

**Anexo IV**

**Conclusões científicas**

Medicamento já não autorizado

## Conclusões científicas

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é caracterizada por uma limitação persistente, geralmente progressiva, do fluxo de ar associada a uma resposta inflamatória aumentada nas vias respiratórias e nos pulmões. As exacerbações e as comorbilidades contribuem para a gravidade global em cada doente [Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), 2015]. Os sintomas de DPOC incluem dispneia, tosse crónica e produção crónica de expectoração. Ocorrem frequentemente episódios de agravamento agudo destes sintomas (exacerbações).

Os medicamentos corticosteroides inalados (CI) são amplamente utilizados no tratamento da DPOC, como um monocomponente ou em associação com um agonista adrenérgico beta2 de ação prolongada (ABAP). O efeito terapêutico dos corticosteroides inalados é considerado como sendo o resultado da supressão da inflamação das vias respiratórias, mas os efeitos dos CI nas vias respiratórias na DPOC são complexos e o mecanismo de ação não é completamente compreendido (Finney et al., 2014, Jen et al., 2012). Contudo, os CI são uma importante opção terapêutica para certos grupos de doentes, tal como estabelecido nalgumas diretrizes de tratamento (relatório GOLD, 2015).

Os medicamentos que contêm CI autorizados em toda a União Europeia (UE) para o tratamento da DPOC incluem as substâncias ativas beclometasona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, budesonida e flunisolida. Todos estes medicamentos estão restringidos ao estatuto de «medicamento sujeito a receita médica». As estimativas baseadas nos dados fornecidos sugerem uma exposição dos doentes na ordem de dezenas de milhões em todos os CI como uma classe.

Um sinal do risco aumentado de pneumonia em doentes com DPOC com tratamentos que contêm CI foi identificado pela primeira vez no estudo TORCH (Calverley et al., 2007), um grande estudo clínico com três anos de duração do tratamento que comparou a associação propionato de fluticasona/salmeterol com os seus componentes individuais e com placebo em doentes com DPOC. Desde essa data, outros medicamentos que contêm CI foram sujeitos a revisão e considerou-se que os dados relativos ao risco de pneumonia com estes medicamentos na população com DPOC devem ser revistos conjuntamente, para que o risco de pneumonia nesta população de doentes possa ser mais bem caracterizado. Por conseguinte, em 27 de abril de 2015, a Comissão Europeia iniciou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações supra na relação risco-benefício dos medicamentos que contêm CI indicados no tratamento da DPOC e emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

O PRAC adotou uma recomendação em 17 de março de 2016 que foi em seguida examinada pelo CHMP, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

### Resumo da avaliação científica pelo PRAC

Desde que os resultados do estudo TORCH foram publicados em 2007, foram realizadas várias grandes meta-análises de dados agrupados. Apesar de se poder apontar um conjunto de críticas comuns aos estudos incluídos nessas meta-análises, incluindo dificuldades na identificação exata de pneumonia (em particular em estudos pré-TORCH), variações nas populações de participantes e nos comparadores, diferentes taxas de abandono e ensaios sem um poder estatístico específico para detetar pneumonia, verificou-se uma associação consistente entre o uso de CI e o risco aumentado de pneumonia nos doentes com DPOC em todas as meta-análises. Globalmente, os resultados dos estudos observacionais foram concordantes com os de ensaios clínicos aleatorizados (ECA) e, por conseguinte, considerou-se que os dados continuam a sustentar a conclusão de que o tratamento com CI aumenta o risco de pneumonia em doentes com DPOC.

Nenhum ensaio clínico examinou diretamente o risco de pneumonia com CI em comparações entre diferentes CI e apenas estão disponíveis comparações indiretas em meta-análises/revisões sistemáticas ou de estudos observacionais, principalmente entre a budesonida e a fluticasona. Os resultados de meta-análises mais antigas e de estudos observacionais também foram variáveis, com alguns a sugerirem um risco aumentado de pneumonia com a fluticasona em comparação com a budesonida e outros a não encontrarem nenhuma diferença. Globalmente, devido à variabilidade dos dados clínicos e às várias incertezas relativamente às metodologias dos estudos, não existem provas clínicas conclusivas quanto às diferenças intraclasse na magnitude do risco entre medicamentos corticosteroides inalados.

Por conseguinte, o PRAC concluiu que a pneumonia (em doentes com DPOC) deve ser acrescentada como uma reação adversa medicamentosa frequente na informação do medicamento de todos os medicamentos que contêm CI e que, para os medicamentos com um Plano de Gestão dos Riscos existente, o «risco aumentado de pneumonia em doentes com DPOC» deve ser considerado um importante risco identificado.

Foi reconhecido que qualquer risco de pneumonia com CI deve ser considerado no contexto, pois a pneumonia é uma comorbidade intrínseca à DPOC com certos fatores predisponentes que tornam alguns doentes com DPOC mais suscetíveis a este risco do que outros. Além disso, foi reconhecido que existem dificuldades associadas ao diagnóstico diferencial de pneumonia ou exacerbações da DPOC. Para mitigar o risco de pneumonia, o PRAC considerou que deve ser incluída uma advertência na informação do medicamento para que os profissionais de saúde e os doentes permaneçam vigilantes quanto ao possível desenvolvimento de pneumonia em doentes com DPOC, tendo em consideração a sobreposição dos sintomas de pneumonia com os das exacerbações de DPOC.

Por fim, o PRAC considerou o efeito dose-resposta dos CI ou a influência dos ABAP e de outros medicamentos concomitantes no risco de pneumonia em doentes com DPOC. Alguns resultados sugerem um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroides. É considerado mecanisticamente plausível que uma dose mais elevada de corticosteroide possa causar um maior grau de imunossupressão nos pulmões e conduzir a um maior risco de pneumonia, mas tal não foi demonstrado de modo conclusivo em nenhum dos estudos. Considerou-se que este aspeto deve ser refletido na informação do medicamento. Devido a uma escassez de dados relativos aos potenciais efeitos de outras classes de medicamentos prescritos para a DPOC, não foi possível retirar conclusões relativamente à influência de medicamentos concomitantes no risco de pneumonia em doentes com DPOC.

Em conclusão, o PRAC considerou que a relação risco-benefício dos medicamentos que contêm CI se mantém favorável, na condição de as alterações propostas à informação do medicamento serem implementadas.

#### **Fundamentos para a recomendação do PRAC**

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância para os medicamentos que contêm corticosteroides inalados (CI) indicados no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC);
- O PRAC reviu os dados apresentados pelos titulares das autorizações de introdução no mercado relativos ao risco aumentado de pneumonia em doentes com DPOC em associação com medicamentos que contêm CI;
- O PRAC concluiu que os dados fornecidos corroboram uma associação causal entre o uso de medicamentos que contêm CI e um risco aumentado de pneumonia em doentes com DPOC;

- O PRAC também concluiu que não existem provas clínicas conclusivas relativamente a diferenças intraclasse na magnitude do risco entre medicamentos que contêm CI;
- O PRAC considerou que existem alguns indícios de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroides, embora tal não tenha sido demonstrado conclusivamente em nenhum dos estudos;
- O PRAC foi da opinião de que o risco aumentado de pneumonia deve ser incluído na informação do medicamento de todos os medicamentos que contêm CI indicados no tratamento da DPOC, com uma advertência para os profissionais de saúde e os doentes permanecerem vigilantes relativamente ao possível desenvolvimento de pneumonia em doentes com DPOC, tendo em consideração a sobreposição dos sintomas de pneumonia com os de exacerbações da DPOC.

Tendo em conta o que precede, o Comité considera que a relação risco-benefício dos medicamentos que contêm CI permanece favorável no tratamento da DPOC, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.

Consequentemente, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm CI indicados no tratamento da DPOC.

#### **Parecer do CHMP**

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Medicamento já não autorizado