas que constam do Anexo II da Decisão;

De acordo com a Decisão, a referida alteração das autorizações nacionais de introdução no mercado consiste nas alterações às secções relevantes do resumo das características do medicamento e da implementação de condições de autorização de introdução no mercado, nos termos constantes no Anexo III da Decisão;

No âmbito do procedimento de reconhecimento mútuo de uma alteração aos termos da autorização de introdução no mercado para medicamento(s), concedida de acordo com a Directiva 2001/83/CE, os Estados-Membros não chegaram a acordo e submeteram a questão a arbitragem, nos termos do disposto no nº2 do artigo 35º da citada directiva.

A avaliação científica efectuada pelo CHMP, cujas conclusões figuram do Anexo II da Decisão C(2006) 3135, de 4 de Julho de 2006, permite concluir que deve ser tomada uma decisão no sentido de alterar a autorização de introdução no mercado para o(s) medicamento(s) em causa. Apresentam-se, em seguida, um resumo das suas conclusões:

Seretide Evohaler e denominações associadas (ver Anexo I do Parecer) contêm salmeterol e propionato de fluticasona numa combinação de dose fixa do salmeterol, um agonista beta de acção prolongada e do propionato de fluticasona (PF), um corticosteróide inalado (CI), indicados no tratamento

PRESENTE À ACTA  
N.º 34 / CA / 2006  
DE 24 / 8 / 06



Ministério da Saúde

regular da asma quando for adequada a utilização de um medicamento de associação (agonista beta-2 de acção prolongada e corticosteróide inalado): - em doentes não controlados adequadamente com corticosteróides inalados e com agonista beta-2 de curta duração de acção inalado "conforme necessário" ou - em doentes já controlados adequadamente com corticosteróide inalado e agonista beta-2 de acção prolongada.

Os titulares da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) requereram uma alteração do tipo II, sujeita a PRM, que consistia na extensão das indicações aprovadas para incluir a terapêutica de manutenção inicial com a associação de dose fixa nos doentes com asma persistente crónica. Em 3 de Agosto de 2005, o Estado-Membro de referência e os Estados-Membros interessados rejeitaram a extensão da indicação alegando que não fora tida em consideração a objecção principal, relacionada com a identificação da população de doentes, em especial dos doentes com resposta à monoterapia com corticosteróides inalados.

Os titulares da AIM consideraram que as questões identificadas no decorrer do procedimento de reconhecimento mútuo eram do âmbito da gestão clínica e, como tal, não podiam ser abordadas através da realização de ensaios clínicos adicionais. Em 12 de Agosto de 2005, os titulares da AIM desencadearam junto da EMEA o procedimento previsto no nº 13 do artigo 6º do Regulamento (CE) nº 1084/2003 da Comissão.

O objecto do recurso foi a questão de saber se era ou não adequado implementar a terapêutica de manutenção inicial (TMI) com a associação de dose fixa de salmeterol e propionato de fluticasona em todos os doentes com asma persistente crónica.

Os principais pontos de análise foram as questões relativas à eficácia e à segurança:

#### EFICÁCIA

Os titulares da AIM demonstraram, numa série de estudos clínicos substanciais e devidamente realizados, que, no caso dos doentes com asma persistente crónica moderada não adequadamente controlada com um agonista beta de curta duração de acção em monoterapia, a introdução da terapêutica de associação com salmeterol e fluticasona é mais eficaz na melhoria do controlo da doença do que a introdução de salmeterol ou fluticasona em monoterapia.



Ministério da Saúde

Uma subpopulação do estudo GOAL (Gaining Optimal Asthma Control) ou seja, estrado 1, adenda 1 (doentes que não tomavam CI à data da inclusão e que satisfaziam os critérios de asma persistente moderada e que foram distribuídos aleatoriamente para o Seretide 50/100 ou para o PF 100 mcg), pode ser considerada uma população-alvo apropriada para avaliar a adequação do Seretide enquanto TMI. Os pacientes com asma persistente ligeira não são encarados como candidatos a uma terapêutica de associação como TMI e os doentes com uma forma mais grave da doença merecem abordagens terapêuticas mais intensivas.

O parâmetro de avaliação primário do estudo GOAL foi a percentagem de doentes que alcançou um controlo da asma (asma devidamente controlada). O CHMP considerou o uso do "controlo da asma" enquanto variável de eficácia primária um parâmetro fiável do estado clínico dos doentes e, como tal, clinicamente significativo.

O CHMP manifestou receios de que uma recomendação geral, ou seja, a indicação terapêutica no Resumo das Características do Medicamento (RCM), pudesse resultar num sobretratamento, sobretudo nos doentes que respondem à monoterapia com corticosteróides inalados. A indicação terapêutica proposta pelos titulares da AIM para incluir "doentes com asma persistente não controlados adequadamente com agonistas beta-2 de curta duração de acção inalados "conforme necessário" em monoterapia que apresentam uma combinação de pelo menos duas das seguintes características clínicas da asma: limitação do fluxo de ar, uso diário de medicação de emergência, sintomas diários (durante o dia e/ou durante a noite)" não foi considerada aceitável dado que não identifica efectivamente uma população que necessita de terapêutica de associação.

Não obstante, o CHMP reconheceu que as directrizes clínicas actuais (por exemplo, as directrizes da GINA (Global Initiative for Asthma)) descrevem circunstâncias passíveis de levar à implementação de uma terapêutica de manutenção com a associação. Por conseguinte, o CHMP considerou aceitável orientar os médicos em termos de estratégia posológica mais apropriada para iniciar a terapêutica de manutenção com a associação de dose fixa. Foi considerada aceitável a inclusão de uma recomendação nesse sentido na secção 4.2 "Posologia e modo de administração". A recomendação incluída na secção 4.2 permite a realização de um teste de curta duração do Seretide Evohaler em adultos e adolescentes com asma persistente moderada nos quais é essencial um controlo rápido da asma. A dose inicial é de 2 inalações de 25 mcg salmeterol/50 mcg PF duas vezes ao dia. O texto aponta também para a



importância da transferência para os corticosteróides inalados em monoterapia uma vez assegurado o controlo da asma. Sublinha ainda que o Seretide não é apropriado como TMI nos doentes com asma ligeira ou grave e que, regra geral, os corticosteróides inalados continuam a ser o tratamento inicial de eleição no caso da maior parte dos doentes.

Além da actualização da secção 4.2 do RCM, procedeu-se à inclusão de alguns dados factuais resultantes do estudo GOAL, em particular a maior rapidez com que se controla a doença com o Seretide relativamente aos CI em monoterapia, na secção 5.1 "Propriedades farmacodinâmicas" do RCM. As informações incluídas na secção 5.1 do RCM foram também alteradas em consonância com a recomendação da secção 4.2.

### SEGURANÇA

Foram apresentados os dados de seis estudos pivot e de dois estudos de suporte com o propósito de confirmar o perfil de segurança de salmeterol/PF, quando implementado como tratamento de manutenção. Ainda que o perfil de segurança de salmeterol/propionato de fluticasona seja bem conhecido, o CHMP considerou não se justificar a exposição de toda a população-alvo prevista à incidência acrescida de reacções adversas relacionadas com os agonistas beta. Pelos motivos aduzidos, o CHMP discordou de uma recomendação geral de TMI da associação de dose fixa na secção 4.1, mas considerou aceitável incluir a orientação para um teste de curta duração da terapêutica de manutenção inicial com Seretide na secção 4.2.

Assim, o CHMP,

- tendo avaliado as questões relativas ao Seretide Evohaler e denominações associadas (ver anexo I) submetidas à sua apreciação através do procedimento previsto no nº 13 do artigo 6º do Regulamento (CE) nº 1084/2003 da Comissão;
- considerando que a indicação de terapêutica de manutenção inicial com a associação de dose fixa de salmeterol e propionato de fluticasona nos doentes com asma persistente moderada na secção 4.1 do RCM não é aceitável dado poder resultar num sobretratamento, especialmente nos doentes com resposta à monoterapia com corticosteróides inalados e, ainda, que não é aceitável expor toda a população-alvo a reacções adversas relacionadas com os agonistas beta;

*C*



- concordando, no entanto, ser aceitável a inclusão de uma recomendação na secção 4.2 do RCM no sentido da realização de um teste de curta duração com a associação de dose fixa de salmeterol e propionato de fluticasona enquanto terapêutica de manutenção inicial em adultos e adolescentes com asma persistente moderada e para os quais é fundamental um controlo rápido da asma;
- concordando, igualmente, com a inclusão de dados factuais do estudo GOAL, em especial a maior rapidez com que se controla a doença com o Seretide relativamente aos CI em monoterapia, na secção 5.1 "Propriedades farmacodinâmicas" do RCM e com a necessidade de introdução de algumas alterações nesta secção em consonância com a recomendação incluída na secção 4.2.,

recomendou a concessão da alteração aos termos da Autorização de Introdução no Mercado de acordo com o Resumo das Características para do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo constantes do Anexo III.

deliberou o seguinte:

1. Os titulares das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos constantes do Anexo I da Decisão, devem nos termos do disposto no n.º 3 do artigo 10.º do Decreto-Lei n.º 85/2004, de 15 de Abril, apresentar ao INFARMED, no prazo de 10 dias a contar da notificação da presente deliberação, uma versão do Resumo das Características do Medicamento revista nos termos do disposto nos Anexos III, e Folheto Informativo adaptado a este.
2. No caso de incumprimento do disposto nos números anteriores, o Conselho de Administração do INFARMED deliberará a revogação ou suspensão pelo prazo de 90 dias das autorizações de introdução no mercado, nos termos previstos na alínea a) do n.º 1 do artigo 15º, do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro,



Ministério da Saúde



Instituto Nacional da Farmácia  
e do Medicamento

alterado pelo Decreto-Lei n.º 272/95, de 23 de Outubro, e na alínea h) do n.º 2 do artigo 10º do Decreto-Lei n.º 495/99, de 18 de Novembro.

3. A presente deliberação produz efeitos imediatos a contar da sua notificação aos visados, a qual deverá ser efectuada pelo meio mais expedito.
4. Sem prejuízo do referido no ponto anterior, publique-se a presente deliberação na 2ª Série do Diário da República.

Lisboa, 24 AGO. 2006

### O CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO

PRESIDENTE

Vasco de Jesus Maria

VICE-PRESIDENTE

Hélder Mota Filipe

VICE-PRESIDENTE

Luísa Carvalho

VOGAL

Emília Alves da Silva

VOGAL

Fernando Bello