

## **Bijlage II**

### **Wetenschappelijke conclusies**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Chronische obstructieve longziekte (COPD) wordt gekenmerkt door een aanhoudende, doorgaans progressieve, luchtstroombeperking in combinatie met een versterkte ontstekingsreactie in de luchtwegen en de longen. Exacerbaties en comorbiditeiten dragen bij aan de algehele ernst bij individuele patiënten [Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), 2015]. Symptomen van COPD zijn onder meer dyspneu, chronische hoest en chronische sputumproductie. Episoden van acute verergering van deze symptomen (exacerbaties) doen zich vaak voor.

Inhalatiecorticosteroiden (ICS's) zijn geneesmiddelen die vaak worden gebruikt bij de behandeling van COPD, als monocomponent of in combinatie met een langwerkende beta2-adrenerge agonist (LABA). Het therapeutische effect van inhalatiecorticosteroiden zou het resultaat zijn van onderdrukking van de luchtwegontsteking, maar de effecten van ICS's op de luchtwegen bij COPD zijn complex en het werkingsmechanisme is nog niet geheel duidelijk (Finney et al., 2014, Jen et al., 2012). ICS's zijn echter een belangrijke therapeutische optie voor bepaalde patiëntengroepen zoals is vastgelegd in enkele behandelrichtsnoeren (GOLD-rapport, 2015).

ICS-bevattende middelen die binnen de EU zijn goedgekeurd voor de behandeling van COPD, zijn onder meer de werkzame stoffen beclometason, fluticasonpropionaat, fluticasonfuroaat, budesonide en flunisolide. Voor al deze middelen geldt dat het 'aan medisch voorschrift onderworpen' geneesmiddelen zijn. Schattingen gebaseerd op de overgelegde gegevens duiden erop dat tientallen miljoenen patiënten hieraan worden blootgesteld binnen de ICS's als klasse.

Een signaal voor een verhoogd risico van pneumonie bij COPD-patiënten met ICS-bevattende behandelingen werd voor het eerst vastgesteld in de TORCH-studie (Calverley et al., 2007), een grootschalige klinische studie van drie jaar waarin bij COPD-patiënten de combinatie fluticasonpropionaat/salmeterol werd vergeleken met zijn afzonderlijke componenten en placebo. Sinds die tijd zijn er andere middelen met ICS's beoordeeld en men was van mening dat de gegevens betreffende het risico van pneumonie met deze middelen in de COPD-populatie als geheel moesten worden beoordeeld, zodat het risico van pneumonie in deze patiëntenpopulatie verder kon worden gekarakteriseerd. Voortvloeiend uit gegevens over geneesmiddelenbewaking zette de Europese Commissie op 27 april 2015 daarom een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang en vroeg het PRAC de invloed te beoordelen van de bovenstaande bedenkingen ten aanzien van de baten/risicoverhouding van ICS-bevattende geneesmiddelen die geïndiceerd zijn bij de behandeling van COPD en een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen van dit middel moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het PRAC stelde een aanbeveling vast op 17 maart 2016 die vervolgens werd beoordeeld door het CHMP, in overeenstemming met artikel 107k van Richtlijn 2001/83/EG.

### **Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC**

Sinds de publicatie van de resultaten van de TORCH-studie in 2007 zijn een aantal grootschalige meta-analysen van gepoolde gegevens uitgevoerd. Hoewel een aantal algemene punten van kritiek kan worden gelijkgeschakeld in de studies die in deze meta-analysen waren opgenomen, zoals problemen met de nauwkeurige vaststelling van pneumonie (in het bijzonder in studies vóór TORCH), variaties in deelnemende populaties en vergelijkingsmiddelen, differentiële stopzettingpercentages en proeven die niet specifiek opgezet zijn om pneumonie op te sporen, werd binnen de meta-analysen een consistent verband gevonden tussen het gebruik van een ICS en een verhoogd risico van pneumonie bij COPD-patiënten. In het algemeen kwam het bewijs afkomstig van observationele studies overeen met de bevindingen in de gerandomiseerde klinische proeven (RCT) en daarom werd geoordeeld dat het

bewijs nog steeds de conclusie ondersteunt dat behandeling met een ICS het risico van pneumonie bij COPD-patiënten verhoogt.

Er werden geen klinische proeven uitgevoerd waarin het risico van pneumonie concreet een-op-een werd vergeleken met ICS's; er is alleen indirecte vergelijking van meta-analysen/systematische beoordelingen of van observationele studies beschikbaar, voornamelijk tussen budesonide en fluticason. De resultaten van oudere meta-analysen en van observationele studies waren ook wisselend, waarbij sommige duiden op een hoger risico van pneumonie met fluticason dan met budesonide en andere geen verschil aangaven. In zijn algemeenheid is er, door de variabiliteit in de klinische gegevens en meerdere onzekerheden betreffende onderzoeksmethodologieën, geen afdoend klinisch bewijs voor verschillen binnen dezelfde klasse wat betreft de omvang van het risico tussen inhalaticorticosteroiden.

Het PRAC concludeerde dan ook dat pneumonie (bij COPD-patiënten) moet worden toegevoegd als een algemeen voorkomende bijwerking in de productinformatie van alle ICS-bevattende middelen en dat voor middelen met een bestaand risicobeheerplan "verhoogd risico van pneumonie bij COPD-patiënten" als een belangrijk geïdentificeerd risico moet worden beschouwd.

Erkend werd dat een eventueel risico van pneumonie met ICS's in de context moest worden beoordeeld, aangezien pneumonie bij COPD een intrinsieke comorbiditeit is met bepaalde predisponerende factoren waardoor sommige COPD-patiënten gevoeliger voor dit risico zijn dan andere. Bovendien werd erkend dat de differentiële diagnose van pneumonie of een exacerbatie van COPD problemen kent. Om het risico van pneumonie te verlagen was het PRAC van oordeel dat er een waarschuwing moet worden opgenomen in de productinformatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten om alert te blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie bij patiënten met COPD, waarbij rekening wordt gehouden met de overlap van de symptomen van pneumonie met die van een exacerbatie van COPD.

Tot slot beoordeelde het PRAC het dosis-responseffect van ICS's of de invloed van LABA en andere gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen op het risico van pneumonie bij COPD-patiënten. Er zijn enige aanwijzingen die duiden op een hoger risico van pneumonie bij een oplopende steroïddosis. Het wordt mechanistisch plausibel geacht dat een hogere corticosteroïddosis tot een sterkere immunosuppressie in de long zou kunnen leiden en tot een hoger risico van pneumonie, maar dit is niet in alle studies afdoend aangetoond. Geoordeeld werd dat dit tot uiting dient te komen in de productinformatie. Door een gebrek aan gegevens over de potentiële effecten van andere klassen geneesmiddelen die voor COPD worden voorgeschreven, konden er geen conclusies worden getrokken over de invloed van andere gelijktijdig gebruikte middelen op het risico van pneumonie bij COPD.

Het PRAC concludeerde dat de baten/risicoverhouding van ICS-bevattende middelen gunstig blijft, mits de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden opgenomen.

### **Redenen voor de aanbeveling van het PRAC**

- het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, voortvloeiend uit gegevens over geneesmiddelenbewaking, in overweging genomen voor geneesmiddelen met inhalaticorticosteroiden (ICS's) die geïndiceerd zijn bij de behandeling van chronische obstructieve longziekte (COPD);
- het PRAC beoordeelde de gegevens die zijn ingediend door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen in relatie tot het verhoogde risico van pneumonie bij patiënten met COPD in samenhang met ICS-bevattende geneesmiddelen;

- het PRAC concludeerde dat het overgelegde bewijs een oorzakelijk verband ondersteunt tussen het gebruik van ICS-bevattende middelen en een verhoogd risico van pneumonie bij COPD-patiënten;
- het PRAC concludeerde ook dat er geen afdoend klinisch bewijs is voor verschillen in de omvang van het risico tussen ICS-bevattende middelen binnen de klasse;
- het PRAC oordeelde dat er aanwijzingen zijn voor een hoger risico van pneumonie met een oplopende steroiddosis, hoewel dit niet afdoend binnen alle studies is aangetoond;
- het PRAC was van mening dat het verhoogde risico van pneumonie moet worden opgenomen in de productinformatie van alle ICS-bevattende middelen die geïndiceerd zijn bij de behandeling van COPD, met een waarschuwing voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten om alert te blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie bij patiënten met COPD, waarbij rekening wordt gehouden met de overlap van de symptomen van pneumonie met die van een exacerbatie van COPD.

Gezien het bovenstaande concludeerde het Comité dat de baten/risicoverhouding van ICS-bevattende geneesmiddelen gunstig blijft bij de behandeling van COPD-patiënten, mits de overeengekomen veranderingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het Comité heeft derhalve de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen voor ICS-bevattende geneesmiddelen geïndiceerd bij de behandeling van COPD aanbevolen.

#### **Het advies van het CHMP**

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.