

Bilaga IV

Vetenskapliga slutsatser

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) karakteriseras av bestående, oftast gradvist tilltagande, luftflödeshinder och ökat inflammatoriskt svar i luftvägar och lungor. Exacerbationer och komorbiditet bidrar vid bedömning av den totala svårighetsgraden hos enskilda patienter [Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), 2015]. Symtomen på KOL är dyspné, kronisk hosta och kronisk sputumproduktion. Akuta episoder av förvärrad sjukdom (exacerbationer) förekommer ofta.

Inhalationskortikosteroider (ICS) är en allmänt använd behandling av KOL, både som enskild komponent och i kombination med en långverkande beta₂-agonist (LABA). Den terapeutiska effekten av inhalationskortikosteroider anses bero på minskad luftvägsinflammation, men ICS effekter vid KOL är komplexa och verkningsmekanismen inte helt klarlagd (Finney m.fl., 2014, Jen m.fl., 2012). ICS är dock ett viktigt behandlingsalternativ för en del patientgrupper, vilket beskrivs i vissa behandlingsriktlinjer (GOLD-rapporten, 2015).

De ICS-innehållande produkter som är godkända inom EU för behandling av KOL innehåller de aktiva substanserna beklometason, flutikasonpropionat, flutikasonfuroat, budesonid och flunisolid. Samtliga dessa produkter är receptbelagda. Beräkningar baserade på inlämnade data tyder på att den totala exponeringen för ICS som läkemedelsklass ligger runt tiotals miljoner patienter.

Den första signalen om ökad risk för lunginflammation hos KOL-patienter som behandlas med ICS kom i TORCH-studien (Calverley m.fl., 2007), en stor klinisk studie över tre års behandling där man jämförde kombinationen flutikasonpropionat/salmeterol med dess ingående komponenter samt med placebo hos KOL-patienter. Sedan dessa har andra produkter som innehåller ICS granskats. Man ansåg att data om risken för pneumoni vid användning av dessa produkter till KOL-patienter borde ses över i sin helhet för att få en bättre beskrivning av risken för pneumoni i denna patientgrupp. Den 27 april 2015 inledde därför Europeiska kommissionen ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av farmakovigilansuppgifter och uppmanade PRAC (kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel) att bedöma hur ovan nämnda farhågor påverkar nytta-riskförhållandet för ICS-innehållande läkemedel som är indicerade för behandling av KOL, samt att utfärda en rekommendation om huruvida gällande godkännanden för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

PRAC antog en rekommendation den 17 mars 2016, vilken sedan beaktades av CHMP (kommittén för humanläkemedel), i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Efter att resultaten av TORCH-studien offentliggjordes 2007 har flera omfattande metaanalyser av sammanslagna data utförts. Även om det finns flera punkter i de studier som ingår i metaanalyserna som kan kritiseras, t.ex. svårigheter att exakt identifiera pneumoni (särskilt i förstudier till TORCH), variationer i deltagarpopulationer och jämförelseläkemedel, olika frekvens för avhopp från studierna, och prövningar utan tillräcklig statistisk styrka att specifikt detektera pneumoni, kunde man se ett konsekvent samband mellan användning av ICS och en ökad risk för pneumoni hos KOL-patienter i metaanalyserna. Generellt stämde resultaten från utförda observationsstudier överens med resultaten från de randomiserade kliniska prövningarna. Man ansåg därför att det fortfarande finns stöd för slutsatsen att behandling med ICS ökar risken för pneumoni hos KOL-patienter.

Inga kliniska prövningar undersökte risken för pneumoni vid ICS-behandling genom direkta jämförelser. Det finns endast indirekta jämförelser i metaanalyser/systematiska granskningar eller observationsstudier, främst mellan budesonid och flutikason. Resultat från äldre metaanalyser och observationsstudier varierade också. I några fann man en högre risk för pneumoni vid användning av flutikason än budesonid och i andra fann man ingen skillnad. På grund av variationerna i kliniska data

och ett flertal osäkerheter vad gäller studiemetoderna finns det ingen avgörande klinisk evidens för att det skulle finnas några skillnader inom läkemedelsklassen inhalerade kortikosteroider vad gäller riskens storlek.

PRAC drog därför slutsatsen att pneumoni (hos KOL-patienter) skulle läggas till som en vanlig biverkning i produktinformationen till alla produkter som innehåller ICS. För produkter som har en riskhanteringsplan ska "ökad risk för pneumoni hos KOL-patienter" anses vara en viktig identifierad risk.

PRAC menade att risken för pneumoni vid ICS-behandling måste bedömas i det aktuella sammanhanget eftersom pneumoni är en inneboende komorbiditet vid KOL, där vissa predisponerande faktorer gör en del KOL-patienter känsligare för denna risk än andra. Man insåg även att differentialdiagnostiken mellan pneumoni och en KOL-exacerbation kan vara svår. För att minska risken för pneumoni ansåg PRAC att en varning ska läggas till i produktinformationen riktad till sjukvårdspersonal och patienter, som handlar om att vara uppmärksam på möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL, med beaktande av de likartade symtomen hos pneumoni och en KOL-exacerbation.

Avslutningsvis beaktade PRAC effekten av responsen på ICS-dosen samt inverkan av LABA och andra samtidiga läkemedel på pneumonirisken hos KOL-patienter. Det finns vissa belägg för att en högre steroiddos ökar risken för pneumoni. Det anses finnas en sannolikhet för en mekanism som gör att en högre dos kortikosteroider leder till kraftigare immunsuppression i lungorna och större risk för pneumoni, men detta har inte visats på ett avgörande sätt i alla studier. PRAC menade att detta skulle återspeglas i produktinformationen. På grund av alltför få data om eventuella effekter av andra läkemedelsklasser som ordineras vid KOL kunde inga slutsatser dras gällande inverkan av samtidiga läkemedel på pneumonirisken hos KOL-patienter.

Sammanfattningsvis fann PRAC att nytta-riskförhållandet för produkter som innehåller ICS var fortsatt gynnsamt, förutsatt att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

Skäl till PRAC:s rekommendation

- PRAC beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG som var följden av farmakovigilansuppgifter för läkemedel innehållande inhalationskortikosteroider (ICS) indicerade för behandling av kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).
- PRAC granskade de data som inlämnats av innehavarna av godkännande för försäljning vad gäller den ökade risken för pneumoni hos KOL-patienter vid behandling med ICS-innehållande läkemedel.
- PRAC drog slutsatsen att de uppgifter som inlämnats visar på ett orsakssamband mellan ICS-innehållande produkter och ökad risk för pneumoni hos KOL-patienter.
- PRAC drog också slutsatsen att det inte finns några avgörande belägg för några skillnader inom läkemedelsklassen ICS-innehållande produkter vad gäller riskens omfattning.
- PRAC ansåg att det finns vissa belägg för en ökad risk för pneumoni med ökande steroiddos, men detta har inte slutgiltigt kunnat visas i alla studier.
- Enligt PRAC bör den ökade risken för pneumoni omnämnas i produktinformationen för alla ICS-innehållande produkter indicerade för behandling av KOL, med en varning till sjukvårdspersonal och patienter om att vara uppmärksamma på möjlig utveckling av pneumoni hos KOL-patienter, med beaktande av de likartade symtomen hos pneumoni och en KOL-exacerbation.

Kommittén fann därför att nytta-riskförhållandet för ICS-innehållande läkemedel är fortsatt gynnsamt vid behandling av KOL-patienter, med beaktande av de överenskomna ändringarna i produktinformationen.

Kommittén rekommenderar därför att villkoren för godkännandena för försäljning ändras för ICS-innehållande läkemedel indicerade för behandling av KOL.

CHMP:s yttrande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning