

**Příloha II**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je charakterizována přetrvávajícím, obvykle progresivním omezením proudění vzduchu spojeným se zvýšenou zánětlivou reakcí v dýchacích cestách a plicích. Exacerbace a přidružená onemocnění u jednotlivých pacientů přispívají k celkové závažnosti [Světová iniciativa pro obstrukční plicní nemoc (GOLD), 2015]. Mezi příznaky CHOPN patří dušnost, chronický kašel a chronická tvorba hlenu. Často dochází k epizodám akutního zhoršení těchto příznaků (exacerbace).

Léčivé přípravky obsahující inhalační kortikosteroidy (IKS) jsou široce používány v léčbě CHOPN buď v monoterapii, nebo v kombinaci s dlouhodobě působícími beta<sub>2</sub> adrenergními agonisty (LABA). Má se za to, že léčebný účinek inhalačních kortikosteroidů spočívá v potlačení zánětu v dýchacích cestách, ale účinky IKS u pacientů trpících CHOPN jsou komplexní a mechanismus účinku není zcela znám (Finney et al., 2014, Jen et al., 2012). Podle některých léčebných doporučení jsou IKS u některých skupin pacientů významnou léčebnou možností (zpráva GOLD, 2015).

Mezi přípravky s obsahem IKS, které jsou v EU schváleny pro léčbu CHOPN, patří léčivé látky beklometason, flutikason propionát, flutikason furoát, budesonid a flunisolid. Všechny tyto přípravky jsou dostupné pouze na lékařský předpis. Z odhadů na základě předložených údajů v rámci IKS jako třídy vyplývá expozice pacientů v desítkách milionů.

Signál o zvýšeném riziku pneumonie u pacientů s CHOPN léčených IKS byl poprvé zaznamenán ve studii TORCH (Calverley et al., 2007), rozsáhlé klinické studii tříleté léčby pacientů s CHOPN kombinací flutikason propionátu / salmeterolu a dílčích látek a placebo. Od té doby byly i další přípravky obsahující IKS podrobeny přezkumu a má se za to, že údaje o riziku pneumonie v souvislosti s těmito přípravky v populaci pacientů s CHOPN by měly být hodnoceny společně, tak aby bylo možné blíže charakterizovat riziko pneumonie u této populace pacientů. Dne 27. dubna 2015 Evropská komise zahájila na základě farmakovigilačních údajů postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádala Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (výbor PRAC) o hodnocení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících IKS a určených k léčbě CHOPN a o vydání doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Výbor PRAC dne 17. března 2016 přijal doporučení, které bylo následně projednáno Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP) v souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES.

### **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC**

Od té doby, kdy byly v roce 2007 publikovány výsledky studie TORCH, byla provedena řada rozsáhlých metaanalýz shromážděných dat. I když lze proti studiím zařazeným do metaanalýz vznést množství obecných kritických připomínek včetně kritiky obtížů s přesnou identifikací pneumonie (především u studií provedených před studií TORCH), odchylek v populacích zařazených do studií a srovnávacích populací, diferenčních měř vysazení a hodnocení, která nebyla navržena ke zjištění pneumonie, byla ve všech metaanalýzách pozorována konzistentní asociace mezi používáním IKS a zvýšeným rizikem pneumonie u pacientů trpících CHOPN. Celkově byly důkazy z observačních studií v souladu s výsledky randomizovaných klinických hodnocení, a proto se mělo za to, že důkazy nadále podporují závěr, že léčba IKS u pacientů s CHOPN zvyšuje riziko pneumonie.

V žádném z klinických hodnocení se v souvislosti s IKS přímo nezkoumalo u jednotlivců riziko pneumonie a je k dispozici pouze nepřímé porovnání z metaanalýz / systematických přehledů nebo observačních studií, a to především pro budesonid a flutikason. Výsledky ze starších metaanalýz a observačních studií byly rovněž různé. Z některých vyplývalo zvýšené riziko pneumonie v souvislosti s flutikasonem ve srovnání s budesonidem a z jiných naopak nevyplýval žádný rozdíl. Celkově vzhledem

k různorodosti klinických údajů a mnoha nejistotám s ohledem na metodiky studií nebyly k dispozici přesvědčivé klinické důkazy o rozdílech v míře rizika u přípravků obsahujících inhalační kortikosteroidy v rámci dané lékové třídy.

Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že v informacích o přípravku by měla být uvedena pneumonie (u pacientů s CHOPN) jako běžný nežádoucí účinek u všech přípravků obsahujících IKS a že u přípravků se stávajícím plánem řízení rizik by „zvýšené riziko pneumonie u pacientů s CHOPN“ mělo být považováno za významné zjištěné riziko.

Bylo potvrzeno, že jakékoliv riziko pneumonie v souvislosti s IKS by mělo být posuzováno v souvislostech, protože pneumonie je nedílnou komorbiditou CHOPN, přičemž kvůli některým predispozičním faktorům jsou někteří pacienti s CHOPN více náchylní vůči tomuto riziku než jiní. Dále bylo zjištěno, že diferenciální diagnóza pneumonie nebo exacerbace CHOPN je spojena s určitými obtížemi. S ohledem na snížení rizika pneumonie dospěl výbor PRAC k závěru, že do informací o přípravku by mělo být zahrnuto upozornění pro zdravotníky a pacienty, aby zůstali ostražití, pokud jde o možnost rozvoje pneumonie u pacientů s CHOPN, a zohlednili přitom možnost překrývání příznaků pneumonie s příznaky exacerbace CHOPN.

Výbor PRAC zhodnotil rovněž účinek IKS závislý na dávce nebo vliv blokátorů LABA a dalších současně užívaných přípravků na riziko pneumonie u pacientů s CHOPN. Z některých důkazů vyplývá zvýšené riziko pneumonie v souvislosti se zvyšující se dávkou steroidů. Považuje se za mechanisticky možné, že vyšší dávka kortikosteroidů by mohla vyvolat vyšší stupeň imunosuprese v plicích a vést k vyššímu riziku pneumonie, nicméně tato skutečnost nebyla jednoznačně prokázána ve všech studiích. Bylo konstatováno, že tato skutečnost by měla být zohledněna v informacích o přípravku. Vzhledem k nedostatku údajů týkajících se možných účinků přípravků z ostatních tříd předepisovaných pacientům s CHOPN nebylo možné dospět k závěru, pokud jde o vliv současně užívaných přípravků na riziko pneumonie u uvedených pacientů.

Závěrem výbor PRAC konstatoval, že poměr přínosů a rizik pro přípravky, které obsahují IKS, zůstává příznivý za předpokladu provedení navržených změn v informacích o přípravku.

### **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

- Výbor PRAC vzal v úvahu postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES vycházející z farmakovigilančních údajů pro léčivé přípravky obsahující inhalační kortikosteroidy (IKS) určené k léčbě chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN),
- výbor PRAC přezkoumal údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci a týkající se zvýšeného rizika pneumonie u pacientů s CHOPN spojeného s léčivými přípravky, které obsahují IKS,
- výbor PRAC dospěl k závěru, že poskytnuté důkazy podporují kauzální souvislost mezi používáním přípravků obsahujících IKS a zvýšeným rizikem pneumonie u pacientů s CHOPN,
- výbor PRAC rovněž dospěl k závěru, že z hlediska rozdílů v rámci třídy není k dispozici žádný přesvědčivý klinický důkaz s ohledem na rozsah rizika u přípravků obsahujících IKS,
- výbor PRAC vzal v úvahu, že jsou k dispozici důkazy o zvýšeném riziku pneumonie v souvislosti se zvyšující se dávkou steroidů, nicméně tato skutečnost nebyla přesvědčivě prokázána ve všech studiích,
- výbor PRAC zastával názor, že zvýšené riziko pneumonie by mělo být zařazeno do informací o přípravku všech přípravků obsahujících IKS indikovaných k léčbě CHOPN, a to spolu s upozorněním pro zdravotníky a pacienty, aby zůstali ostražití, pokud jde o možnost rozvoje

pneumonie u pacientů s CHOPN, a zohlednili přitom možnost překrývání příznaků pneumonie s příznaky exacerbace CHOPN,

na základě výše uvedených skutečností dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik pro léčivé přípravky obsahující IKS zůstává v léčbě CHOPN příznivý za předpokladu provedení odsouhlasených změn v informacích o přípravku.

Výbor tudíž doporučuje pozměnit podmínky rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující IKS, které jsou indikovány pro léčbu CHOPN.

#### **Stanovisko výboru CHMP**

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.