

**Παράρτημα IV**  
**Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) χαρακτηρίζεται από εμμένοντα, συνήθως προοδευτικό περιορισμό της ροής του αέρα, ο οποίος σχετίζεται με αυξημένη φλεγμονώδη αντίδραση στους αεραγωγούς και τους πνεύμονες. Οι παροξύνσεις και οι συννοσηρότητες συντελούν στη συνολική βαρύτητα της νόσου σε μεμονωμένους ασθενείς [Παγκόσμια πρωτοβουλία για τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (Global Initiative for Obstructive Lung Disease, GOLD), 2015]. Τα συμπτώματα της ΧΑΠ περιλαμβάνουν δύσπνοια, χρόνια βήχα και χρόνια παραγωγή πτυέλων. Συχνά, παρατηρούνται επεισόδια οξείας επιδείνωσης αυτών των συμπτωμάτων (παροξύνσεις).

Τα φαρμακευτικά προϊόντα εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (ICS) χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία της ΧΑΠ, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με αγωνιστή μακράς δράσης των βήτα<sub>2</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων (LABA). Η θεραπευτική δράση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών θεωρείται ότι προκύπτει από την καταστολή της φλεγμονής στους αεραγωγούς, αλλά οι επιδράσεις των ICS στη ΧΑΠ είναι σύνθετες, ενώ ο μηχανισμός δράσης τους δεν είναι πλήρως κατανοητός (Finney et al., 2014, Jen et al., 2012). Ωστόσο, τα ICS αποτελούν σημαντική θεραπευτική επιλογή για συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, όπως αναφέρεται σε ορισμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας (αναφορά GOLD, 2015).

Τα προϊόντα που περιέχουν ICS και έχουν εγκριθεί σε ολόκληρη την ΕΕ για τη θεραπεία της ΧΑΠ περιλαμβάνουν τις δραστικές ουσίες βεκλομεθαζόνη, προπιονική φλουטיκαζόνη, φουροϊκή φλουטיκαζόνη, βουδεσονίδη και φλουνισολίδη. Το καθεστώς διάθεσης όλων αυτών των προϊόντων είναι «μόνο με συνταγή ιατρού». Εκτιμήσεις βάσει των παρασχεθέντων δεδομένων υποδεικνύουν έκθεση των ασθενών σε επίπεδο δεκάδων εκατομμυρίων για όλα τα ICS ως κατηγορία.

Ένα σημείο αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης πνευμονίας σε ασθενείς με ΧΑΠ υπό θεραπεία με αγωγές που περιέχουν ICS εντοπίστηκε για πρώτη φορά στη μελέτη TORCH (Calverley et al., 2007), μια μεγάλης κλίμακας κλινική μελέτη με τριετή διάρκεια θεραπείας, στην οποία έγινε σύγκριση του συνδυασμού προπιονικής φλουטיκαζόνης/σαλμετερόλης με τα συστατικά του μέρη και εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ΧΑΠ. Έκτοτε, άλλα προϊόντα που περιέχουν ICS έχουν επανεξεταστεί και θεωρήθηκε ότι τα δεδομένα επί του κινδύνου ανάπτυξης πνευμονίας με αυτά τα προϊόντα στον πληθυσμό ατόμων με ΧΑΠ θα πρέπει να επανεξεταστούν στο σύνολό τους, ώστε να καταστεί δυνατός ο περαιτέρω χαρακτηρισμός του κινδύνου εμφάνισης πνευμονίας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Ως εκ τούτου, στις 27 Απριλίου 2015, η Επιτροπή κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την PRAC να αξιολογήσει την επίπτωση των ανωτέρω ανησυχιών όσον αφορά τη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ICS που ενδείκνυνται για τη θεραπεία της ΧΑΠ και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το αν οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Στις 17 Μαρτίου 2016, η PRAC ενέκρινε τη σύσταση, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από τη CHMP σύμφωνα με το άρθρο 107ια της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

### Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC

Από την έκδοση των αποτελεσμάτων της μελέτης TORCH το 2007 και μετά, έχουν διεξαχθεί διάφορες μεγάλης κλίμακας μετα-αναλύσεις συγκεντρωτικών δεδομένων. Αν και οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν σε αυτές τις μετα-αναλύσεις επισύρουν τη συνήθη κριτική, π.χ. όσον αφορά τις δυσκολίες στον ακριβή προσδιορισμό της πνευμονίας (ιδιαίτερα στις μελέτες που διεξήχθησαν πριν από τη μελέτη TORCH), τις διαφορές στους πληθυσμούς συμμετεχόντων και τις συγκριτικές ομάδες, τις αποκλίσεις στα ποσοστά απόσυρσης και το επιχείρημα ότι οι μελέτες δεν ήταν δυνατόν να ανιχνεύσουν συγκεκριμένα την πνευμονία, σε όλες τις μετα-αναλύσεις παρατηρήθηκε μια σταθερή συσχέτιση μεταξύ

της χρήσης ICS και της αύξησης του κινδύνου ανάπτυξης πνευμονίας στους ασθενείς με ΧΑΠ. Γενικά, τα στοιχεία από μελέτες παρατήρησης συμφωνούσαν με τα ευρήματα των τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών (TKM) και, ως εκ τούτου, κρίθηκε ότι τα στοιχεία εξακολουθούν να υποστηρίζουν το συμπέρασμα ότι η θεραπεία με ICS αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας στους ασθενείς με ΧΑΠ.

Καμία κλινική μελέτη δεν εξέτασε με απευθείας αντιπαραβολή τον κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας κατά τη χρήση ICS, ενώ είναι διαθέσιμες μόνο έμμεσες συγκρίσεις στις μετα-αναλύσεις/συστηματικές ανασκοπήσεις ή από μελέτες παρατήρησης, κυρίως μεταξύ της βουδεσονίδης και της φλουτικαζόνης. Τα αποτελέσματα από παλαιότερες μετα-αναλύσεις και από μελέτες παρατήρησης παρουσιάζουν επίσης διακυμάνσεις, με ορισμένα από αυτά να υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας κατά τη χρήση φλουτικαζόνης συγκριτικά με τη χρήση βουδεσονίδης, ενώ σε άλλα δεν εντοπίζεται καμία διαφορά. Γενικά, λόγω των διακυμάνσεων στα κλινικά δεδομένα και των πολλών αβεβαιοτήτων στις μεθοδολογίες μελέτης, δεν υπάρχουν οριστικά κλινικά στοιχεία αναφορικά με τις διαφορές εντός της ίδιας κατηγορίας φαρμάκων όσον αφορά το μέγεθος του κινδύνου ανάμεσα στα προϊόντα εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών.

Ως εκ τούτου, η PRAC κατέληξε ότι η πνευμονία (σε ασθενείς με ΧΑΠ) πρέπει να προστεθεί ως συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου στις πληροφορίες προϊόντος όλων των προϊόντων που περιέχουν ICS και ότι, για τα προϊόντα με υφιστάμενο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου, ο «αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης πνευμονίας σε ασθενείς με ΧΑΠ» πρέπει να θεωρηθεί σημαντικός διαπιστωμένος κίνδυνος.

Αναγνωρίστηκε ότι τυχόν κίνδυνος ανάπτυξης πνευμονίας με τα ICS θα πρέπει να εξετάζεται εντός πλαισίου, καθώς η πνευμονία αποτελεί εγγενή συννοσηρότητα της ΧΑΠ και ορισμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες καθιστούν κάποιους ασθενείς με ΧΑΠ πιο επιρρεπείς σε αυτόν τον κίνδυνο σε σχέση με άλλους ασθενείς. Επιπλέον, αναγνωρίστηκε ότι υπάρχουν δυσκολίες που σχετίζονται με τη διαφορική διάγνωση της πνευμονίας ή μιας παρόξυνσης της ΧΑΠ. Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανάπτυξης πνευμονίας, η PRAC έκρινε ότι θα πρέπει να συμπεριληφθεί μια προειδοποίηση στις πληροφορίες προϊόντος, ώστε οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς να βρίσκονται σε επαγρύπνηση για την πιθανή ανάπτυξη πνευμονίας σε ασθενείς με ΧΑΠ, λαμβάνοντας υπόψη την αλληλοεπικάλυψη των συμπτωμάτων μεταξύ πνευμονίας και παρόξυνσης της ΧΑΠ.

Τέλος, η PRAC έλαβε υπόψη την επίδραση της ανταπόκρισης στη δόση των ICS ή την επίδραση των LABA και άλλων συγχωρηγούμενων φαρμάκων στον κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας σε ασθενείς με ΧΑΠ. Ορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας με την αύξηση της δόσης του στεροειδούς. Θεωρείται μηχανιστικά εύλογο ότι μια υψηλότερη δόση κορτικοστεροειδούς θα μπορούσε να προκαλέσει μεγαλύτερο βαθμό ανοσοκαταστολής στον πνεύμονα και να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας, ωστόσο αυτό δεν έχει καταδειχθεί οριστικά σε όλες τις μελέτες. Θεωρήθηκε ότι αυτό θα πρέπει να αντικατοπτρίζεται στις πληροφορίες προϊόντος. Λόγω της έλλειψης δεδομένων για τις δυναμικές επιδράσεις άλλων κατηγοριών φαρμάκων που συνταγογραφούνται για την ΧΑΠ, δεν ήταν δυνατή η εξαγωγή συμπερασμάτων αναφορικά με την επίδραση των συγχωρηγούμενων φαρμάκων στον κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Συμπερασματικά, η PRAC έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν ICS παρέμεινε θετική, υπό την προϋπόθεση ότι εφαρμόζονται οι προτεινόμενες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος.

### **Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την PRAC**

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS) και ενδείκνυνται για την θεραπεία της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ).

- Η PRAC εξέτασε τα δεδομένα που υπέβαλαν οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας όσον αφορά τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας σε ασθενείς με ΧΑΠ σε σχέση με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ICS.
- Η PRAC κατέληξε ότι τα στοιχεία που παρασχέθηκαν υποστηρίζουν την ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης μεταξύ της χρήσης προϊόντων που περιέχουν ICS και του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης πνευμονίας σε ασθενείς με ΧΑΠ.
- Η PRAC κατέληξε επίσης ότι δεν υπάρχουν οριστικά κλινικά στοιχεία για τις διαφορές εντός της ίδιας κατηγορίας φαρμάκων όσον αφορά το μέγεθος του κινδύνου ανάμεσα στα προϊόντα που περιέχουν ICS.
- Η PRAC έλαβε υπόψη ότι υπάρχουν ορισμένα στοιχεία αναφορικά με την αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης πνευμονίας έπειτα από αύξηση της δόσης του στεροειδούς, αν και αυτό δεν έχει καταδειχθεί οριστικά σε όλες τις μελέτες.
- Η PRAC ήταν της άποψης ότι η αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης πνευμονίας πρέπει να συμπεριληφθεί στις πληροφορίες προϊόντος όλων των προϊόντων που περιέχουν ICS και ενδείκνυνται για τη θεραπεία της ΧΑΠ, με μια προειδοποίηση προς τους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς να παραμείνουν σε επαγρύπνηση για την πιθανή ανάπτυξη πνευμονίας σε ασθενείς με ΧΑΠ, λαμβάνοντας υπόψη την αλληλοεπικάλυψη των συμπτωμάτων μεταξύ πνευμονίας και παρόξυνσης της ΧΑΠ.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η Επιτροπή κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ICS παραμένει θετική στη θεραπεία της ΧΑΠ υπό την επιφύλαξη των συμφωνημένων τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος.

Συνεπώς, η Επιτροπή συνιστά την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ICS και ενδείκνυνται για τη θεραπεία της ΧΑΠ.

### **Γνώμη της CHMP**

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.