

**IV pielikums**

**Zinātniskie secinājumi**

Zāles vairs nav reģistrētas

## Zinātniskie secinājumi

Hronisko obstruktīvo plaušu slimību (HOPS) raksturo progresējoši gaisa plūsmas traucējumi elpceļos, kas saistīti ar pastiprinātu iekaisuma reakciju elpceļos un plaušās un kas nav pilnībā atgriezeniski. Saasināšanās un blakusslimības atsevišķiem pacientiem izraisa vispārēju veselības stāvokļa pasliktināšanos [Globālā obstruktīvās plaušu slimības iniciatīva (*GOLD*), 2015.]. HOPS simptomi ir elpas trūkums, hronisks klepus un hroniska krēpu veidošanās. Bieži novēro akūtas šo simptomu pasliktināšanās epizodes (saasinājumus).

HOPS ārstēšanā plaši tiek izmantots inhalējamais kortikosteroīds (*ICS*) kā vienkomponents vai kombinācijā ar ilgstošas darbības beta<sub>2</sub> adrenerģisko agonistu (*LABA*). Inhalējamo kortikosteroīdu terapeitiskais efekts tiek uzskatīts par elpceļu iekaisuma novēršanas līdzekli, savukārt *ICS* ietekme hroniskas obstruktīvās plaušu slimības gadījumā ir sarežģīta un darbības mehānisms nav pilnībā saprotams (*Finney et al.*, 2014, *Jen et al.*, 2012). Taču *ICS* ir nozīmīga terapeitiskā iespēja konkrētām pacientu grupām, kas norādītas dažās ārstēšanas vadlīnijās (*GOLD ziņojums*, 2015).

*ICS* sastāvā esošās zāles, kuras ir reģistrētas visā Eiropas Savienībā HOPS ārstēšanai, ietver aktīvās vielas beklometazonu, flutikazona propionātu, flutikazona furoātu, budezonīdu un flunisolīdu. Visas šīs zāles var iegādāties tikai pret recepti. Aplēses, balstoties uz sniegtajiem datiem, liecina par *ICS* zāļu klases iedarbību uz desmitiem miljonu pacientu.

Paaugstināta pneimonijas riska signāls ar *ICS* saturošiem ārstēšanas līdzekļiem ārstētos pacientos ar HOPS pirmo reizi tika konstatēts *TORCH* pētījumā (*Calverley et al.*, 2007), kas ir apjomīgs klīniskais pētījums ar trīs gadu ārstēšanas periodu, salīdzinot flutikazona propionāta/salmeterola kombināciju ar to sastāvdaļām un ar placebo ārstētiem pacientiem ar HOPS. Kopš tā laika tiek novērtētas arī citas *ICS* saturošas zāles, un tiek norādīts, ka dati par pneimonijas risku, lietojot šīs zāles pacientiem ar HOPS, ir jāvērtē kopā, lai pneimonijas saslimšanas risku šajā pacientu grupā varētu labāk raksturot. Tāpēc 2015. gada 27. aprīlī Eiropas Komisija saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu uzsāka procedūru, kas izriet no farmakovigilances pasākumu rezultātā iegūto datu izvērtēšanas, un pieprasīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (*PRAC*) izvērtēt iepriekšminēto bažu ietekmi attiecībā uz *ICS* saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecību, ko indicē HOPS ārstēšanā, un izdot ieteikumus, vai reģistrācijas apliecības būtu jā saglabā, jāmaina, to darbība jāaptur uz laiku vai pilnībā.

*PRAC* 2016. gada 17. martā izsniedza ieteikumus, kurus *CHMP* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107. k pantu.

### ***PRAC* zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

Tā kā *TORCH* pētījuma rezultāti tika publicēti 2007. gadā, ir apkopoti vairāki lielās metaanalīzes dati. Lai gan vairākos gadījumos veltītā kritika ir tāda pati kā pētījumos, kas iekļauti metaanalīzēs, tostarp grūtības precīzi identificēt pneimoniju (jo īpaši *TORCH* priekšizpētē), metaanalīzes rezultāti uzrādīja atšķirības dalībnieku un salīdzinājuma grupās, dažādus izslēgšanas iemeslus un pētījumus, kas nav speciāli paredzēti pneimonijas identificēšanai, konsekvētu saistību ar *ICS* lietošanu un paaugstinātu pneimonijas risku pacientiem ar HOPS. Kopumā novērošanas pētījumos iegūtie pierādījumi atbilda randomizēto klīnisko pētījumu (*RCT*) secinājumiem, un tāpēc tika uzskatīts, ka šie pierādījumi pamato secinājumu par to, ka ārstēšana ar *ICS* palielina pneimonijas saslimšanas risku pacientiem ar HOPS.

Klīniskajos pētījumos netika tieši izvērtēts pneimonijas risks, lietojot *ICS*, un ir pieejams tikai netiešs salīdzinājums metaanalīzē/sistemātiskajos pārskatos vai novērošanas pētījumos, galvenokārt starp budezonīdu un flutikazonu. Iepriekšējo metaanalīžu un novērošanas pētījumu rezultāti bija atšķirīgi, kur daži no tiem liecināja par paaugstinātu pneimonijas risku, lietojot flutikazonu, salīdzinājumā ar budezonīdu un citiem, kur atšķirība netika konstatēta. Sakarā ar klīnisko datu atšķirību un vairākām

neskaidrībām par pētījuma metodiku, kopumā nav pārliecinošu klīnisku pierādījumu, kas apliecinātu iekšējās klases atšķirības attiecībā uz inhalējamo kortikosteroīdu preparātu riska apjomu.

Tāpēc PRAC secināja, ka pneimonija (pacientiem ar HOPS) jāpievieno visu ICS saturošu zāļu informācijā kā zāļu blakusparādību reakcija un ka zālēm ar esošu riska pārvaldības plānu „paaugstināts risks pneimonijas pacientiem ar HOPS” būtu jāuzskata par svarīgu identificēto risku.

Tika atzīts, ka jebkurš pneimonijas risks, lietojot ICS, ir jāapsver kontekstā, jo pneimonija ir vairāku vienlaicīgu saslimšanu rezultāts un daži riska faktori padara dažus HOPS pacientus uzņēmīgākus pret šo risku. Turklāt tika atzīts, ka pastāv grūtības, kas saistītas ar pneimonijas diferenciālo diagnozi vai HOPS saasināšanos. Lai mazinātu pneimonijas risku, PRAC uzskatīja par nepieciešamu iekļaut zāļu informācijā veselības aprūpes profesionāļiem un pacientiem brīdinājumu un atgādinājumu saglabāt piesardzību saistībā ar iespējamo pneimonijas attīstību pacientiem ar HOPS, ņemot vērā to, ka pneimonijas simptomi un saasinājuma HOPS pazīmes var pārklāties.

Visbeidzot, PRAC uzskatīja, ka ICS devas atbildes reakcija vai LABA ietekme un citu zāļu vienlaicīga lietošana rada pneimonijas risku pacientiem ar HOPS. Pastāv daži pierādījumi, kas liecina par paaugstinātu pneimonijas risku, palielinot steroīdu devu. Visai ticami tiek uzskatīts, ka lielāka kortikosteroīdu deva var izraisīt lielāku imūnsupresiju plaušās un radīt lielāku pneimonijas risku, tomēr visos pētījumos tas nav pārliecinoši pierādīts. Tika uzskatīts, ka tas ir jāatspoguļo zāļu informācijā. Tā kā datu par iespējamo citās zāļu klases ietekmi, kas paredzētas HOPS ārstēšanai, apjoms nav liels, nav iespējams izdarīt secinājumus par šādu zāļu izraisīto pneimonijas risku pacientiem ar HOPS.

Kopumā PRAC uzskatīja, ka ICS saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva ar nosacījumu, ka zāļu aprakstā tiek ieviestas ierosinātās izmaiņas.

#### **PRAC ieteikuma pamatojums**

- PRAC ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem par inhalējamus kortikosteroīdus saturošām zālēm (ICS), kas indicētas hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) ārstēšanā.
- PRAC izvērtēja datus, ko iesniedza reģistrācijas apliecības turētāji saistībā ar paaugstinātu risku saslimt ar pneimoniju pacientiem ar HOPS saistībā ar ICS saturošām zālēm.
- PRAC secināja, ka iesniegtie pierādījumi pamato cēloņsakarību starp ICS saturošu zāļu lietošanu un paaugstinātu pneimonijas risku pacientiem ar HOPS.
- Tāpat PRAC secināja, ka nav pārliecinošu klīnisku pierādījumu par iekšējās klases atšķirībām attiecībā uz risku starp ICS saturošām zālēm.
- PRAC uzskatīja, ka daži pierādījumi par paaugstinātu risku saslimt ar pneimoniju ar palielinātu steroīdu devu pastāv, lai gan tas nav pierādīts visos pētījumos.
- PRAC uzskatīja, ka paaugstinātais pneimonijas risks jāiekļauj zāļu informācijā visām ICS saturošām zālēm, kas indicētas HOPS ārstēšanai, kopā ar brīdinājumu veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem saglabāt modrību attiecībā uz iespējamo pneimonijas attīstību pacientiem ar HOPS, ņemot vērā pneimonijas simptomu pārklāšanos ar HOPS saasinājuma simptomiem.

Ņemot vērā iepriekš minēto, Komiteja uzskata, ka ICS saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva ar nosacījumu, ka zāļu aprakstā tiek veikti iepriekš minētie grozījumi.

Tāpēc Komiteja iesaka veikt reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas ICS saturošām zālēm, kas indicētas HOPS ārstēšanai.

## **CHMP atzinums**

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CHMP* piekrīt *PRAC* vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Zāles vairs nav reģistrētas