Bilag IV

Videnskabelige konklusioner

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Videnskabelige konklusioner

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er karakteriseret ved vedvarende, almindeligvis tiltagende luftvejsobstruktion forbundet med et øget inflammatorisk respons i luftveje og lunger. Eksacerbationer og komorbiditeter bidrager til den samlede sværhedsgrad hos den individuelle patient [The Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), 2015]. Symptomerne på KOL inkluderer dyspnø, kronisk hoste og kronisk opspyt. Der forekommer ofte episoder med akut forværring af disse symptomer (eksacerbationer).

Der bruges i vid udstrækning inhalerede kortikosteroider (ICS) til behandling af KOL, både som enkelt stof eller i kombination med en langtidsvirkende $beta_2$-adrenerg agonist (LABA). Den terapeutiske virkning af inhalerede kortikosteroider anses for at være resultatet af suppression af luftvejsinfektion, men ICS's virkning på luftvejene ved KOL er kompleks, og virkningsmekanismen ikke fuldt klarlagt (Finney et al., 2014, Jen et al., 2012). ICS'er er dog en vigtig terapeutisk mulighed for visse patientgrupper, som det fremgår af nogle behandlingsretningslinjer (GOLD report, 2015).

ICS-holdige produkter, der er godkendt på tværs af EU til behandling af KOL, inkluderer de aktive stoffer beclomethason, fluticasonpropionat, fluticasonfuroat, budesonid og flunisolid. Alle disse produkter er begrænset til statussen "receptpligtig". Estimater baseret på foreliggende data indikerer en patienteksponering på mere end ti millioner på tværs af ICS'er, som klasse betragtet.

Første gang der blev identificeret et tegn på øget risiko for lungebetændelse hos KOL-patienter med ICS-holdige behandlinger var under studiet TORCH (Calverley et al., 2007), et stort klinisk studie med tre års behandlingsvarighed, hvor kombinationen fluticasonpropionat/salmeterol blev sammenlignet med komponenterne hver for sig og placebo hos KOL-patienter. Siden da har andre ICS-holdige produkter undergået et eftersyn, og det blev foreslået at lave en samlet gennemgang af data om risikoen for lungebetændelse med disse produkter hos KOL-populationen. Denne vurdering ville muliggøre en bedre karakterisering af risikoen for lungebetændelse i denne patientpopulation. På baggrund af disse lægemiddelovervågningsdata indledte Europa-Kommissionen derfor den 27. april 2015 en indbringelsesprocedure i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, og bad PRAC om at vurdere ovenstående problemstillings betydning for benefit/risk-forholdet for ICS-holdige lægemidler indiceret til behandling af KOL og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

PRAC har den 17. marts 2016 vedtaget en anbefaling, der efterfølgende er blevet vurderet af CHMP, jf. artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Da resultaterne af TORCH-studiet blev offentliggjort i 2007, blev der gennemført en lang række metaanalyser af de samlede data. Selvom der kan rettes en generel kritik mod de studier, der blev inkluderet i metaanalyserne, herunder problemstillinger med hensyn til nøjagtig identifikation af lungebetændelse (især før TORCH-studierne), forskelle i patientpopulationer og komparatorer, forskellige udtrædelsesrater og forsøg, som ikke specifikt havde til formål at påvise lungebetændelse, sås der en konsekvent forbindelse mellem brugen af ICS og en øget risiko for lungebetændelse hos KOL-patienter på tværs af metaanalyserne. Generelt var evidensen fra observationsstudier i overensstemmelse med resultaterne fra randomiserede kliniske forsøg, og evidensen betragtes derfor som fortsat at understøtte konklusionen, at behandling med ICS øger risikoen for lungebetændelse hos KOL-patienter.

Der er ikke udført kliniske forsøg, hvor risikoen for lungebetændelse ved brug af ICS'er er undersøgt direkte, og der findes kun indirekte sammenligninger fra metaanalyser/systematiske vurderinger eller fra observationsstudier, hovedsageligt mellem budesonid og fluticason. Resultater fra tidligere

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

metaanalyser og fra observationsstudier varierede også. Nogle resultater indikerede en øget risiko for lungebetændelse med fluticason sammenlignet med budesonid, og andre resultater indikerede ikke nogen forskel. Samlet set er der, på grund af forskellighederne i de kliniske data og adskillige usikkerheder forbundet med studiemetodikkerne, ikke nogen endegyldig klinisk evidens for forskelle klasserne imellem i størrelsen af risikoen forbundet med produkter med inhalerede kortikosteroidprodukter.

PRAC konkluderede derfor, at lungebetændelse (hos KOL-patienter) bør tilføjes som en almindelig bivirkning i produktinformationen for alle lægemidler, som indeholder ICS, og at for produkter med en eksisterende risikostyringsplan bør "øget risiko for lungebetændelse hos KOL-patienter" betragtes som en vigtig identificeret risiko.

Det blev bekræftet, at risikoen for lungebetændelse med ICS skal betragtes i sammenhæng, da lungebetændelse er en intrinsisk komorbiditet for KOL med visse prædisponerede faktorer, som gør nogle KOL-patienter mere udsatte end andre. Det blev ligeledes erkendt, at det kan være svært at stille differentialdiagnosen lungebetændelse eller eksacerbation af KOL. For at nedsætte risikoen for lungebetændelse anbefaler PRAC, at der bør inkluderes en advarsel i produktinformationen til sundhedspersonale og patienter, om at være opmærksomme på muligheden for udvikling af lungebetændelse hos patienter med KOL, samtidig med at de overlappende symptomer for lungebetændelse og for eksacerbation af KOL tages med i betragtning.

Til sidst tog PRAC stilling til ICS-dosisresponsvirkningen eller indvirkningen af LABA og andre samtidige lægemidler på risikoen for lungebetændelse hos KOL-patienter. Der er nogen evidens, der indikerer en øget risiko for lungebetændelse ved højere steroiddoser. Det betragtes som værende mekanistisk muligt, at en højere dosis kortikosteroid kan forårsage en højere grad af immunsuppresion i lungerne og føre til en højere risiko for lungebetændelse, men dette er ikke blevet påvist definitivt på tværs af alle studier. Der blev taget stilling til, at dette burde afspejles i produktinformationen. Grundet mangel på data om de potentielle virkninger for andre klasser af lægemidler, der ordineres for KOL, blev der ikke draget nogen konklusion med hensyn til indvirkningen af samtidige lægemidler på risikoen for lungebetændelse hos KOL-patienter.

Det var i sidste instans PRAC's betragtning, at benefit/risk-forholdet for ICS-holdige produkter stadig er positivt, såfremt de anbefalede ændringer blev implementeret i produktinformationen.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

- PRAC tog stilling til den procedure, der i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF var foranlediget af lægemiddelovervågningsdata for lægemidler, der indeholder kortikosteroider (ICS) indiceret til behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).
- PRAC gennemgik data indsendt af markedsføringstilladelsesindehaverne med hensyn til den øgede risiko for lungebetændelse hos patienter med KOL i forbindelse med ICS-holdige lægemidler.
- PRAC konkluderede, at der var evidens for en kausal sammenhæng mellem brugen af ICS-holdige produkter og en øget risiko for lungebetændelse hos KOL-patienter.
- PRAC konkluderede ligeledes, at der ikke fandtes endegyldig klinisk evidens for forskelle klasserne imellem med hensyn til størrelsen af risikoen blandt ICS-holdige produkter.
- Det var PRAC's betragtning, at der fandtes nogen evidens for en øget risiko for lungebetændelse i takt med øget steroiddosis, selvom dette ikke blev påvist endegyldigt på tværs af alle studierne.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

- PRAC var af den mening, at den øgede risiko for lungebetændelse bør inkluderes i produktinformationen for alle ICS-holdige produkter, som er indiceret til behandling af KOL, med en advarsel til sundhedspersonale og patienter om, at være opmærksomme på muligheden for at udvikle lungebetændelse hos patienter med KOL, samtidig med at de overlappende symptomer for lungebetændelse og for eksacerbation af KOL tages med i betragtning.

I lyset af ovenstående mener komitéen, at benefit-risk-forholdet for ICS-holdige lægemidler stadigt er gunstigt for behandling af KOL-patienter, under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

Komitéen anbefaler som følge heraf, at betingelserne for markedsføringstilladelserne ændres for ICS-holdige lægemidler indiceret til behandling af KOL.

CHMP's udtalelse

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret