

Prilog IV.

Znanstveni zaključci

Lijek koji više nije odobren

Znanstveni zaključci

Kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB) obilježava stalno, obično progresivno, ograničenje protoka zraka povezano s pojačanom upalnom reakcijom u dišnim putovima i plućima. Egzacerbacije i komorbiditeti doprinose ukupnoj ozbiljnosti pojedinih pacijenata [Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (GOLD), 2015.]. Simptomi KOPB-a uključuju dispneju, kronični kašalj i kronično stvaranje sputuma. Često se javljaju epizode akutnog pogoršanja tih simptoma (egzacerbacije).

Lijekovi koji sadrže inhalacijske kortikosteroide (ICS) učestalo se upotrebljavaju u liječenju KOPB-a, kao jedini sastojak ili u kombinaciji s beta₂-adrenergičkim agonistom produženog djelovanja (LABA). Terapijski učinak inhalacijskih kortikosteroida smatra se rezultatom suzbijanja upale dišnih puteva, ali su učinci ICS-a na dišne putove u slučaju KOPB-a složeni i mehanizam djelovanja još nije u potpunosti poznat (Finney et al., 2014., Jen et al., 2012.). Međutim, ICS je važna terapijska opcija za određene skupine pacijenata, kao što je utvrđeno u određenim smjernicama za liječenje (izvješće GOLD-a, 2015.).

Lijekovi koji sadrže ICS odobreni na području EU-a za liječenje KOPB-a uključuju aktivne tvari beklometazon, flutikazon propionat, flutikazon furoat, budesonid i flunisolid. Svi ti proizvodi ograničeni su na status lijeka dostupnog samo na liječnički recept. Procjene koje se temelje na dostavljenim podacima upućuju na izloženost desetaka milijuna pacijenata ICS-u kao razredu.

Naznake povećanog rizika od pneumonije kod pacijenata s KOPB-om čije liječenje uključuje ICS prvi su put uočene u ispitivanju TORCH (Calverley et al., 2007), velikom kliničkom ispitivanju trogodišnjeg liječenja tijekom kojeg se kod pacijenata s KOPB-om uspoređivala kombinacija flutikazon propionata/salmetrola i njihovih sastavnica s placebom. Onda su drugi lijekovi koji sadrže ICS postali predmetom revizija i smatra se da podatke o rizicima od pneumonije povezane s upotrebom tih lijekova u liječenju populacije pacijenata s KOPB-om treba u cijelosti revidirati, kako bi se rizik od pneumonije u toj populaciji pacijenata mogao dodatno precizirati. Europska je komisija stoga 27. travnja 2015. pokrenula postupak upućivanja u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ na temelju farmakovigilancijskih podataka te je zatražila od PRAC-a da ocijeni utjecaj navedenih zabrinjavajućih podataka na omjer koristi i rizika od lijekova koji sadrže ICS indiciranih u liječenju KOPB-a te da izda preporuku o tome treba li odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati.

PRAC je 17. ožujka 2016. usvojio preporuku koju je zatim razmatrao CHMP u skladu s člankom 107.k Direktive 2001/83/EZ.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a

Otkako su rezultati ispitivanja TORCH objavljeni u 2007., proveden je niz velikih meta-analiza objedinjenih podataka. Iako se niz općih kritika može uputiti ispitivanjima uključenima u tim meta-analizama, uključujući poteškoće s točnom identifikacijom pneumonije (posebno u ispitivanjima provedenima prije ispitivanja TORCH), varijacije u populacijama sudionika i usporednim lijekovima, različite stope povlačenja i ispitivanja koja nisu posebno bila namijenjena otkrivanju pneumonije, postojana povezanost između upotrebe ICS-a i povećanog rizika od pneumonije kod pacijenata s KOPB-om uočena je u svim meta-analizama. Ukupni dokazi iz studija promatranja bili su u skladu s otkrićima randomiziranih kliničkih ispitivanja (RCT) i stoga se smatralo da dokazi i dalje podupiru zaključak da liječenje ICS-om povećava rizik od pneumonije kod pacijenata s KOPB-om.

Ni jedno kliničko ispitivanje nije izravno ispitivalo rizik od pneumonije kod upotrebe ICS-a i dostupna je samo neizravna usporedba meta-analiza/sistematskih revizija ili iz studija promatranja, uglavnom između budesonida i flutikazona. Rezultati starijih meta-analiza i studija promatranja također su promjenjivi pa tako neki upućuju na veći rizik od pneumonije kod upotrebe flutikazona u usporedbi s

budezonidom, dok drugi rezultati ne upućuju na razliku. Općenito govoreći, zbog promjenjivosti kliničkih podataka i višestrukih nesigurnosti u vezi s metodologijama ispitivanja, ne postoje uvjerljivi klinički dokazi koji bi upućivali na razlike unutar razreda u razmjeru rizika među inhalacijskim kortikosteroidima.

PRAC je stoga zaključio da se pneumonija (kod pacijenata s KOPB-om) treba navesti pod uobičajene nuspojave lijeka u informacijama o svim lijekovima koji sadrže ICS i da se za lijekove s postojećim planom upravljanja rizikom „povećan rizik od pneumonije kod pacijenata s KOPB-om“ treba smatrati važnim utvrđenim rizikom.

Potvrđeno je da se rizik od pneumonije kod ICS-a treba razmatrati u kontekstu, s obzirom na to da je pneumonija intrinzični komorbiditet KOPB-a s određenim predispozicijskim čimbenicima koji pacijente s KOPB-om čine podložnijima tom riziku od drugih. Nadalje, prepoznato je da postoje teškoće povezane s različitim dijagnozama pneumonije ili egzacerbacijom KOPB-a. Kako bi se ublažio rizik od pneumonije, PRAC je zaključio da je u informacije o proizvodu potrebno uključiti upozorenje za zdravstvene radnike i pacijente kako bi bili na oprezu u pogledu mogućeg razvoja pneumonije kod pacijenata s KOPB-om, uzimajući u obzir podudaranje simptoma pneumonije s onima egzacerbacije KOPB-.

Naposljetku, PRAC je razmotrio učinak s obzirom na reakcije na dozu ICS-a ili utjecaj LABA i drugih istodobno korištenih lijekova na rizik od pneumonije kod pacijenata s KOPB-om. Neki dokazi upućuju na povećan rizik od pneumonije s povećanjem doze steroida. Smatra se objašnjivim s mehanističkog stajališta da veća doza kortikosteroida može uzrokovati veći stupanj imunosupresije u plućima i dovesti do većeg rizika od pneumonije, ali to nije definitivno dokazano u svim ispitivanjima. Smatra se da je to potrebno navesti u informacijama o proizvodu. Zbog manjka podataka u vezi s potencijalnim učincima drugih razreda lijekova koji se propisuju za KOPB, nije bilo moguće izvući zaključke o utjecaju istodobno korištenih lijekova na rizik od pneumonije kod pacijenata s KOPB-om.

Naposljetku, PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika kod lijekova koji sadrže ICS i dalje povoljan, pod uvjetom da se provedu predložene promjene u informacijama o lijeku.

Razlozi za preporuku PRAC-a

- PRAC je razmotrio postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ koji proizlazi iz podataka o farmakovigilanciji za lijekove koji sadrže inhalacijske kortikosteroide indicirane u liječenju kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB);
- PRAC je revidirao podatke koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet povezne s povećanim rizikom od pneumonije kod pacijenata s KOPB-om u vezi s lijekovima koji sadrže inhalacijske kortikosteroide;
- PRAC je zaključio da dokazi podupiru uzročnu povezanost između upotrebe lijekova koji sadrže ICS i povećanog rizika od pneumonije kod pacijenata s KOPB-om;
- PRAC je također zaključio da ne postoje uvjerljivi klinički dokazi koji bi upućivali na razlike unutar razreda u razmjeru rizika među lijekovima koji sadrže ICS;
- PRAC je zaključio da postoje određeni dokazi o povećanju rizika od pneumonije kao rezultat povećanja doze steroida, iako to nije definitivno dokazano u svim ispitivanjima;
- PRAC je zaključio da je povećan rizik od pneumonije potrebno uključiti u informacije o proizvodu svih lijekova koji sadrže ICS indiciranih u liječenju KOPB-a, s upozorenjem za zdravstvene radnike i pacijente da budu na oprezu u pogledu mogućeg razvoja pneumonije kod

pacijenata s KOPB-om, uzimajući u obzir podudaranje simptoma pneumonije s onima egzacerbacije KOPB-a.

U svjetlu svega navedenoga Odbor je zaključio da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže ICS i dalje povoljan u liječenju KOPB-a pod uvjetom da se provedu dogovorene izmjene u informacijama o lijeku.

Odbor je, slijedom toga, preporučio izmjene uvjeta za odobrenje za stavljanje u promet lijekova koji sadržavaju ICS indiciranih u liječenju KOPB-a.

Mišljenje CHMP-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP suglasan je s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

Lijek koji više nije odobren