

## **Aneks IV**

### **Wnioski naukowe**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## Wnioski naukowe

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) charakteryzuje się długotrwałym, na ogół postępującym ograniczeniem przepływu powietrza związanym z nasiloną odpowiedzią zapalną w drogach oddechowych i płucach. Do ogólnej ciężkości schorzenia u poszczególnych pacjentów przyczyniają się zaostrzenia i choroby współistniejące [Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), 2015]. Do objawów POChP należą: duszność, przewlekły kaszel i przewlekła produkcja plwociny. Często występują epizody ostrego nasilenia tych objawów (zaostrzeń).

W leczeniu POChP są szeroko stosowane produkty lecznicze zawierające kortykosteroidy wziewne (ang. inhaled corticosteroids, ICS), w postaci jednoskładnikowej lub w połączeniu z długo działającym agonistą receptorów beta<sub>2</sub> adrenergicznych (LABA). Uważa się, że działanie terapeutyczne kortykosteroidów wziewnych jest wynikiem zahamowania zapalenia dróg oddechowych, jednak wpływ ICS na drogi oddechowe w POChP jest złożony, a ich mechanizm działania nie jest w pełni poznany (Finney i wsp., 2014, Jen i wsp., 2012). Zgodnie z niektórymi wytycznymi terapeutycznymi ICS stanowią jednak ważną opcję terapeutyczną dla niektórych grup pacjentów (GOLD report, 2015).

Do produktów zawierających ICS dopuszczonych w całej UE do leczenia POChP należą substancje czynne beklometazon, propionian flutykazonu, pirośluzan flutykazonu, budezonid i flunizolid. Wszystkie te produkty dostępne są wyłącznie na receptę. Szacunkowe wyliczenia na podstawie dostarczonych danych sugerują ekspozycję dziesiątek milionów pacjentów na ICS jako klasę leków.

Sygnał wskazujący na zwiększenie ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP stosujących leki zawierające ICS został po raz pierwszy zidentyfikowany w badaniu TORCH (Calverley i wsp., 2007), dużym, trwającym trzy lata badaniu klinicznym porównującym produkt złożony zawierający propionian flutykazonu/salmeterol z jego składnikami stosowanymi pojedynczo i z placebo u pacjentów z POChP. Od tamtego czasu przeglądowi poddano inne produkty zawierające ICS. Uznano, że należy przeanalizować łącznie wszystkie dane dotyczące ryzyka zapalenia płuc związanego ze stosowaniem tych produktów w populacji pacjentów z POChP, aby dokładniej scharakteryzować ryzyko zapalenia płuc w tej populacji pacjentów. W dniu 27 kwietnia 2015 r. Komisja Europejska wszczęła zatem procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwróciła się do PRAC o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla ICS zawierających produkty lecznicze wskazane do stosowania w leczeniu POChP oraz o wydanie zalecenia odnośnie do tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione.

W dniu 17 marca 2016 r. PRAC przyjął zalecenie, które zostało następnie rozpatrzone przez CHMP, zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

### Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC

Ponieważ wyniki badania TORCH opublikowano w 2007 r., od tego czasu przeprowadzono szereg dużych metaanaliz połączonych danych. Chociaż można wysunąć częste zarzuty dotyczące ograniczeń badań objętych tymi metaanalizami, w tym trudności z dokładną identyfikacją zapalenia płuc (w szczególności w badaniach poprzedzających badania TORCH), zmienności populacji pacjentów i leków porównawczych, zróżnicowanych wskaźników przerwania badań przez pacjentów oraz braku swoistego ukierunkowania badań na wykrywanie zapalenia płuc, w metaanalizach zaobserwowano zgodny związek pomiędzy stosowaniem ICS a zwiększonym ryzykiem zapalenia płuc u pacjentów z POChP. Zasadniczo dane naukowe z badań obserwacyjnych były zgodne z wynikami randomizowanych badań klinicznych (RCT), w związku z czym uznano, że dowody przemawiają za wnioskiem, że leczenie ICS zwiększa ryzyko zapalenia płuc u pacjentów z POChP.

Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających bezpośrednio ryzyko rozwoju zapalenia płuc po stosowaniu ICS, w których leki te byłyby porównywane bezpośrednio, i dostępne są jedynie pośrednie porównania w metaanalizach / przeglądach systematycznych lub z badań obserwacyjnych, głównie pomiędzy budezonidem a flutykazonem. Wyniki starszych metaanaliz i badań obserwacyjnych były również zmienne, przy czym niektóre z nich wskazywały na zwiększone ryzyko zapalenia płuc po stosowaniu flutykazonu w porównaniu z budezonidem, a w innych nie stwierdzono różnic. Ogółem ze względu na zmienność danych klinicznych i różne rodzaje niepewności związane z metodami badań, nie istnieją miarodajne dowody kliniczne na istnienie różnic wielkości ryzyka w obrębie klasy leków – produktów zawierających kortykosteroidy wziewne.

Z tego względu PRAC uznał, że zapalenie płuc (u pacjentów z POChP) należy dodać jako częste działanie niepożądane w drukach informacyjnych dotyczących wszystkich produktów zawierających ICS oraz że w przypadku produktów z istniejącym planem zarządzania ryzykiem „zwiększone ryzyko zapalenia płuc u pacjentów z POChP” należy uznać za istotne zidentyfikowane ryzyko.

Przyznano, że wszelkie ryzyko zapalenia płuc podczas stosowania ICS należy analizować w odpowiednim kontekście – zapalenie płuc stanowi chorobę współistniejącą nieodłącznie związaną z POChP, przy czym pewne czynniki predysponujące sprawiają, że niektórzy pacjenci z POChP są bardziej podatni na to ryzyko niż inni. Uznano również, że istnieją trudności związane z diagnostyką różnicową zapalenia płuc lub zaostrzenia POChP. W celu ograniczenia ryzyka zapalenia płuc PRAC uznał, że do treści druków informacyjnych należy włączyć ostrzeżenie, aby przedstawiciele personelu medycznego i pacjenci zwracali szczególną uwagę na możliwy rozwój zapalenia płuc u pacjentów z POChP, z uwzględnieniem nakładania się objawów zapalenia płuc i zaostrzenia POChP.

PRAC rozważył również zależności odpowiedzi na stosowanie ICS od ich dawki oraz wpływ LABA i innych równocześnie stosowanych leków na ryzyko zapalenia płuc u pacjentów z POChP. Istnieją pewne dowody wskazujące na zwiększanie się ryzyka zapalenia płuc wraz ze zwiększaniem dawki steroidów. Uważa się za mechanistycznie prawdopodobne, że większa dawka kortykosteroidu może powodować większy stopień immunosupresji w płucu i prowadzić do większego ryzyka zapalenia płuc, jednak nie wykazano tego w sposób miarodajny we wszystkich badaniach. Uznano, że powinno to zostać uwzględnione w drukach informacyjnych. Ze względu na niewielką ilość danych dotyczących potencjalnych działań innych klas leków przepisywanych w leczeniu POChP, nie było możliwe wyciągnięcie wniosków dotyczących wpływu równocześnie stosowanych leków na ryzyko zapalenia płuc u pacjentów z POChP.

W rezultacie PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających ICS pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia wymaganych zmian w drukach informacyjnych.

### **Podstawy zalecenia PRAC**

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, dotyczącą produktów leczniczych zawierających kortykosteroidy wziewne (ICS), stosowanych w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP);
- PRAC rozpatrzył dane przedłożone przez podmioty odpowiedzialne, dotyczące zwiększonego ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP w związku ze stosowaniem produktów zawierających ICS;
- PRAC uznał, że przedstawione dowody przemawiają za istnieniem związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem produktów zawierających ICS a zwiększonym ryzykiem zapalenia płuc u pacjentów z POChP;

- PRAC uznał również, że nie istnieją miarodajne dowody kliniczne na istnienie różnic wielkości ryzyka w obrębie klasy leków – produktów zawierających ICS;
- PRAC stwierdził, że istnieją pewne dowody na zwiększanie się ryzyka zapalenia płuc wraz ze zwiększaniem dawki steroidów, chociaż nie zostało to w sposób miarodajny wykazane we wszystkich badaniach;
- W opinii PRAC zwiększone ryzyko zapalenia płuc należy włączyć do treści druków informacyjnych dotyczących wszystkich produktów zawierających ICS wskazanych w leczeniu POChP, z ostrzeżeniem dla personelu medycznego i pacjentów, aby zwracali szczególną uwagę na możliwy rozwój zapalenia płuc u pacjentów z POChP, z uwzględnieniem nakładania się objawów zapalenia płuc i zaostrzenia POChP.

W świetle powyższego Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających ICS w leczeniu POChP pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych.

W rezultacie Komitet zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających ICS, wskazanych w leczeniu POChP.

#### **Opinia CHMP**

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CHMP zgadza się z ogólnymi wnioskami naukowymi i podstawami do wydanego zalecenia.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu