

Anexa IV

Concluzii științifice

Medicamentul nu mai este autorizat

Concluzii științifice

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) se caracterizează prin limitarea persistentă și de obicei progresivă a fluxului de aer, asociată cu un răspuns inflamator amplificat la nivelul căilor respiratorii și al plămânilor. Exacerbările și comorbiditățile contribuie la severitatea globală a bolii la fiecare pacient [Inițiativa globală pentru bronhopneumopatia obstructivă cronică (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease – GOLD*), 2015]. Simptomele BPOC includ dispnee, tuse cronică și producție cronică de spută. Deseori apar episoade de agravare acută a acestor simptome (exacerbări).

Medicamentele din clasa corticosteroizilor inhalatori (CSI) se utilizează pe scară largă în tratamentul BPOC, ca substanță monocomponentă sau în asociere cu un agonist beta₂ adrenergic cu durată lungă de acțiune (BADLA). Efectul terapeutic al corticosteroizilor inhalatorii se consideră a fi rezultatul atenuării inflamației căilor aeriene, însă efectele CSI asupra căilor aeriene în BPOC sunt complexe, iar mecanismul de acțiune nu este pe deplin elucidat (Finney *et al.*, 2014, Jen *et al.*, 2012). Totuși, CSI reprezintă o opțiune terapeutică importantă pentru anumite grupuri de pacienți, astfel cum s-a stabilit în unele ghiduri de tratament (raportul GOLD, 2015).

Produsele care conțin CSI, autorizate în UE pentru tratamentul BPOC, conțin substanțele active beclometazonă, propionat de fluticazonă, furoat de fluticazonă, budesonidă și flunisolidă. Toate aceste produse au statutul restricționat de „eliberare numai pe bază de prescripție”. Estimările bazate pe datele furnizate sugerează o expunere a pacienților de ordinul zecilor de milioane la întreaga clasă a CSI.

Un prim semnal de mărire a riscului de pneumonie la pacienții cu BPOC aflați sub tratamente care conțineau CSI a fost identificat în studiul TORCH (Calverley *et al.*, 2007), un studiu clinic amplu al unui tratament cu durată de trei ani care a comparat combinația propionat de fluticazonă/salmeterol cu componentele acesteia și cu placebo la pacienții cu BPOC. De atunci, au făcut obiectul reevaluării și alte produse care conțin CSI și s-a considerat că datele privind riscul de pneumonie în asociere cu aceste produse la populația cu BPOC trebuie evaluate împreună, astfel încât riscul de pneumonie la această populație de pacienți să poată fi caracterizat suplimentar. Prin urmare, la 27 aprilie 2015 Comisia Europeană a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, pe baza datelor de farmacovigilență, și a solicitat ca PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin CSI indicate în tratamentul BPOC și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizațiile de introducere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate.

PRAC a adoptat o recomandare la 17 martie 2016, aceasta fiind ulterior analizată de CHMP în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

De la publicarea rezultatelor studiului TORCH în 2007, au fost realizate mai multe meta-analize de amploare ale datelor cumulate. Deși pot fi exprimate mai multe observații critice comune studiilor incluse în aceste meta-analize, inclusiv în ceea ce privește dificultățile de identificare corectă a pneumoniei (în special în studiile anterioare TORCH), variațiile la nivelul populațiilor participante și al comparatorilor, ratele de întrerupere diferite și faptul că studiile nu au fost destinate în mod specific pentru detectarea pneumoniei, în cadrul meta-analizelor s-a observat o asociere constantă între utilizarea CSI și creșterea riscului de pneumonie la pacienții cu BPOC. În general, dovezile obținute din studiile observaționale au fost în concordanță cu constatările studiilor clinice randomizate și, prin urmare, s-a considerat că dovezile susțin în continuare concluzia conform căreia tratamentul cu CSI crește riscul de pneumonie la pacienții cu BPOC.

Niciun studiu clinic nu a investigat direct riscul de pneumonie asociat cu CSI, fiind disponibilă doar comparația indirectă din meta-analize/recenzii sistematice sau din studii observaționale, în principal între budesonidă și fluticazonă. Rezultatele obținute din meta-analizele mai vechi și din studiile observaționale au fost, de asemenea, diferite, unele sugerând o creștere a riscului de pneumonie în asociere cu fluticazona comparativ cu budesonida, iar altele negăsind nicio diferență. În general, datorită variabilității datelor clinice și a incertitudinilor multiple asociate cu metodologiile studiilor, nu există dovezi clinice concludente privind diferențele din cadrul clasei cu privire la amploarea riscului asociat diferitelor produse care conțin corticosteroizi inhalatorii.

Prin urmare, PRAC a concluzionat că pneumonia (la pacienții cu BPOC) trebuie adăugată ca reacție adversă frecventă la medicament în informațiile referitoare la produs ale tuturor produselor care conțin CSI, iar în cazul produselor pentru care există un plan de management al riscurilor trebuie avut în vedere „riscul crescut de pneumonie la pacienții cu BPOC” ca risc important identificat.

S-a recunoscut faptul că orice risc de pneumonie asociat cu CSI trebuie să fie analizat în context, întrucât pneumonia este o comorbiditate intrinsecă pentru BPOC cu anumiți factori predispozanți care fac ca unii pacienți cu BPOC să fie mai sensibili la acest risc decât alții. În plus, s-a recunoscut faptul că există dificultăți asociate cu diagnosticul diferențial al pneumoniei sau al unei exacerbări a BPOC. Pentru a reduce riscul de pneumonie, PRAC a considerat că trebuie inclusă o atenționare în informațiile referitoare la produs pentru ca profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții să fie atenți la posibila apariție a pneumoniei la pacienții cu BPOC, având în vedere suprapunerea simptomelor pneumoniei cu cele ale exacerbării BPOC.

În final, PRAC a analizat efectul doză-răspuns al CSI sau influența BADLA și a altor tratamente concomitente asupra riscului de pneumonie la pacienții cu BPOC. Unele dovezi sugerează o creștere a riscului de pneumonie în asociere cu creșterea dozei de steroid. Se consideră a fi plauzibil din punct de vedere mecanicist ca o doză mai mare de corticosteroid să poată produce un grad mai accentuat de imunosupresie în plămâni și să ducă la un risc crescut de pneumonie, dar această ipoteză nu a fost demonstrată cu certitudine în toate studiile. S-a considerat că acest lucru trebuie să fie reflectat în informațiile referitoare la produs. Din cauza insuficienței datelor privind efectele potențiale ale altor clase de medicamente prescrise pentru BPOC, nu au putut fi formulate concluzii cu privire la influența tratamentelor concomitente asupra riscului de pneumonie la pacienții cu BPOC.

În concluzie, PRAC a considerat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin CSI rămâne favorabil, cu condiția punerii în aplicare a modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

Motivele recomandării PRAC

- PRAC a avut în vedere procedura menționată la articolul 31 din Directiva 2001/83/CE, ca urmare a datelor de farmacovigilență privind medicamentele care conțin corticosteroizi inhalatorii (CSI) indicate în tratamentul bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC);
- PRAC a evaluat datele prezentate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață cu privire la creșterea riscului de pneumonie la pacienții cu BPOC în asociere cu medicamentele care conțin CSI;
- PRAC a concluzionat că dovezile prezentate nu susțin o asociere cauzală între utilizarea produselor care conțin CSI și creșterea riscului de pneumonie la pacienții cu BPOC;
- de asemenea, PRAC a concluzionat că nu există dovezi clinice concludente privind existența unor diferențe în interiorul clasei cu privire la amploarea riscului asociat diferitelor produse care conțin CSI;

- PRAC a considerat că există unele dovezi privind creșterea riscului de pneumonie în asociere cu mărirea dozei de steroid, cu toate că aceasta nu a fost demonstrată în mod concludent în toate studiile;
- PRAC a considerat că riscul crescut de apariție a pneumoniei trebuie inclus în informațiile referitoare la produs pentru toate produsele care conțin CSI indicate în tratamentul BPOC, împreună cu o atenționare pentru ca profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții să fie atenți la posibila apariție a pneumoniei la pacienții cu BPOC, având în vedere suprapunerea simptomelor pneumoniei cu cele ale exacerbării BPOC.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin CSI rămâne favorabil în tratamentul BPOC, sub rezerva modificărilor convenite în informațiile referitoare la produs.

În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor din cadrul autorizațiilor de introducere pe piață pentru medicamentele care conțin CSI indicate în tratamentul BPOC.

Avizul CHMP

După ce a analizat recomandarea PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Medicamentul nu mai este autorizat