

Anexo IV

Conclusiones científicas

Medicamento con autorización anulada

Conclusiones científicas

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una limitación del flujo de aire persistente y normalmente progresiva, asociada a una mayor respuesta inflamatoria en las vías respiratorias y en los pulmones. Las exacerbaciones y las comorbilidades contribuyen a la gravedad global en pacientes individuales [Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva (GOLD), 2015]. Los síntomas de EPOC incluyen disnea, tos crónica y producción crónica de esputos. A menudo se producen episodios de empeoramiento agudo de estos síntomas (exacerbaciones).

Los medicamentos con corticoesteroides inhalados (CEI) se usan ampliamente para el tratamiento de la EPOC, como mono-componente o en combinación con un agonista beta₂ adrenérgico de acción prolongada. Se considera que el efecto terapéutico de los corticoesteroides inhalados es el resultado de la supresión de la inflamación en las vías respiratorias, pero los efectos en las vías respiratorias de los CEI en la EPOC son complejos y no se conoce el mecanismo de acción exacto (Finney et al., 2014, Jen et al., 2012). Sin embargo, los CEI son una opción terapéutica importante para ciertos grupos de pacientes tal y como se establece en algunas directrices de tratamiento (informe GOLD, 2015).

Los productos que contienen CEI autorizados en toda la UE para el tratamiento de la EPOC incluyen los principios activos beclometasona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, budesonida y flunisolida. Todos estos productos están restringidos al uso 'solo con receta'. Las estimaciones basadas en los datos facilitados sugieren una exposición de decenas de millones de pacientes para toda la clase de los CEI.

La primera vez que se detectó una señal de incremento del riesgo de neumonía en pacientes con EPOC con tratamientos que contienen CEI fue en el estudio TORCH (Calverley et al., 2007), un gran estudio clínico de un tratamiento de tres años de duración en el que se comparaba la combinación propionato de fluticasona/salmeterol con las partes que la componen y con placebo en pacientes con EPOC. Desde entonces, otros productos que contienen CEI se han sometido a revisión y se ha considerado que los datos del riesgo de neumonía con estos productos en la población con EPOC se deberían revisar en su conjunto, de manera que pueda caracterizarse mejor el riesgo de neumonía en esta población de pacientes. Por lo tanto, el 27 de abril de 2015 la Comisión Europea inició un procedimiento de arbitraje en virtud del Artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE a partir de los datos de farmacovigilancia y solicitó al PRAC que revisase el impacto de las cuestiones anteriores sobre la relación riesgo-beneficio de los medicamentos que contienen CEI indicados para el tratamiento de la EPOC y que emitiese una recomendación sobre si las correspondientes autorizaciones de comercialización deberían mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse.

El PRAC adoptó una recomendación el 17 de marzo de 2016 que a continuación fue considerada por el CHMP, conforme al Artículo 107k de la Directiva 2001/83/CE.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Desde la publicación de los resultados del estudio TORCH en 2007, se han llevado a cabo una serie de meta-análisis amplios de datos agrupados. Aunque es posible formular diversas críticas a los estudios incluidos en estos meta-análisis, incluidas las dificultades para la identificación precisa de la neumonía (especialmente en los estudios anteriores a TORCH), variaciones en las poblaciones de participantes y comparadores, diferentes tasas de retirada y ensayos que no tenían una potencia específica para detectar la neumonía, en los meta-análisis se observó una relación constante entre el uso de CEI y un mayor riesgo de neumonía en pacientes con EPOC. En general los datos de los estudios de observación concordaban con los hallazgos de los ensayos clínicos aleatorizados y por lo tanto se consideró que las pruebas siguen respaldando la conclusión de que el tratamiento con CEI aumenta el riesgo de neumonía en pacientes de EPOC.

No hubo ensayos clínicos que examinasen directamente el riesgo de neumonía con CEI mediante una comparación directa y solo se dispone de comparaciones indirectas en meta-análisis/revisiones sistemáticas o en estudios observacionales, principalmente entre budesonida y fluticasona. Los resultados de meta-análisis más antiguos y de estudios observacionales también fueron variables y varios sugieren un mayor riesgo de neumonía con fluticasona en comparación con budesonida mientras que otros no detectan diferencias. En general, debido a la variabilidad de los datos clínicos y a las múltiples incertidumbres respecto a las metodologías de los estudios, no hay pruebas clínicas concluyentes de diferencias, dentro de la misma clase, en la magnitud del riesgo entre productos con corticoesteroides inhalados.

El PRAC concluyó por lo tanto que la neumonía (en pacientes con EPOC) se deberá añadir como reacción adversa frecuente del fármaco en la información sobre el producto de todos los productos que contienen CEI y que en el caso de los productos con un plan de gestión de riesgos existente, el “mayor riesgo de neumonía en pacientes con EPOC” se deberá considerar un riesgo identificado importante.

Se admitió que cualquier riesgo de neumonía con CEI se deberá analizar en este contexto, ya que la neumonía es una comorbilidad intrínseca a la EPOC, con ciertos factores que predisponen y hacen que algunos pacientes con EPOC sean más propensos a este riesgo que otros. Además, se admitió que hay dificultades asociadas al diagnóstico diferencial de neumonía o exacerbación de la EPOC. Para atenuar el riesgo de neumonía, el PRAC consideró que se debería incluir una advertencia en la información sobre el producto para los profesionales sanitarios y los pacientes, a fin de que permanezcan alerta ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, teniendo en cuenta la yuxtaposición de los síntomas de neumonía con los de exacerbación de la EPOC.

Por último, el PRAC consideró el efecto dosis-respuesta de los CEI o la influencia de los agonistas beta₂ adrenérgicos de acción prolongada y otros medicamentos concomitantes en el riesgo de neumonía de los pacientes con EPOC. Algunas pruebas indican un mayor riesgo de neumonía al aumentar la dosis de esteroide. Se considera verosímil desde el punto de vista del mecanismo que una mayor dosis de corticoesteroide pueda causar un mayor grado de inmunosupresión en el pulmón y dar lugar a un mayor riesgo de neumonía, pero no ha quedado demostrado concluyentemente en todos los estudios. Se consideró que habría que reflejar esto en la información sobre el producto. Debido a la escasez de datos referentes a los posibles efectos de otras clases de medicamentos prescritos para la EPOC, no fue posible extraer conclusiones sobre la influencia de las medicaciones concomitantes en el riesgo de neumonía de los pacientes con EPOC.

En conclusión, el PRAC consideró que la relación riesgo-beneficio de los productos que contienen CEI sigue siendo favorable, siempre que en la información sobre el producto se introduzcan los cambios propuestos.

Razones de la recomendación por parte del PRAC

- El PRAC consideró el procedimiento en virtud del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE a partir de los datos de farmacovigilancia de los medicamentos que contienen corticoesteroides inhalados para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC);
- El PRAC revisó los datos presentados por los titulares de las autorizaciones de comercialización referentes al mayor riesgo de neumonía en pacientes con EPOC en relación con los medicamentos que contienen CEI;
- El PRAC concluyó que las pruebas proporcionadas respaldan una relación causal entre el uso de productos que contienen CEI y un mayor riesgo de neumonía en pacientes con EPOC;

- El PRAC también concluyó que no hay pruebas clínicas concluyentes de diferencias, dentro de la misma clase, en la magnitud del riesgo entre productos que contienen CEI;
- El PRAC consideró que existen algunas pruebas de un mayor riesgo de neumonía al aumentar la dosis de esteroide, aunque ello no se ha demostrado concluyentemente en todos los estudios;
- El PRAC opinó que el mayor riesgo de neumonía se debería incluir en la información sobre el producto de todos los productos que contienen CEI indicados para el tratamiento de la EPOC, con una advertencia para los profesionales sanitarios y los pacientes, para que permanezcan alerta ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, teniendo en cuenta la yuxtaposición de los síntomas de neumonía con los de exacerbación de la EPOC.

En vista de lo anterior, el Comité considera que la relación riesgo-beneficio de los medicamentos que contienen CEI sigue siendo favorable para el tratamiento de la EPOC, pendiente de las enmiendas acordadas en la información sobre el producto.

El Comité, en consecuencia, recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen CEI indicados para el tratamiento de la EPOC.

Dictamen del CHMP

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CHMP mostró su acuerdo con las conclusiones globales del PRAC y los motivos para la recomendación.

Medicamento con autorización anulada