

**Allegato II**  
**Conclusioni scientifiche**

## Conclusioni scientifiche

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è caratterizzata da una persistente ostruzione bronchiale che è solitamente evolutiva e associata a un aumento della risposta infiammatoria cronica delle vie aeree e del polmone. Le riacutizzazioni e la presenza di comorbidità contribuiscono alla gravità complessiva del quadro clinico nel singolo paziente [Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), 2015]. I sintomi della BPCO comprendono dispnea, tosse cronica e produzione cronica di catarro. Spesso si verificano episodi di peggioramento acuto di questi sintomi (riacutizzazioni).

I corticosteroidi inalatori (ICS) sono ampiamente utilizzati nel trattamento della BPCO, sia da soli che in combinazione con un agonista del recettore beta<sub>2</sub>-adrenergico a lunga durata d'azione (LABA). Si ritiene che l'effetto terapeutico dei corticosteroidi inalatori sia il risultato della soppressione dell'infiammazione delle vie aeree; tuttavia, gli effetti di tali farmaci sulle vie aeree nella BPCO sono complessi e il loro meccanismo d'azione non è stato completamente compreso (Finney et al., 2014, Jen et al., 2012). Ciononostante, gli ICS rappresentano un'opzione di trattamento importante per alcuni gruppi di pazienti, come indicato in alcune linee guida terapeutiche (report GOLD, 2015).

I prodotti medicinali a base di ICS autorizzati nell'UE per il trattamento della BPCO contengono i principi attivi beclometasone, fluticasone propionato, fluticasone furoato, budesonide e flunisolide. Tutti questi medicinali sono ottenibili esclusivamente con prescrizione. Le stime basate sui dati forniti indicano un'esposizione del paziente nell'ordine di decine di milioni di soggetti per gli ICS considerati come classe.

Il primo segno di aumento del rischio di polmonite nei pazienti affetti da BPCO trattati con ICS è stato identificato nello studio TORCH (Calverley et al., 2007), uno studio clinico su vasta scala che ha messo a confronto tre anni di trattamento con la combinazione fluticasone propionato/salmeterolo, con le sue componenti da sole e con placebo in pazienti con BPCO. Da allora altri medicinali contenenti ICS sono stati oggetto di analisi ed è stato ritenuto che i dati relativi al rischio di polmonite con questi medicinali nella popolazione affetta da BPCO dovrebbero essere analizzati tutti insieme, per poter meglio caratterizzare il rischio di polmonite in questa popolazione di pazienti. Il 27 aprile 2015 la Commissione europea ha quindi presentato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE risultante dai dati di farmacovigilanza, chiedendo al PRAC di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni sul rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti ICS indicati nel trattamento della BPCO e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti.

Il PRAC ha adottato una raccomandazione in data 17 marzo 2016 che è stata quindi esaminata dal CHMP, ai sensi dell'articolo 107 *duodecies* della direttiva 2001/83/CE.

### Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC

Dalla pubblicazione dei risultati dello studio TORCH nel 2007, sono state effettuate molte vaste meta-analisi di dati combinati. Sebbene agli studi inclusi in queste meta-analisi possano essere rivolte molte critiche comuni, tra cui le difficoltà nell'individuare in modo accurato la polmonite (specialmente prima degli studi TORCH), le differenze nelle popolazioni partecipanti e nei comparatori, le percentuali di ritiro differenziali e gli studi non specificamente potenziati per rilevare la polmonite, in tutte le meta-analisi è stata osservata una associazione ricorrente tra l'uso di ICS e un aumento del rischio di polmonite in pazienti con BPCO. I risultati globali degli studi osservazionali erano in linea con quelli degli studi clinici randomizzati (RCT) e, di conseguenza, si è rilevato come l'evidenza continui ad avvalorare la conclusione che il trattamento con ICS aumenta il rischio di polmonite in pazienti con BPCO.

Non ci sono studi clinici che hanno valutato direttamente testa a testa il rischio di polmonite con gli ICS ed è disponibile solo un confronto indiretto nelle meta analisi/revisioni sistematiche o in alcuni studi

osservazionali, principalmente tra budesonide e fluticasone. Inoltre, i risultati di meta-analisi e studi osservazionali precedenti erano variabili, con alcuni che indicavano un rischio di polmonite superiore con fluticasone rispetto a budesonide, mentre altri non hanno riscontrato differenze. In generale, a causa della variabilità dei dati clinici e delle numerose incertezze metodologiche fra gli studi, non vi sono evidenze cliniche conclusive relativamente a differenze intra-classe nella grandezza del rischio tra i prodotti medicinali a base di corticosteroidi per via inalatoria.

Il PRAC ha quindi concluso che la polmonite (nei pazienti con BPCO) deve essere aggiunta come reazione avversa da farmaci comune nelle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti ICS e che, per i medicinali con un piano di gestione del rischio esistente, "aumento del rischio di polmonite in pazienti con BPCO" deve essere considerato un rischio importante individuato.

È stato riconosciuto che tutti i rischi di polmonite con i corticosteroidi inalatori debbano essere considerati nel contesto, poiché la polmonite è una comorbidità intrinseca alla BPCO in presenza di determinati fattori predisponenti che rendono alcuni pazienti con BPCO più sensibili di altri a questo rischio. Inoltre, è stato riconosciuto che ci sono difficoltà associate alla diagnosi differenziale tra polmonite e riacutizzazione di BPCO. Per ridurre il rischio di polmonite, il PRAC ha ritenuto che dovesse essere inclusa un'avvertenza nelle informazioni sul prodotto per gli operatori sanitari e i pazienti perché rimangano vigili relativamente al possibile sviluppo di polmonite in pazienti affetti da BPCO, giacché i sintomi di polmonite e di riacutizzazione della BPCO si sovrappongono.

Infine, il PRAC ha considerato l'effetto dose-risposta degli ICS o l'influenza dei LABA e di altri farmaci concomitanti sul rischio di polmonite nei pazienti affetti da BPCO. Vi è qualche evidenza di un aumento di rischio di polmonite all'aumentare della dose degli steroidi. Si ritiene possibile, dal punto di vista meccanicistico, che una dose maggiore di corticosteroidi possa causare un grado maggiore di immunosoppressione nel polmone e comportare un rischio maggiore di polmonite; tuttavia, tale ipotesi non è stata dimostrata in maniera definitiva in tutti gli studi. È stato ritenuto opportuno riportare tale considerazione nelle informazioni sul prodotto. A causa della scarsità di dati relativi ai potenziali effetti di altre classi di medicinali prescritti per la BPCO, non possono essere tratte conclusioni riguardanti l'influenza di farmaci concomitanti sul rischio di polmonite in pazienti affetti da BPCO.

In conclusione, il PRAC ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici per i medicinali contenenti corticosteroidi rimanga favorevole, purché siano apportate alle informazioni sul prodotto le modifiche proposte.

#### **Motivi della raccomandazione del PRAC**

- Il PRAC ha tenuto conto del deferimento presentato ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE risultante dai dati di farmacovigilanza per i medicinali contenenti corticosteroidi inalatori (ICS) indicati nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO);
- il PRAC ha riesaminato i dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione all'aumento del rischio di polmonite nei pazienti con BPCO associato ai medicinali contenenti ICS;
- il PRAC ha concluso che l'evidenza fornita avvalorava un'associazione causale tra l'uso di medicinali contenenti ICS e un aumento del rischio di polmonite nei pazienti con BPCO;
- il PRAC ha parimenti concluso che non vi sono evidenze cliniche conclusive relative a differenze intra-classe nella grandezza del rischio tra i farmaci contenenti ICS;
- il PRAC ha tenuto conto del fatto che vi è qualche evidenza di un aumento del rischio di polmonite all'aumentare della dose di steroidi assunta, che tuttavia non è stato dimostrato in modo conclusivo in tutti gli studi;

- il PRAC era del parere che l'aumento del rischio di polmonite dovesse essere incluso nelle informazioni sul prodotto di tutti i medicinali contenenti ICS indicati per il trattamento della BPCO, con un'avvertenza per gli operatori sanitari e i pazienti a restare vigili attenzione relativamente al possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO, giacché i sintomi di polmonite si sovrappongono a quelli di riacutizzazione della stessa BCPO.

Alla luce di quanto sopra, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti ICS rimanga favorevole per il trattamento dei pazienti affetti da BPCO, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.

Pertanto, il comitato raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti ICS indicati nel trattamento della BPCO.

#### **Parere del CHMP**

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.