

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist durch anhaltende, in der Regel fortschreitende Behinderung des Atemstroms gekennzeichnet, welche mit einer gesteigerten Entzündungsreaktion in den Atemwegen und der Lunge einhergeht. Bei einzelnen Patienten tragen Exazerbationen und Begleiterkrankungen zur allgemeinen Schwere der Erkrankung bei [Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), 2015]. Zu den Symptomen von COPD zählen unter anderem Dyspnoe, chronischer Husten und chronische Produktion von Auswurf. Episoden von akuter Verschlimmerung dieser Symptome (Exazerbationen) treten häufig auf.

Inhalative Kortikosteroide (ICS) werden verbreitet zur Behandlung von COPD als Einkomponenten-Arzneimittel oder in Kombination mit lang wirkenden Beta-₂-Sympathomimetika (LABA) angewendet. Zwar schreibt man die therapeutische Wirkung inhalativer Kortikosteroide der Unterdrückung der Entzündung der Atemwege zu, jedoch sind die Wirkungen von ICS auf die Atemwege bei COPD komplex, und der Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig erforscht (Finney et al., 2014, Jen et al., 2012). ICS sind dennoch gemäß einigen Behandlungsleitlinien eine wichtige Therapieoption für bestimmte Patientengruppen (GOLD-Bericht, 2015).

Die in der gesamten EU zur Behandlung von COPD zugelassenen ICS-haltigen Produkte sind unter anderem die Wirkstoffe Beclometason, Fluticasonpropionat, Fluticasonfuroat, Budesonid und Flunisolid. All diese Produkte sind verschreibungspflichtig. Auf der Datenlage basierende Schätzungen legen für ICS als Arzneimittelklasse eine Patientenexposition von mehreren zehn Millionen nahe.

Ein Signal für ein erhöhtes Risiko für Pneumonie bei COPD-Patienten im Zusammenhang mit ICS-haltigen Behandlungen wurde erstmals im Rahmen der TORCH-Studie (Calverley et al., 2007) ermittelt; dabei handelte es sich um eine groß angelegte klinische Studie mit dreijähriger Behandlungsdauer zum Vergleich der Kombination Fluticasonpropionat/Salmeterol mit deren jeweiligen Einzelkomponenten sowie Placebo bei COPD-Patienten. Seitdem wurden andere ICS-haltige Produkte Überprüfungen unterzogen, und man gelangte zu dem Schluss, dass die Daten zum Risiko für Pneumonie im Zusammenhang mit diesen Produkten in der COPD-Population im Allgemeinen überprüft werden sollten, um eine weitere Beschreibung des Risikos für Pneumonie in dieser Patientenpopulation zu ermöglichen. Daher leitete die Europäische Kommission am 27. April 2015 ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und bat den PRAC, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von ICS-haltigen, zur Behandlung von COPD angezeigten Arzneimitteln zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

Der PRAC verabschiedete am 17. März 2016 eine Empfehlung, die anschließend vom CHMP gemäß Artikel 107 Buchstabe k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Seit der Veröffentlichung der Ergebnisse der TORCH-Studie im Jahr 2007 wurde eine Reihe von groß angelegten Metaanalysen von zusammengefassten (gepoolten) Daten durchgeführt. Obwohl einige allgemeine Kritikpunkte an den in diesen Metaanalysen enthaltenen Studien geäußert werden können, wie z. B. Schwierigkeiten bei der akkuraten Erkennung von Pneumonie (insbesondere vor TORCH durchgeführte Studien), Unterschiede hinsichtlich der Teilnehmerpopulationen und Vergleichspräparate, unterschiedliche Abbruchraten und nicht speziell für die Erkennung von Pneumonie ausgelegte Studien, wurde über alle Metaanalysen hinweg ein durchgängiger Zusammenhang zwischen der Anwendung von ICS und einem erhöhten Risiko für Pneumonie bei COPD-Patienten beobachtet. Im Allgemeinen standen die Daten aus Beobachtungsstudien im Einklang mit den Ergebnissen aus randomisierten klinischen Studien (RCT) und man gelangte daher zu dem

Schluss, dass die Datenlage die Schlussfolgerung, dass eine Behandlung mit ICS das Risiko für Pneumonie bei COPD-Patienten erhöht, weiterhin stützt.

In keiner der klinischen Studien wurde das Risiko für Pneumonie im Zusammenhang mit ICS in einem direkten Vergleich untersucht, und es liegen lediglich indirekte Vergleiche im Rahmen von Metaanalysen/systematischen Überprüfungen oder aus Beobachtungsstudien vor, wobei diese in erster Linie zwischen Budesonid und Fluticason durchgeführt wurden. Die Ergebnisse aus älteren Metaanalysen und Beobachtungsstudien waren ebenfalls unterschiedlich, wobei manche bei Anwendung von Fluticason im Vergleich zu Budesonid ein erhöhtes Risiko für Pneumonie nahe legten, während andere keine Unterschiede feststellten. Insgesamt liegen aufgrund der Abweichungen bei den klinischen Daten und der vielen Unsicherheiten in Bezug auf die Studienmethoden keine schlüssigen klinischen Daten zu Unterschieden innerhalb der Arzneimittelklasse hinsichtlich des Ausmaßes des Risikos unter den inhalativen Kortikosteroiden vor.

Der PRAC gelangte daher zu dem Schluss, dass Pneumonie (bei COPD-Patienten) in die Produktinformation aller ICS-haltiger Produkte als häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung aufzunehmen ist, und dass für Produkte mit einem vorhandenen Risikomanagementplan der Wortlaut „erhöhtes Risiko für Pneumonie bei COPD-Patienten“ als wichtiges identifiziertes Risiko in Erwägung gezogen werden sollte.

Man nahm zur Kenntnis, dass jedes Pneumonierisiko im Zusammenhang mit ICS im jeweiligen Kontext zu betrachten ist, da Pneumonie eine der COPD innewohnende Begleiterkrankung ist, die bestimmte prädisponierende Faktoren aufweist, die einige COPD-Patienten anfälliger für dieses Risiko machen als andere. Des Weiteren erkannte man an, dass die Differentialdiagnose einer Pneumonie bzw. einer Exazerbation von COPD mit Schwierigkeiten verbunden ist. Zur Minderung des Pneumonierisikos ist der PRAC der Ansicht, dass ein Warnhinweis in die Produktinformation für medizinische Fachkräfte und Patienten aufzunehmen ist, der diese dazu aufruft, bezüglich der möglichen Entwicklung einer Pneumonie bei Patienten mit COPD umsichtig zu bleiben und die Schnittmenge der Symptome von Pneumonie und denen einer Exazerbation der COPD zu berücksichtigen.

Und schließlich untersuchte der PRAC die Dosis-Wirkungs-Beziehung von ICS bzw. den Einfluss von LABA und anderen Begleitmedikamenten auf das Pneumonierisiko bei COPD-Patienten. Einige Daten legen bei erhöhter Steroiddosis ein erhöhtes Risiko für Pneumonie nahe. Es wird als mechanistisch plausibel angesehen, dass eine höhere Kortikosteroiddosis eine stärkere Immunsuppression in der Lunge verursacht und zu einem erhöhten Pneumonierisiko führen könnte; hierfür wurden jedoch nicht in allen Studien schlüssige Belege geliefert. Man gelangte zu dem Schluss, dass dieser Umstand in der Produktinformation enthalten sein sollte. Aufgrund eines Mangels an Daten hinsichtlich der potenziellen Wirkungen anderer für COPD verschriebener Arzneimittelklassen waren keine Schlussfolgerungen hinsichtlich des Einflusses von Begleitmedikamenten auf das Pneumonierisiko bei COPD-Patienten möglich.

Schlussfolgernd gelangte der PRAC zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von ICS-haltigen Arzneimitteln positiv bleibt, sofern die vorgeschlagenen Änderungen an den Produktinformationen umgesetzt werden.

Begründung für die Empfehlung des PRAC

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für inhalative Kortikosteroide (ICS) enthaltende Arzneimittel, welche zur Behandlung von chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt sind.

- Der PRAC prüfte die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten im Hinblick auf das erhöhte Pneumonierisiko bei Patienten mit COPD in Verbindung mit ICS-haltigen Arzneimitteln.
- Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die vorgelegten Daten einen Kausalzusammenhang zwischen der Anwendung von ICS-haltigen Produkten und einem erhöhten Pneumonierisiko bei COPD-Patienten stützen.
- Der PRAC gelangte ferner zu der Auffassung, dass es keine schlüssigen klinischen Belege für Unterschiede innerhalb der Arzneimittelklasse im Hinblick auf das Ausmaß des Risikos unter ICS-haltigen Produkten gibt.
- Der PRAC stellte fest, dass Hinweise auf ein erhöhtes Pneumonierisiko bei erhöhter Steroiddosis vorliegen, obwohl hierfür nicht in allen Studien schlüssige Belege geliefert wurden.
- Der PRAC war der Ansicht, dass das erhöhte Pneumonierisiko in die Produktinformation aller ICS-haltiger, für die Behandlung von COPD angezeigter Produkte aufzunehmen ist, zusammen mit einem Warnhinweis für medizinische Fachkräfte und Patienten, der diese dazu aufruft, bezüglich der möglichen Entwicklung einer Pneumonie bei Patienten mit COPD umsichtig zu bleiben und die Schnittmenge der Symptome von Pneumonie und denen einer Exazerbation der COPD zu berücksichtigen.

In Anbetracht des Vorstehenden gelangte der Ausschuss zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von ICS-haltigen Arzneimitteln zur Behandlung von COPD vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an der Produktinformation weiterhin positiv ist.

Daher spricht der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von ICS-haltigen Arzneimitteln, die für die Behandlung von COPD angezeigt sind, aus.

Gutachten des CHMP

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC im Großen und Ganzen zu.