

**Príloha IV**

**Vedecké závery**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## Vedecké závery

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) je charakterizovaná pretrvávajúcim, zvyčajne progresívnym obmedzením prietoku vzduchu súvisiacim so zvýšenou zápalovou reakciou v dýchacích cestách a pľúcach. Exacerbácie a komorbidity prispievajú k celkovej závažnosti u jednotlivých pacientov [Globálna iniciatíva pre chronickú obštrukčnú chorobu pľúc (GOLD) 2015]. K príznakom CHOCHP patrí dyspnoe, chronický kašeľ a chronická produkcia hlienu. Často sa vyskytujú epizódy akútneho zhoršenia týchto príznakov (exacerbácie).

Pri liečbe CHOCHP sa bežne používajú inhalačné lieky obsahujúce kortikosteroidy (ICS) ako jednozložkové alebo v kombinácii s beta<sub>2</sub> adrenergickým agonistom s dlhodobým účinkom (LABA). Terapeutický účinok inhalačných kortikosteroidov sa považuje za výsledok obmedzenia zápalu v dýchacích cestách, ale účinok ICS na dýchacie cesty pri CHOCHP je komplexný, pričom mechanizmus účinku nie je úplne pochopený (Finney a kol., 2014, Jen a kol., 2012). Lieky obsahujúce ICS sú však dôležitou terapeutickou možnosťou pre určité skupiny pacientov, ako sa uvádza v niektorých usmerneniach k liečbe (správa GOLD, 2015).

Lieky obsahujúce ICS povolené v celej EÚ na liečbu CHOCHP obsahujú účinné látky beklometazón, flutikazónpropionát, flutikazónfuroát, budezonid a flunizolid. Výdaj všetkých týchto liekov je viazaný na lekárske predpis. Z odhadov na základe predložených údajov vyplýva vystavenie pacientov triede liekov obsahujúcich ICS v počte niekoľkých desiatok miliónov.

V rozsiahlej klinickej štúdiu TORCH (Calverley a kol., 2007) skúmajúcej trojročnú liečbu, v ktorej sa porovnávala kombinácia flutikazónpropionátu a salmeterolu s jej jednotlivými zložkami a s placebom u pacientov s CHOCHP, bol identifikovaný prvý signál zvýšeného rizika pneumónie u pacientov s CHOCHP súvisiaceho s liekmi obsahujúcimi ICS. Odvtedy boli preskúmané ďalšie lieky obsahujúce ICS, pričom sa usúdilo, že údaje o riziku pneumónie súvisiacom s týmito liekmi u pacientov s CHOCHP treba preskúmať ako celok, takže riziko pneumónie v tejto populácii pacientov má byť ďalej charakterizované. Európska komisia preto 27. apríla 2015 začala postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z farmakovigilančných údajov a požiadala výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich ICS indikovaných na liečbu CHOCHP a aby vydal odporúčanie, či sa majú prísušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Výbor PRAC prijal 17. marca 2016 odporúčanie, ktoré následne posúdil výbor CHMP v súlade s článkom 107 písm. k) smernice 2001/83/ES.

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Keďže výsledky štúdie TORCH boli uverejnené v roku 2007, uskutočnilo sa niekoľko rozsiahlych meta-analýz spoločných údajov. Aj keď niektoré časté výhrady môžu byť vyriešené štúdiami zahrnutými do týchto meta-analýz vrátane problémov s presnou identifikáciou pneumónie (najmä štúdie uskutočnené pred štúdiou TORCH), v týchto meta-analýzach sa pozorovala variabilita v populáciách účastníkov a v porovnávacích liekoch, odlišné miery vysadenia liekov, pričom niektoré skúšania neboli vhodné na detekciu pneumónie, konzistentná súvislosť medzi používaním liekov obsahujúcich ICS a zvýšeným rizikom pneumónie u pacientov s CHOCHP. Dôkazy z pozorovacích štúdií boli celkovo v súlade so zisteniami randomizovaných klinických skúšaní, a preto sa usúdilo, že tieto dôkazy podporujú záver, že liečba liekmi obsahujúcimi ICS zvyšuje riziko pneumónie u pacientov s CHOCHP.

V žiadnom klinickom skúšaní sa priamo neskúmalo riziko pneumónie súvisiace s liekmi obsahujúcimi ICS u jednotlivých pacientov a k dispozícii je len nepriame porovnanie v meta-analýzach/systematických prehľadoch alebo v pozorovacích štúdiách, hlavne medzi budezonidom a flutikazónom. Výsledky zo starších meta-analýz a z pozorovacích štúdií boli tiež variabilné, pričom

niektoré naznačujú zvýšené riziko pneumónie súvisiace s flutikazónom v porovnaní s budezonidom, ale v iných štúdiách sa nezistil žiadny rozdiel. Vzhľadom na variabilitu klinických údajov a množstvo nejasností, pokiaľ ide o metodiku štúdií, nie sú k dispozícii presvedčivé klinické dôkazy pre rozdiely v rámci triedy, čo sa týka rozsahu rizika medzi inhalačnými liekmi obsahujúcimi kortikosteroidy.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že v informáciách o lieku pre všetky lieky obsahujúce ICS má byť pridaná pneumónia (u pacientov s CHOCHP) ako častá nežiaduca reakcia na liek a v prípade liekov s existujúcim plánom riadenia rizík sa má „zvýšené riziko pneumónie u pacientov s CHOCHP“ považovať za dôležité identifikované riziko.

Uznáva sa, že akékoľvek riziko pneumónie súvisiace s liekmi obsahujúcimi ICS má byť zohľadnené v kontexte, keďže pneumónia je častá komorbidity pri CHOCHP v prítomnosti určitých predispozičných faktorov, v dôsledku ktorých sú niektorí pacienti s CHOCHP náchylnejší na toto riziko ako iní. Tiež sa uznalo, že s diferenciálnou diagnostikou pneumónie alebo s exacerbáciou CHOCHP sú spojené problémy. Výbor PRAC usúdil, že na zmiernenie rizika pneumónie má byť v informáciách o lieku uvedené upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov a pacientov, aby boli naďalej bdeli vzhľadom na možný vznik pneumónie u pacientov s CHOCHP a aby vzali do úvahy prekryvanie príznakov pneumónie s príznakmi exacerbácie CHOCHP.

Výbor PRAC tiež zohľadnil vplyv dávky liekov obsahujúcich ICS na reakciu alebo vplyv LABA a iných súbežných liekov na riziko pneumónie u pacientov s CHOCHP. Z niektorých dôkazov vyplýva zvýšené riziko pneumónie súvisiace so stúpajúcou dávkou steroidu. Považuje sa za technicky možné, že vyššia dávka kortikosteroidu môže spôsobiť vyšší stupeň imunosupresie v pľúcach a môže viesť k vyššiemu riziku pneumónie, ale nepreukázalo sa to presvedčivo vo všetkých štúdiách. Usúdilo sa, že tento fakt má byť uvedený v informáciách o lieku. Vzhľadom na nedostatok údajov o potenciálnych účinkoch iných tried liekov predpisovaných na CHOCHP nie je možné vyvodiť žiadne závery o vplyve súbežných liekov na riziko pneumónie u pacientov s CHOCHP.

V závere výbor PRAC usúdil, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich ICS ostáva priaznivý za predpokladu, že sa vykonajú navrhnuté zmeny v informáciách o lieku.

### **Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC**

- Výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z farmakovigilančných údajov pre inhalačné lieky obsahujúce kortikosteroidy (ICS) indikované na liečbu chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP),
- výbor PRAC preskúmal údaje, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, pokiaľ ide o zvýšené riziko pneumónie u pacientov s CHOCHP súvisiace s liekmi obsahujúcimi ICS,
- výbor PRAC dospel k záveru, že predložené dôkazy podporujú príčinnú súvislosť medzi používaním liekov obsahujúcich ICS a zvýšeným rizikom pneumónie u pacientov s CHOCHP,
- výbor PRAC dospel tiež k záveru, že k dispozícii nie sú presvedčivé klinické dôkazy o rozdieloch v rámci triedy, pokiaľ ide o rozsah rizika medzi liekmi obsahujúcimi ICS,
- výbor PRAC usúdil, že sú k dispozícii určité dôkazy zvýšeného rizika pneumónie súvisiaceho so stúpajúcou dávkou steroidu, aj keď sa to nepreukázalo presvedčivo vo všetkých štúdiách,
- výbor PRAC dospel k názoru, že v informáciách o lieku pre všetky lieky obsahujúce ICS indikované na liečbu CHOCHP má byť uvedené zvýšené riziko pneumónie s upozornením pre zdravotníckych pracovníkov a pacientov, aby boli naďalej bdeli vzhľadom na možný vznik pneumónie u pacientov s CHOCHP a vzali do úvahy prekryvanie príznakov pneumónie s príznakmi exacerbácie CHOCHP.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usúdil, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich ICS ostáva priaznivý pri liečbe CHOCHP s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku.

Výbor preto odporučil zmenu v podmienkach povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce ICS indikované na liečbu CHOCHP.

#### **Stanovisko výboru CHMP**

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie