

**Priloga IV**  
**Znanstveni zaključki**

## Znanstveni zaključki

Za kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB) je značilna trajna, običajno napredujoča zapora dihalnih poti, povezana s povečanim vnetnim odzivom v dihalnih poteh in pljučih. K celokupni resnosti pri posameznem bolniku prispevajo izbruhi in sočasne bolezni [Svetovna pobuda za kronično obstruktivno pljučno bolezen (GOLD), 2015]. Simptomi KOPB vključujejo dispnejo, kronični kašelj in kronično nastajanje izmečka. Pogoste so epizode akutnega poslabšanja teh simptomov (izbruhi).

Inhalacijski kortikosteroidi (IKS) se pogosto uporabljajo pri zdravljenju KOPB v monoterapiji ali v kombinaciji z dolgodelujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub> (DDBA). Velja, da je terapevtski učinek inhalacijskih kortikosteroidov posledica zavrtja vnetja dihalnih poti, vendar so učinki IKS na dihalne poti pri KOPB kompleksni, mehanizem delovanja pa ni popolnoma jasen (Finney idr., 2014, Jen idr., 2012). Vendar so IKS pomembna terapevtska možnost za določene skupine bolnikov, kakor navajajo nekatere smernice za zdravljenje (poročilo GOLD, 2015).

Zdravila, ki vsebujejo IKS, odobrena v EU za zdravljenje KOPB, vključujejo zdravilne učinkovine beklometazon, flutikazon propionat, flutikazon furoat, budesonid in flunizolid. Izdaja vseh teh zdravil je „le na recept“. Ocene na podlagi predloženih podatkov kažejo, da je bilo razredu IKS izpostavljenih desetine milijonov bolnikov.

Signal povečanega tveganja za pljučnico pri bolnikih s KOPB pri zdravilih, ki vsebujejo IKS, je bil prvič ugotovljen v študiji TORCH (Calverley idr., 2007), veliki klinični študiji triletnega zdravljenja, v kateri so primerjali kombinacijo flutikazon propionat/salmeterol z njenimi sestavnimi deli in placebom pri bolnikih s KOPB. Od takrat so pregledali tudi druga zdravila, ki vsebujejo IKS, in zaključili, da je treba pregledati vse podatke o tveganju za pljučnico pri teh zdravilih v populaciji s KOPB, tako da bi lahko nadalje opredelili tveganje za pljučnico v tej populaciji bolnikov. Zato je Evropska komisija 27. aprila 2015 na podlagi farmakovigilancijskih podatkov sprožila napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor PRAC zaprosila, naj oceni vpliv navedenih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo IKS, indiciranih za zdravljenje KOPB, ter izda priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti.

Odbor PRAC je 17. marca 2016 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnavala skupina CMDh.

### Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Od objave rezultatov študije TORCH leta 2007 je bilo opravljenih več velikih metaanaliz združenih podatkov. Čeprav je mogoče študijam, vključenim v metaanalize, očitati več stvari, vključno s težavami z natančno identifikacijo pljučnice (zlasti študijam, opravljenim pred študijo TORCH), z variacijami v populacijah udeležencev in primerjalnih zdravilih, z diferencialnimi odstotki umika ter s preskušanci, ki niso imela specifične moči za zaznavanje pljučnice, so v metaanalizah opazili skladno povezavo med uporabo IKS in povečanim tveganjem za pljučnico pri bolnikih s KOPB. Skupno so bili dokazi iz opazovalnih študij skladni z izsledki randomiziranih kliničnih preskušanj (RKP), zato je obveljalo, da dokazi še naprej podpirajo zaključek, da zdravljenje z IKS povečuje tveganje za pljučnico pri bolnikih s KOPB.

V nobenem kliničnem preskušanju niso z neposredno primerjavo proučevali tveganja za pljučnico pri IKS; na voljo so samo posredne primerjave iz metaanaliz/sistematičnih pregledov ali opazovalnih študij, v glavnem med budesonidom in flutikazonom. Tudi rezultati iz starejših metaanaliz in opazovalnih študij niso bili enotni, nekateri so kazali na povečano tveganje za pljučnico s flutikazonom v primerjavi z budesonidom, pri drugih pa razlike ni bilo. Zaradi variabilnosti kliničnih podatkov in več

negotovosti, povezanimi s študijskimi metodologijami, ni nespornih kliničnih dokazov za razlike znotraj razreda glede velikosti tveganja med inhalacijskimi kortikosteroidnimi zdravili.

Odbor PRAC je zato zaključil, da je treba v informacije o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo IKS, dodati pljučnico (pri bolnikih s KOPB) kot pogost neželeni učinek in da pri zdravilih z obstoječim načrtom za obvladovanje tveganj „povečano tveganje za pljučnico pri bolnikih s KOPB“ velja za pomembno ugotovljeno tveganje.

Potrdili so, da je treba vsako tveganje za pljučnico pri IKS obravnavati v kontekstu, saj je pljučnica pri določenih dejavnikih nagnjenosti, zaradi katerih so nekateri bolnikih s KOPB bolj dovzetni za to tveganje kot drugi, pri KOPB intrinzična sočasna bolezen. Ugotovili so tudi, da so pri diferencialni diagnostiki pljučnice oziroma izbruha KOPB težave. Odbor PRAC je presodil, da je treba za zmanjšanje tveganja za pljučnico v informacije o zdravilu za zdravstvene delavce in bolnike dodati opozorilo, naj bodo pozorni na morebiten pojav pljučnice pri bolnikih s KOPB in naj pri tem upoštevajo prekrivanje simptomov pljučnice s simptomi izbruha KOPB.

Odbor PRAC je tudi proučil povezavo med odmerkom IKS in odzivom oziroma vpliv DDBA in drugih sočasnih zdravil na tveganje za pljučnico pri bolnikih s KOPB. Nekateri dokazi kažejo, da je tveganje za pljučnico pri večjem odmerku steroida večje. Velja, da je mehanično verjetno, da večji odmerek kortikosteroida lahko povzroči večjo stopnjo imunosupresije v pljučih ter vodi do večjega tveganja za pljučnico, vendar to ni bilo nesporno dokazano v vseh študijah. Menili so, da mora biti to izraženo v informacijah o zdravilu. Zaradi maloštevilnih podatkov o morebitnih učinkih drugih razredov zdravil, ki se predpisujejo za KOPB, ni mogoče izpeljati zaključkov o vplivu sočasnih zdravil na tveganje za pljučnico pri bolnikih s KOPB.

Odbor PRAC je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo IKS, še naprej ugodno, pod pogojem, da se informacije o zdravilu in načrt za obvladovanje tveganj spremenijo, kot je predlagano.

### **Podlaga za priporočilo odbora PRAC**

- Odbor PRAC je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ki je bila na podlagi farmakovigilancijskih podatkov sprožena za zdravila, ki vsebujejo inhalacijske kortikosteroide (IKS), indicirane za zdravljenje kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB);
- odbor PRAC je pregledal podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, povezane s povečanim tveganjem za pljučnico pri bolnikih s KOPB v povezavi z zdravili, ki vsebujejo IKS;
- odbor PRAC je zaključil, da dokazi podpirajo vzročno povezavo med uporabo zdravil, ki vsebujejo IKS, in povečanim tveganjem za pljučnico pri bolnikih s KOPB;
- zaključil je tudi, da znotraj razreda zdravil, ki vsebujejo IKS, ni nespornih kliničnih dokazov za razlike v velikosti tveganja;
- menil je, da obstaja nekaj dokazov o povečanem tveganju za pljučnico s povečevanjem odmerka steroida, čeprav tega niso nesporno dokazali v vseh študijah;
- stališče odbora PRAC je bilo, da je treba v informacije o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo IKS, indicirana za zdravljenje KOPB, vključiti povečano tveganje za pljučnico ter dodati opozorilo za zdravstvene delavce in bolnike, naj bodo pozorni na morebiten pojav pljučnice pri bolnikih s KOPB in naj pri tem upoštevajo prekrivanje simptomov pljučnice s simptomi izbruha KOPB.

Glede na zgoraj navedeno je odbor menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo IKS, še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

Odbor je zato priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo IKS, indiciranih za zdravljenje KOPB.

### **Mnenje CHMP**

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo.