

**IV lisa**

**Teaduslikud järeldused**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## **Teaduslikud järeldused**

Kroonilist obstruktiivset kopsuhaigust (KOK) iseloomustab püsiv ja tavaliselt progresseeruv õhuvoolu piiratus ning tugevnenud põletikureaktsioon hingamisteedes ja kopsudes. Ägenemised ja kaasuvad haigused suurendavad konkreetsel patsiendil haiguse üldist raskust (Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), 2015). KOK-i sümptomid on näiteks düspnoe, krooniline köha ja krooniline rögaeritus. Sageli ägevad need sümptomid episoodiselt.

Laialdaselt kasutatakse KOK-i raviks inhaleeritavaid kortikosteroide kas ainsa ravimina või kombinatsioonis pika toimeajaga  $\beta_2$ -adrenergilise agonistiga. Inhaleeritavate kortikosteroidide ravitoime arvatakse tulenevat hingamisteede põletiku supressioonist, kuid inhaleeritavate kortikosteroidide toimed hingamisteedele on KOK-i korral keerukad ning toimemehhanism ei ole täielikult teada (Finney et al., 2014, Jen et al., 2012). Mõne ravijuhise kohaselt on inhaleeritavad kortikosteroidid siiski teatudpatsiendirühmadele tähtis ravivõimalus (GOLD report, 2015).

Euroopa Liidus KOK-i raviks heaks kiidetud inhaleeritavaid kortikosteroide sisaldavad ravimid sisaldavad toimeainena beklometasooni, flutikasoonpropionaati, flutikasoonfuroaati, budesoniidi ja flunisoliidi. Kõik need ravimid on retseptiravimid. Esitatud andmete põhjal võib hinnata, et inhaleeritavate kortikosteroidide rühma ravimeid kasutab kümneid miljoneid patsiente.

Esimene signaal kopsupõletiku tekkimise riski suurenemisest inhaleeritavaid kortikosteroide sisaldavaid ravimeid kasutavatel patsientidel saadi uuringus TORCH (Calverley et al., 2007), mis oli suur kolmeaastase ravi kliiniline uuring, milles võrreldi flutikasoonpropionaadi/salmeterooli kombinatsioonravi selle eraldi komponentide ja platseebo kasutamisega KOK-iga patsientidel. Alates sellest ajast on läbi vaadatud ka teiste inhaleeritavaid kortikosteroide sisaldavate ravimide andmed ning leiti, et on vaja läbi vaadata nende ravimite kasutamisega KOK-iga patsientidel üldiselt kaasnev kopsupõletiku risk, et saaks iseloomustada kopsupõletiku tekkeriski sellel patsiendirühmal. Sel põhjusel algatas Euroopa Komisjon 27. aprillil 2015 ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal direktiivi (EÜ) nr 2001/83/EÜ artikli 31 kohase menetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata nimetatud probleemide mõju KOK-i ravis näidustatud inhaleeritavaid kortikosteroide sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaalule ning soovitada, kas asjakohased müügiloa tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 17. märtsil 2016 vastu soovitusel, mida inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k kohaselt.

### **Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte**

Alates uuringu TORCH tulemuste avaldamisest 2007. aastal on tehtud mitu suuri koondandmete metaanalüüsi. Kuigi nende metaanalüüsides hõlmatud uuringuid võib mitme aspekti poolest ühiselt kritiseerida, sealhulgas probleemide poolest kopsupõletiku täpsel tuvastamisel (eelkõige uuringutes enne uuringut TORCH), osalejapopulatsioonide ja võrdlusravimite varieerumise, katkestamise eri sageduse ja mitte konkreetselt kopsupõletiku avastamisele suunatud uuringute kasutamise poolest, leiti kõigis metaanalüüsides inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamise ja kopsupõletiku tekkeriski järjekindel seos KOK-iga patsientidel. Kokkuvõttes olid vaatlusuuringutest saadud tõendid kooskõlas randomiseeritud kliiniliste uuringute tulemustega ning seepärast leiti, et tõendid toetavad ikka järeldust, et ravi inhaleeritavate kortikosteroididega suurendab KOK-iga patsientidel kopsupõletiku tekkeriski.

Üheski kliinilises uuringus ei käsitletud otseselt kopsupõletiku riski seost inhaleeritavate kortikosteroididega ning olemas on ainult metaanalüüsides / süstemaatilistel ülevaadetel või vaatlusuuringutes tehtud kaudsed võrdlused, põhiliselt budesoniidi ja flutikasooni vahel. Ka varasemate metaanalüüsides ja vaatlusuuringute tulemused varieerusid – mõnes järeldati, et

kopsupõletiku risk oli flutikasooni korral suurem kui budesoniidi korral, ja teistes erinevusi ei leitud. Kliiniliste andmete varieerumist ja uuringumetoodikate määramatusi üldiselt arvestades puuduvad veenvad kliinilised tõendid, et inhaleeritavate kortikosteroidide rühmas esineks riskisuuruse erinevusi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas seega, et kopsupõletik (KOK-iga patsientidel) tuleb lisada sageda kõrvaltoimena kõikide inhaleeritavate kortikosteroidide sisaldavate ravimite ravimiteabesse ning kui on olemas ravimi riskijuhtimiskava, tuleb sellesse lisada „kopsupõletiku riski suurenemine KOK-iga patsientidel“ kui tähtis tuvastatud risk.

Võeti teadmiseks, et kopsupõletiku tekkeriski inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamisel tuleb käsitleda konkreetseid asjaolusid arvestades, sest kopsupõletik on teatavate eelsoodumuste korral KOK-iga olemuslikult kaasuv haigus, mistõttu osa KOK-iga patsiente on sellele riskile teistest vastuvõtlikumad. Peale selle võeti teadmiseks, et on probleeme kopsupõletiku ja KOK-i ägenemise diferentsiaaldiagnostikaga. Kopsupõletiku riski leevendamiseks leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravimiteabesse on vaja lisada tervishoiuspetsialistidele ja patsientidele hoiatus jälgida KOK-iga patsiente hoolikalt kopsupõletiku võimaliku kujunemise suhtes, arvestades kopsupõletiku sümptomite kattumist KOK-i ägenemise sümptomitega.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee käsitles ka inhaleeritavate kortikosteroidide annuse ja toime seost ning  $\beta_2$ -adrenergilise agonisti ja teiste samaaegsete ravimite mõju kopsupõletiku tekkeriskile KOK-iga patsientidel. On tõendeid, et suurema steroidiannuse korral võib kopsupõletiku risk olla suurem. Mehhanismi poolest on võimalik, et kortikosteroidi suurem annus võib tekitada kopsudes tugevama immunosupressiooni ja see võib suurendada kopsupõletiku tekkeriski, kuid seda ei ole kõikides uuringutes veenvalt tõestatud. Otsustati, et see tuleb lisada ravimiteabesse. KOK-i raviks määratavate muude ravimirühmade võimalike toimete kohta on andmeid vähe ja seepärast ei saanud teha järeldusi samaaegsete ravimite mõju kohta kopsupõletiku tekkeriskile KOK-iga patsientidel.

Kokkuvõttes leidis ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et inhaleeritavate kortikosteroidide sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabesse tehakse kavandatud muudatused.

### **Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused**

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast esildist, mis käsitles kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) raviks näidustatud inhaleeritavate kortikosteroidide sisaldavate ravimite ravimiohutuse järelevalve andmeid.
- Komitee vaatas läbi müügiloa hoidjate esitatud andmed kopsupõletiku riski suurenemise kohta KOK-iga patsientidel seoses inhaleeritavate kortikosteroidide sisaldavate ravimitega.
- Komitee järeldas, et esitatud tõendid toetavad inhaleeritavate kortikosteroidide sisaldavate ravimite kasutamise põhjuslikku seost kopsupõletiku suurema tekkeriskiga KOK-iga patsientidel.
- Komitee järeldas ka, et puuduvad veenvad kliinilised tõendid, et selle riski suurus oleks inhaleeritavate kortikosteroidide sisaldavate ravimite rühma eri ravimitel erinev.
- Komitee leidis, et on tõendeid kopsupõletiku suurema tekkeriski kohta suurema steroidiannuse korral, kuigi seda ei ole kõikides uuringutes veenvalt tõestatud.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et kõikide inhaleeritavate kortikosteroidide sisaldavate ravimite ravimiteabesse on vaja lisada kopsupõletiku suurenenud tekkerisk ning lisada hoiatus tervishoiuspetsialistidele ja patsientidele, et tuleb hoolikalt jälgida KOK-iga

patsiente kopsupõletiku võimaliku kujunemise suhtes, arvestades kopsupõletiku sümptomite kattumist KOK-i ägenemise sümptomitega.

Nendel põhjustel leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et inhaleeritavaid kortikosteroide sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal KOK-i ravis on endiselt soodne, kui ravimiteabesse tehakse kavandatud muudatused.

Seetõttu soovib komitee muuta KOK-i raviks näidustatud inhaleeritavaid kortikosteroide sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.

### **Inimravimite komitee arvamus**

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite komitee üldjäreltulemuste ja soovitusel.

Ravimil on müügiluba lõppenud