

**Anness IV**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

## Konkluzjonijiet xjentifiċi

Il-mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD) huwa kkaratterizzat minn limitazzjoni tal-fluss tal-arja persistenti, normalment progressiv assoċjat ma' rispons infjammatorju mtejjeb fil-passaġġi tal-arja u tal-pulmoni. Taħrix u komorbiditajiet jikkontribwixxu għas-severità ġenerali f'pazjenti individwali [Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), 2015]. Sintomi ta' COPD jinkludu dispnea, sogħla kronika u produzzjoni kronika ta' sputum. Spiss iseħħu episodji ta' aggravar akut ta' dawn is-sintomi (taħrix).

Prodotti mediċinali kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs (ICS, inhaled corticosteroid) jintużaw b'mod wiesa' fil-kura ta' COPD, bħala mono-komponenti jew f'kombinazzjoni ma' agonista adrenergiku beta<sub>2</sub> li jaġixxi fit-tul (LABA). L-effett terapewtiku ta' kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs huwa meqjus bħala li huwa r-riżultat ta' trażżin ta' infjammazzjoni tal-passaġġ tal-arja, iżda l-effetti tal-passaġġi tal-arja tal-ICS f' COPD huma kumplessi u l-mekkanizmu ta' azzjoni mhux mifhum għal kollox (Finney et al., 2014, Jen et al., 2012). Madankollu, l-ICSs huma opzjoni terapewtika importanti għal ċerti gruppi ta' pazjenti kif stabbilit f'xi linji gwida ta' kura (GOLD report, 2015).

Prodotti li fihom ICS awtorizzati fl-UE kollha għall-kura tal-COPD jinkludu s-sustanzi attivi beclomethasone, fluticasone propionate, fluticasone furoate, budesonide u flunisolide. Dawn il-prodotti kollha huma ristretti għal status ta' "b'riċetta ta' tabib biss". Stimi bbażati fuq id-data pprovduta jissuggerixxu esponiment tal-pazjent fl-għexieren ta' miljuni tul l-ICS bħala klassi.

Sinjal ta' riskju miżjud ta' pulmonite f'pazjenti b' COPD b'kuri li fihom ICS kien l-ewwel identifikat fl-istudju TORCH (Calverley et al., 2007), studju kliniku kbir ta' tliet snin ta' kura li qabel il-kombinazzjoni ta' fluticasone propionate/salmeterol mal-partijiet komponenti tiegħu u placebo fil-pazjenti b' COPD. Minn dak iż-żmien, prodotti oħrajn li fihom ICS ġew soġġetti għal rieżami u tqies li data dwar ir-riskju ta' pulmonite b'dawn il-prodotti fil-popolazzjoni ta' COPD għandha tiġi rieżaminata kollha f'daqqa, sabiex ir-riskju ta' pulmonite f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti tkun tista' tiġi kkaratterizzata ulterjorment. Għaldaqstant, fis-27 ta' April 2015, il-Kummissjoni Ewropea tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE bħala riżultat tad-data dwar il-farmakovigilanza, u talbet lill-PRAC biex jevalwa l-impatt tat-tħassib imsemmi hawn fuq dwar il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom ICS indikati fil-kura ta' COPD u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq rilevanti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati.

Il-PRAC adotta rakkomandazzjoni, fis-17 ta' Marzu 2016 li dak iż-żmien kienet ikkunsidrata mis-CHMP, skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

### Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

Minhabba li r-riżultati tal-istudju TORCH ġew ippubblikati fl-2007, saru għadd ta' metaanalizi kbar ta' data miġbura. Għalkemm għadd ta' kritika komuni jstgħu jiġu diretti għall-istudji inklużi f'dawn il-metaanalizi, inkluż diffikultajiet bl-identifikazzjoni preċiża ta' pulmonite (b'mod partikolari studji qabel TORCH), varjazzjonijiet fil-popolazzjonijiet tal-partecipanti u komparaturi, rati ta' rtirar differenzjali, u provi mhux mgħammra speċifikament biex jikxfu pulmonite, assoċjazzjoni konsistenti bejn l-użu ta' ICS u riskju miżjud ta' pulmonite f'pazjenti b' COPD intwerew tul il-metaanalizi. B'mod ġenerali, l-evidenza minn studji ta' osservazzjoni kienet taqbel mas-sejbiet tal-provi kliniċi randomizzati (RCT) u għalhekk tqies li l-evidenza tkompli tappoġġja l-konkluzjoni li l-kura b'ICS iżżid ir-riskju ta' pulmonite f'pazjenti b' COPD.

Ebda prova klinika ma eżaminat direttament ir-riskju ta' pulmonite b'ICSs ras għal ras, u tqabbil indirett biss f' metaanalizi/rieżamijiet sistematiċi jew minn studji ta' osservazzjoni huwa disponibbli, prinċipalment bejn budesonide u fluticasone. Riżultati minn metaanalizi u minn studji ta' osservazzjona

iktar antiki kienu varjabbli wkoll, b'uħud jissuġġerixxu riskju miżjud ta' pulmonite bi fluticasone meta mqabbel ma' budesonide u oħrajn ma sabu ebda differenza. B'mod ġenerali, minħabba l-varjabbiltà fid-data klinika u incertezzi multipli b'metodoloġiji ta' studju, ma hemm ebda evidenza klinika konklussiva għal differenzi bejn klassi u oħra fid-daqs tar-riskju fost prodotti kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs.

Għaldaqstant, il-PRAC ikkonkluda li l-pulmonite (f'pazjenti b'COPD) għandha tiżdied bħala reazzjoni avversa komuni għall-medicina fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti kollha li fihom ICS u li għal prodotti bi Pjan ta' Ġestjoni tar-Riskji eżistenti, "riskju miżjud ta' pulmonite f'pazjenti b'COPD" għandu jitqies bħala Riskju Identifikat Importanti.

Ġie rikonoxxut li kwalunkwe riskju ta' pulmonite b'ICS għandu jitqies fil-kuntest, minħabba li l-pulmonite hija komorbidità intrinsika għal COPD b'ċerti fatturi ta' predispożizzjoni li jagħmlu lil ċerti pazjenti ta' COPD aktar suxxettibbli għal dan ir-riskju minn oħrajn. Barra minn hekk, ġie rikonoxxut li hemm diffikultajiet assoċjati ma' dijanjozi differenzjali ta' pulmonite jew ta' taħrix ta' COPD. Biex jittaffa r-riskju ta' pulmonite, il-PRAC qies li għandha tiġi inkluża twissija fl-informazzjoni dwar il-prodott għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa u għall-pazjenti sabiex jibqgħu viġilanti għall-iżvilupp possibbli ta' pulmonite f'pazjenti b'COPD, filwaqt li tiġi kkunsidrata s-sovrappożizzjoni tas-sintomi ta' pulmonite ma' dawk ta' taħrix tas-COPD.

Fl-aħħar nett, il-PRAC qies l-effett ta' rispons tad-doża tal-ICS jew l-influenza ta' LABA u ta' medikazzjonijiet konkormittanti oħrajn fuq ir-riskju ta' pulmonite f'pazjenti b'COPD. Xi evidenza tissuggerixxi riskju miżjud ta' pulmonite aktar ma tiżdied id-doża ta' steroidji. Huwa meqjus mekkanistikament plawżibbli li doża ogħla ta' kortikosteroidje tista' tikkawża grad ogħla ta' immunosoppressjoni fil-pulmun u dan jista' jwassal għal riskju ogħla ta' pulmonite, iżda dan ma ntweriex b'mod konklussiv tul l-istudji kollha. Tqies li dan għandu jkun rifless fl-informazzjoni dwar il-prodott. Minħabba l-għadd żgħir ta' data dwar l-effetti potenzjali ta' klassijiet oħrajn ta' medikazzjoni preskritta għal COPD, ma tista' tintilet ebda konkluzjoni dwar l-influenza ta' medikazzjonijiet konkormittanti fuq ir-riskju ta' pulmonite f'pazjenti b'COPD.

Fl-aħħar nett, il-PRAC ikkunsidra li l-bilanc bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti li fihom ICS baqa' favorevoli, diment li l-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott jiġu implimentati.

### **Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

- Il-PRAC qies il-procedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li rriżultat minn data ta' farmakovigilanza għal prodotti mediċinali li fihom il-kortikosteroidi (ICS) li jittieħdu man-nifs indikati fil-kura ta' mard għall-kura ta' mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD);
- Il-PRAC irrieżamina d-data sottomessa mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fir-rigward tar-riskju miżjud ta' pulmonite f'pazjenti b'COPD f'assoċjazzjoni ma' prodotti mediċinali li fihom ICS;
- Il-PRAC ikkonkluda li l-evidenza pprovduta tappoġġa assoċjazzjoni kawżali bejn l-użu ta' prodotti li fihom ICS u riskju miżjud ta' pulmonite f'pazjenti b'COPD;
- Il-PRAC ikkonkluda wkoll li ma hemm ebda evidenza klinika konklussiva għal differenzi bejn klassi u oħra fid-daqs tar-riskju fost prodotti li fihom ICS;
- Il-PRAC qies li teżisti xi evidenza ta' riskju miżjud ta' pulmonite aktar ma tiżdied id-doża ta' steroidji, għalkemm dan ma ntweriex b'mod konklussiv tul l-istudji kollha;
- Il-PRAC kien tal-fehma li riskju miżjud ta' pulmonite għandu jiġi inkluż fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti kollha li fihom ICS indikati fil-kura ta' COPD, bi twissija għall-professjonisti

tal-kura tas-saħħa u għall-pazjenti sabiex jibqgħu viġilanti għall-iżvilupp possibbli ta' pulmonite f'pazjenti b'COPD, filwaqt li tiġi kkunsidrata s-sovrappożizzjoni tas-sintomi ta' pulmonite ma' dawk ta' taħrix tas-COPD.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom ICS jibqa' wieħed favorevoli fil-kura ta' COPD soġġett għall-emendi maqbula għall-informazzjoni dwar il-prodott.

Konsegwentement, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom ICS indikati fil-kura ta' COPD.

### **Opinjoni tas-CHMP**

Wara li ġew rieżaminati r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP qabel mal-konkluzjonijiet u r-raġunijiet generali għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati