

## **Annexe IV**

### **Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

La bronco-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) se caractérise par une limitation persistante du flux d'air généralement progressive, associée à une réponse inflammatoire accrue dans les poumons et les voies respiratoires. Les exacerbations et comorbidités contribuent à la gravité globale chez les patients individuels [Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), 2015]. Les symptômes de la BPCO comprennent dyspnée, toux chronique et expectoration chronique. Des épisodes d'aggravation aiguë de ces symptômes (exacerbations) se produisent.

Les corticostéroïdes inhalés (ICS) sont les médicaments les plus largement utilisés dans le traitement de la BPCO, seuls ou associés à un agoniste beta2-adrénergique à longue durée d'action. L'effet thérapeutique des corticostéroïdes inhalés est considéré comme le résultat de la suppression de l'inflammation des voies respiratoires, mais les effets des corticostéroïdes inhalés dans la BPCO sont complexes et le mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé (Finney et al., 2014, Jen et al., 2012). Cependant, les ICS représentent une option thérapeutique importante chez certains groupes de patients selon certaines directives de traitement (rapport GOLD, 2015).

Les produits contenant des ICS autorisés dans l'Union Européenne pour le traitement de la BPCO contiennent les substances actives béclo méthasone, propionate de fluticasone, furoate de fluticasone, budésonide et flunisolide. Tous ces produits sont limités au statut «uniquement sur prescription». Des estimations basées sur les données fournies suggèrent une exposition des patients de l'ordre de plusieurs dizaines de millions pour l'ensemble des ICS.

Un signal d'augmentation du risque de pneumonie chez les patients BPCO traités avec une corticothérapie inhalée a tout d'abord été identifié dans l'étude TORCH (Calverley et al., 2007), une longue étude clinique menée sur une durée de traitement de trois ans qui comparait une association de propionate de fluticasone/salmétérol avec ses éléments constitutifs d'une part, et le placebo chez des patients BPCO de l'autre. Depuis lors, d'autres produits contenant des ICS ont fait l'objet d'un examen, et il a été considéré que le risque de pneumonie avec ces produits chez la population BPCO devrait être revu dans son ensemble, afin que le risque de pneumonie chez cette population de patients puisse être précisé. Le 27 avril 2015, la Commission européenne a donc lancé, en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, une procédure résultant des données de pharmacovigilance et a demandé au PRAC d'évaluer l'impact des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant des ICS indiqués dans le traitement de la BPCO, et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

Le PRAC a adopté une recommandation le 17 mars 2016, qui a donc été considérée par le CHMP, en accord avec l'article 107 duodecies de la directive 2001/83/CE.

### Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Depuis que les résultats de l'étude TORCH ont été publiés en 2007, un grand nombre de méta-analyses de données regroupées ont été menées. Bien qu'un certain nombre de critiques communes puisse être formulé à l'encontre de ces méta-analyses, y compris les difficultés concernant l'identification précise de la pneumonie (en particulier dans les études antérieures à celles de TORCH), des variations au sein des populations participantes et des comparateurs, des taux de retrait différentiel, ainsi que des essais qui n'étaient pas spécifiquement adaptés à la détection d'une pneumonie, il ressort de l'ensemble des méta-analyses une association systématique entre l'utilisation des ICS et l'augmentation du risque de pneumonie chez les patients BPCO. Dans l'ensemble, les éléments provenant des études d'observation sont en accord avec les résultats des essais cliniques

randomisés (RCT) et il a donc été considéré que ces éléments continuent d'étayer la conclusion selon laquelle le traitement avec des ICS augmente le risque de pneumonie chez les patients BPCO.

Aucun essai clinique n'a directement examiné le risque de pneumonie avec des ICS similaires, et seules des comparaisons indirectes effectuées dans des méta-analyses ou des études systématiques, ou issues d'études d'observation, sont disponibles, principalement entre le budésonide et le fluticasone. Les résultats de méta-analyses plus anciennes et d'études d'observation sont également variables, suggérant dans certains cas un risque de pneumonie plus important avec le fluticasone par rapport au budésonide, et, dans d'autres, ne constatant aucune différence. Dans l'ensemble, en raison de la variabilité des données cliniques et des multiples incertitudes associées aux méthodologies d'étude, les différences entre produits corticostéroïdes inhalés n'apportent aucune preuve clinique concluante en ce qui concerne l'ampleur du risque.

Le PRAC a donc conclu que la pneumonie (chez les patients BPCO) devrait être ajoutée comme un effet indésirable commun dans l'information de produit de tous les médicaments contenant des corticostéroïdes inhalés, et qu'en ce qui concerne les produits pour lesquels il existe un Plan de Gestion des Risques (PGR), un «risque accru de pneumonie chez les patients BPCO» devrait être considéré comme un Risque Important Identifié.

Il a été reconnu que tout risque de pneumonie avec les corticostéroïdes inhalés doit être évalué dans son contexte, la pneumonie étant une comorbidité intrinsèque à la BPCO, avec un certain nombre de facteurs de prédisposition, ce qui a pour résultat que certains patients BPCO sont plus exposés au risque que d'autres. En outre, il a été reconnu qu'il existe des difficultés associées au diagnostic différentiel de la pneumonie ou de l'exacerbation de la BPCO. Afin d'atténuer le risque de pneumonie, le PRAC a considéré qu'une mise en garde devrait être ajoutée à l'information de produit pour les professionnels de la santé et les patients, afin que ceux-ci demeurent vigilants vis-à-vis du possible développement d'une pneumonie chez les patients BPCO, en prenant en considération le chevauchement des symptômes de pneumonie avec ceux de l'exacerbation de la BPCO.

Finalement, le PRAC a évalué l'effet dose/réponse des corticostéroïdes inhalés ou l'influence de LABA et d'autres médications concomitantes sur le risque de pneumonie chez les patients BPCO. Certains indices suggèrent un risque accru de pneumonie avec l'augmentation de la dose de stéroïde. Il est considéré comme mécaniquement plausible qu'une plus forte dose de corticostéroïde puisse causer un plus grand déficit immunitaire dans les poumons et conduire à un risque plus élevé de pneumonie, mais cela n'a pas été démontré avec certitude dans l'ensemble des études. Il a été estimé que l'information de produit devrait en tenir compte. Au vu du manque de données concernant les effets potentiels des autres classes de traitements prescrits pour la BPCO, aucune conclusion n'a pu être tirée concernant l'influence de médications concomitantes sur le risque de pneumonie chez les patients BPCO.

En conclusion, le PRAC a considéré que le rapport bénéfice/risque des produits contenant des ICS restait favorable, à condition que les modifications proposées pour l'information de produit soient effectuées.

#### **Motifs de la recommandation du PRAC**

- Le PRAC a envisagé, pour les médicaments contenant des corticostéroïdes inhalés indiqués dans le traitement de la bronco-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), la procédure visée à l'article 31 de la directive 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance;
- le PRAC a examiné les données soumises par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché en ce qui concerne le risque accru de pneumonie chez les patients BPCO associé aux médicaments contenant des corticostéroïdes inhalés;

- le PRAC a conclu que les éléments apportés étayaient un lien causal entre l'utilisation de produits contenant des ICS et le risque accru de pneumonie chez les patients BPCO;
- le PRAC a également conclu qu'il n'existe aucune preuve clinique concluante pour les différences intra-classes en termes d'ampleur du risque parmi les produits contenant des corticostéroïdes inhalés;
- le PRAC a considéré que des indices d'un risque accru de pneumonie avec l'augmentation de la dose de stéroïde existent bel et bien, même si cela n'a pas été démontré de façon concluante dans l'ensemble des études;
- le PRAC a considéré que le risque accru de pneumonie devrait être ajouté à l'information de produit relative à tous les produits contenant des corticostéroïdes inhalés dans le traitement de la BPCO, avec une mise en garde adressée aux professionnels de santé et aux patients afin que ceux-ci demeurent vigilants vis-à-vis du possible développement d'une pneumonie chez des patients BPCO, tout en prenant en considération le chevauchement des symptômes de la pneumonie avec ceux de l'exacerbation de la BPCO.

Au vu des informations qui précèdent, le Comité a considéré que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant des corticostéroïdes inhalés reste favorable pour le traitement de la BPCO, moyennant les modifications convenues devant être apportées à l'information de produit.

Le Comité, en conséquence, a recommandé la modification des conditions d'autorisation de mise sur le marché des produits contenant des corticostéroïdes inhalés indiqués dans le traitement de la BPCO.

#### **Avis du CHMP**

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.