

IV. melléklet

Tudományos következtetések

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Tudományos következtetések

A krónikus obstruktív tüdőbetegséget (COPD) tartós, általában progrediáló levegőáramlási korlátozottság jellemzi, amely a légutakban és a tüdőkben felerősödött gyulladással társul. Az exacerbációk és a társbetegségek hozzájárulnak az átfogó súlyossághoz az egyes betegeknel [Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), 2015]. A COPD tünetei közé tartozik a nehézlégzés, a krónikus köhögés és a krónikus köpetürítés. Ezen tünetek akut rosszabbodásával járó epizódok (exacerbációk) gyakran fordulnak elő.

Az inhalációs kortikoszteroid (ICS) gyógyszereket széles körben alkalmazzák a COPD kezelésében önmagukban vagy hosszú hatású béta₂-adrenerg agonistákkal (LABA) kombinálva. Az inhalációs kortikoszteroidok terápiás hatását a légúti gyulladás szuppressziója eredményének tartják, azonban az ICS szerek légúti hatásai a COPD-ben komplexek és a hatásmechanizmust nem ismert teljes mértékben (Finney et al., 2014, Jen et al., 2012). Ugyanakkor az ICS szerek fontos terápiás lehetőséget jelentenek bizonyos betegcsoportok számára, amint azt néhány kezelési irányelv kimondja (GOLD jelentés, 2015).

Az Európai Unióban a COPD kezelésére engedélyezett ICS tartalmú készítmények közé tartoznak a beklometazon, flutikazon-propionát, flutikazon-furoát, budesonid és fluniszolid hatóanyagok. Ezek a készítmények mind vénykötelesek. A rendelkezésre bocsátott adatokon alapuló becslést értékek szerint a betegek expozíciója tízmillió nagyságrendű az ICS szerek, mint osztály esetében.

Az ICS tartalmú kezeléssel kapcsolatosan a COPD betegeknel jelentkező pneumónia fokozott kockázatára utaló jelzést először a TORCH vizsgálatban (Calverley et al., 2007) azonosították, amely egy nagyméretű, három éves kezelési időtartamú klinikai vizsgálat, amelyben a flutikazon-propionát/szalmeterol kombinációt a komponensekkel és placebóval hasonlították össze COPD betegeknel. Azóta más, ICS tartalmú készítményeket is felülvizsgáltak, és úgy vélték, hogy ezen készítmények alkalmazásával kapcsolatosan a COPD populációban jelentkező pneumónia kockázatára vonatkozó adatokat együttesen kell áttekinteni, hogy jobban karakterizálják a pneumónia kockázatát ebben a betegpopulációban. Ezért 2015. április 27-én az Európai Bizottság a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a COPD kezelésére javallott ICS tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profiljára, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalomba hozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

2016. március 17-én a PRAC egy ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CHMP megvizsgált a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján.

A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése

Mióta a TORCH vizsgálat eredményeit 2007-ben publikálták, az összesített adatokon számos nagyméretű metaanalízist végeztek. Bár a metaanalízisekben foglalt vizsgálatokat számos általános kritikával lehet illetni, ideértve a pneumónia pontos azonosításával kapcsolatos nehézségeket (különösen a TORCH előtti vizsgálatokban), a résztvevő populációk és komparátorok eltéréseit, a különböző kiesési arányokat, valamint a nem speciálisan a pneumónia felismerését célzó vizsgálatokat, az ICS alkalmazása és a COPD betegeknel jelentkező pneumónia fokozott kockázata között konzisztens összefüggést találtak a metaanalízisekben. Összességében a megfigyeléses vizsgálatokból származó bizonyítékok egybevágtak a randomizált klinikai vizsgálatok eredményeivel, és ezért úgy ítélték meg, hogy a bizonyítékok továbbra is alátámasztják azt a következtetést, hogy az ICS kezelés fokozza a pneumónia kockázatát a COPD betegeknel.

Egy klinikai vizsgálat sem vizsgálta közvetlenül a pneumónia kockázatát az ICS szerek alkalmazásával szemtől szemben, és csupán közvetett összehasonlítás áll rendelkezésre a

metaanalízisekből/szisztematikus áttekintésekből, illetve a megfigyeléses vizsgálatokból, főként a budezonid és a flutikazon között. A korábbi metaanalízisekből és megfigyeléses vizsgálatokból származó eredmények szintén eltérőek voltak, egyesek a budezonidhoz képest a flutikazon esetében a pneumónia fokozott kockázatára utaltak, míg mások nem találtak különbséget. Összességében a klinikai adatok variabilitása és a vizsgálati módszertanokkal kapcsolatos, többszörös bizonytalanságok miatt nincs perdöntő klinikai bizonyíték az osztályon belüli különbségekre az inhalációs kortikoszteroid készítményekhez kötődő kockázat mértékét illetően.

A PRAC ezért arra a következtetésre jutott, hogy a (COPD betegekben jelentkező) pneumóniát gyakori gyógyszer-mellékhatásként kell feltüntetni valamennyi ICS tartalmú készítmény terméktájékoztatójában, illetve a létező kockázatkezelési tervvel rendelkező készítmények esetén a „COPD betegekben fellépő pneumónia fokozott kockázatát” fontos azonosított kockázatnak kell tekinteni.

Elismerték, hogy az ICS alkalmazásával kapcsolatos pneumónia bármilyen kockázatát a kontextusban kell megvizsgálni, mivel a pneumónia a COPD valódi társbetegsége, és bizonyos hajlamosító tényezők hatására egyes COPD betegek érzékenyebbek erre a kockázatra, mint mások. Továbbá felismerték, hogy nehézségek társulnak a pneumónia és a COPD exacerbáció differenciáldiagnózisához. A pneumónia kockázatának csökkentése érdekében a PRAC úgy vélte, hogy egy figyelmeztetést kell belefoglalni a terméktájékoztatóba az egészségügyi szakemberek és a betegek számára, hogy tartsák szem előtt a pneumónia kialakulásának lehetőségét a COPD betegek esetében, figyelembe véve a pneumónia és a COPD exacerbáció tüneteinek átfedését.

Végül a PRAC megvizsgálta az ICS dózis-válasz hatást, illetve a LABA és egyéb egyidejűleg szedett gyógyszerek befolyását a pneumónia kockázatára a COPD betegekben. Egyes bizonyítékok a növekvő szteroid dózis mellett a pneumónia fokozott kockázatára utalnak. Mechanisztikus szempontból lehetségesnek tartják, hogy a magasabb kortikoszteroid dózis nagyobb mértékű immunosuppressziót okoz a tüdőben, és a pneumónia magasabb kockázatához vezet, azonban ezt nem igazolták egyértelműen minden vizsgálatban. Úgy ítélték meg, hogy ennek szerepelnie kell a terméktájékoztatóban. A COPD esetén felírt, más osztályú gyógyszerek lehetséges hatásaival kapcsolatos adatok szűkössége miatt nem lehetett következtetést levonni a COPD betegekben jelentkező pneumónia kockázatára az egyidejűleg szedett gyógyszerek által kifejtett befolyást illetően.

Összefoglalva, a PRAC úgy ítélte meg, hogy az ICS tartalmú készítmények előny-kockázat profilkja kedvező maradt, feltéve, hogy a terméktájékoztató javasolt módosításai megvalósulnak.

A PRAC ajánlás indoklása

- A PRAC megvizsgálta a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) kezelésére alkalmazott inhalációs kortikoszteroid (ICS) tartalmú gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított, farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást.
- A PRAC áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által az ICS tartalmú gyógyszerek alkalmazásával kapcsolatosan a COPD betegekben jelentkező pneumónia fokozott kockázatára vonatkozó adatokat.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a rendelkezésre bocsátott bizonyítékok alátámasztják az ok-okozati kapcsolatot az ICS tartalmú gyógyszerek alkalmazása és a COPD betegekben jelentkező pneumónia fokozott kockázata között.
- Továbbá a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az ICS tartalmú készítmények vonatkozásában nincs perdöntő klinikai bizonyíték az osztályon belül különbségekre a kockázat mértékét illetően.

- A PRAC úgy vélte, hogy van bizonyíték a pneumónia fokozott kockázatára a növekvő szteroid dózis mellett, bár ezt nem igazolták egyértelműen minden vizsgálatban.
- A PRAC úgy vélte, hogy a pneumónia fokozott kockázatát bele kell foglalni minden, a COPD kezelésére javallott, ICS tartalmú készítmény terméktájékoztatójába egy figyelmeztetéssel az egészségügyi szakemberek és a betegek számára, hogy tartsák szem előtt a pneumónia kialakulásának lehetőségét a COPD betegek esetében, figyelembe véve a pneumónia és a COPD exacerbáció tüneteinek átfedését.

A fentiek tekintetében a bizottság úgy vélte, hogy az ICS tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a COPD kezelésében a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításai mellett.

A bizottság ennek következményeként az ICS tartalmú gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasolt.

CHMP vélemény

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt