

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Suite à l'évaluation d'un rapport périodique de sécurité en procédure de répartition des tâches portant sur des médicaments contenant de l'ambroxol qui a débuté en janvier 2012 et des soumissions de données de suivi ainsi que des activités de détection de signaux, l'autorité compétente nationale belge (AFMPS) a identifié une augmentation des cas signalés de réactions d'hypersensibilité sur la période 2012-2014 et des rapports de réactions indésirables cutanées graves (SCAR, *Severe Cutaneous Adverse Reactions*), et une évaluation du rapport bénéfice/risque chez l'enfant âgé de moins de 6 ans a conclu que même si rien n'indique un profil de sécurité différent, les données disponibles à l'appui de l'efficacité étaient insuffisantes dans le traitement des troubles de la sécrétion bronchique dans ce groupe d'âge, ce qui a abouti à un rapport bénéfice/risque négatif. Étant donné que l'ambroxol est un métabolite de la bromhexine et que les réactions d'hypersensibilité ne dépendent pas de la dose de la substance allergisante absorbée, l'AFMPS a estimé que tout risque avéré avec l'ambroxol pouvait également se retrouver dans les médicaments contenant de la bromhexine en ce qui concerne ces réactions.

Compte tenu des informations ci-dessus, le 4 avril 2014, l'AFMPS a informé l'Agence européenne des médicaments de sa décision de notifier une procédure de saisine afin de demander la recommandation du PRAC en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, portant sur les questions du rapport bénéfice/risque de ces produits dans ces indications approuvées et si les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de l'ambroxol et de la bromhexine devraient être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

Le 25 février 2015, après examen de la recommandation du PRAC en date du 9 janvier 2015, le CMDh a conclu à la majorité que les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments concernés doivent être modifiées. La position du CMDh a été communiquée à la Commission européenne. Au cours du processus décisionnel, lors d'une réunion du Comité permanent des médicaments à usage humain, certains États membres ont soulevé de nouvelles questions d'ordre technique qui n'avaient, selon eux, pas fait l'objet d'un examen suffisamment approfondi dans la recommandation du PRAC et la position du CMDh. À la lumière de ces éléments, la recommandation du PRAC et la position du CMDh ont été renvoyées à l'Agence pour examen complémentaire.

Les médicaments contenant de l'ambroxol ou de la bromhexine ont été enregistrés pour la première fois dans un État membre de l'Union européenne (UE) respectivement en 1978 et en 1963, et sont à présent autorisés dans tous les États membres de l'UE (ainsi qu'en Norvège et en Islande), à l'exception du Royaume-Uni. Les indications autorisées de l'ambroxol, incluses dans la fiche de données principale de la société (CCDS, Company Core Data Sheet) du médicament d'origine, sont le traitement des troubles de la sécrétion bronchique, la prophylaxie et le traitement du syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né (SDRN), la prophylaxie et le traitement des complications postopératoires bronchopulmonaires et le soulagement de la douleur dans les maux de gorge aigus. Les indications autorisées de la bromhexine, incluses dans la CCDS du médicament d'origine, sont les troubles de la sécrétion bronchique, les modifications de la sécrétion ou de l'élimination du mucus (sinusite aiguë ou chronique) et le syndrome de Sjögren. Les indications ne sont pas toutes autorisées par l'ensemble des États membres de l'UE. En outre, l'ambroxol et la bromhexine ont été approuvés dans certains États membres de l'UE pour des indications d'affections respiratoires dans des associations à dose fixe avec divers principes actifs. Ces produits sont contre-indiqués dans différents sous-ensembles de la population pédiatrique dans les États membres de l'UE. L'ambroxol et la bromhexine sont commercialisés dans différentes formulations pour administration orale, nasale, oromuqueuse, intraveineuse ou rectale sous divers noms de fantaisie. Les médicaments contenant de l'ambroxol ou de la bromhexine ont le statut de médicaments délivrés sur ou sans ordonnance.

1 – Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Questions relatives à la sécurité

Réactions indésirables cutanées graves (SCAR)

Les données relatives à la sécurité soumises par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, issues d'Eudravigilance et de la littérature, constituent au total environ 300 rapports de cas présumés de SCAR, dont beaucoup ont des facteurs confusionnels potentiels. Quatre cas de SCAR tirés d'Eudravigilance et 3 autres de la littérature ont été jugés associés à l'ambroxol. Le PRAC a estimé raisonnablement possible que l'ambroxol ou la bromhexine soient associés à des réactions d'hypersensibilité retardée graves associées à des SCAR. Les réactions d'hypersensibilité étant indépendantes de la dose et de la formulation, le risque potentiel de développer des réactions d'hypersensibilité incluant des SCAR est inhérent à tous les produits contenant de l'ambroxol ou de la bromhexine. Le PRAC a constaté que l'exposition estimée au niveau mondial des produits d'origine seuls dépasse les 50 millions d'années-patients et, dans l'UE sur la dernière décennie, avoisine les 6,8 millions d'années-patients. Le PRAC a considéré que les preuves du risque de réactions cutanées graves associées à l'ambroxol ou à la bromhexine sont faibles.

Beaucoup de patients présentant des SCAR reçoivent divers agents mucolytiques ou sécrétolytiques pendant la période concernée avant que leur événement indésirable ne se manifeste. Le plus souvent, ces patients reçoivent un grand nombre de médicaments en même temps et l'évaluation de la causalité est difficile. Comme les SCAR débutent parfois par des symptômes semblables à ceux de la grippe, certains patients pourraient par ailleurs commencer à prendre de l'ambroxol ou de la bromhexine pour atténuer ces symptômes alors que les réactions cutanées typiques apparaissent plus tard et l'ambroxol ou la bromhexine pourrait être considéré comme un médicament suspect. Il est à noter qu'il est peu probable que les médicaments démarrés moins de 4 jours ou plus de 8 semaines avant l'apparition de la réaction soient responsables. Beaucoup de réactions médicamenteuses ne peuvent pas être distinguées des éruptions provoquées par un processus naturel ou une infection, et de ce fait, l'erreur de diagnostic est fréquente. Toutefois, l'identification rapide des réactions graves et l'arrêt précoce du traitement par l'agent responsable sont les éléments les plus importants pour diminuer le plus possible la morbidité et la mortalité.

Réactions d'hypersensibilité

L'analyse des données relatives à la sécurité soumises par le titulaire d'autorisations de mise sur le marché, issues d'Eudravigilance et de la littérature, démontre que les formulations à base d'ambroxol ou de bromhexine dans leurs différentes indications ont été associées à des rapports de réactions d'hypersensibilité immédiate graves. En outre, les formulations à base d'ambroxol indiquées dans le traitement des troubles de la sécrétion bronchique et dans la prophylaxie ou le traitement du syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né et des complications postopératoires bronchopulmonaires ont été associées à des réactions d'hypersensibilité retardée sans lésions cutanées graves. Cependant, ces effets indésirables sont déjà inclus dans les informations sur le produit de la plupart des médicaments contenant de l'ambroxol ou de la bromhexine, et l'analyse des événements indésirables les plus fréquemment rapportés sélectionnés par la question MedDRA normalisée (SMQ, *Standardised MedDRA Query*) «Hypersensibilité» (recherche large) n'a pas permis de mettre au jour de nouveaux problèmes de sécurité. Sur la base de ces données, on estime que la sensibilité de tous les groupes d'âge (enfants, adultes et personnes âgées) aux effets indésirables potentiels de l'ambroxol ou de la bromhexine liés à l'hypersensibilité est probablement similaire.

Une augmentation de la fréquence de notification des réactions anaphylactiques a été observée sur la période 2012-2014 en relation avec l'ambroxol. Cependant, si l'on examine la date des rapports, 40 rapports, sur les 119 cas rapportés au total pour le produit d'origine depuis la première autorisation

de mise sur le marché, semblent avoir été envoyés en deux lots par l'autorité sanitaire chinoise au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du produit d'origine de ces produits. Cette augmentation de la notification survient juste après l'application d'une nouvelle réglementation en matière de pharmacovigilance en Chine qui pourrait avoir influencé le signalement des réactions indésirables et ne traduit pas un nouveau problème de sécurité.

Questions relatives à l'efficacité

Les études cliniques réalisées au cours du développement de produits contenant de la bromhexine et de l'ambroxol entre les années 1950 et 1980 étaient beaucoup moins normalisées que ce qui serait nécessaire aujourd'hui, et ne satisfieraient pas pleinement aux exigences actuelles en matière de critères de jugement validés, de confirmation statistique ou de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). Elles constituent la majorité des preuves disponibles, particulièrement en ce qui concerne les premières indications autorisées (par exemple, l'indication sécrétolytique). En outre, toutes les études menées plus récemment ayant été soumises par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché ont aussi été prises en considération par le PRAC. On observe souvent un fort effet placebo dans les études portant sur les affections respiratoires, en particulier sur les affections spontanément résolutive, non graves. En outre, la définition des critères de jugement cliniques pertinents et la mesure des symptômes dans ces affections posent des difficultés (Rubin, 2007). Le PRAC a pris en compte tous ces éléments dans son examen des données disponibles sur l'efficacité des produits contenant de l'ambroxol ou de la bromhexine. Il est admis que la plupart des indications sont appuyées par des études anciennes présentant des limites et des lacunes. Certains essais n'ont pas réussi à mettre en évidence de différence significative entre l'ambroxol ou la bromhexine et le placebo, et d'autres ont mis en évidence une différence significative uniquement pour certains des critères de jugement étudiés. Néanmoins, des résultats modestes mais positifs ont été rapportés pour l'ambroxol et la bromhexine. Il est admis que les preuves cliniques obtenues à partir des études chez l'enfant sont faibles en raison de leur hétérogénéité et du nombre plus faible d'enfants enrôlés. Il est aussi reconnu que les limites et incertitudes liées aux données entravent la possibilité de tirer des conclusions consistantes sur l'efficacité. Les études menées après l'autorisation de mise sur le marché initiale n'apportent donc pas de nouvelles données scientifiques significatives concernant l'efficacité des produits.

Évaluation du rapport bénéfice/risque

Après avoir examiné les données à l'appui des problèmes de sécurité, le PRAC a estimé que les produits contenant de l'ambroxol et de la bromhexine sont associés à des rapports de cas d'hypersensibilité immédiate et retardée incluant les réactions d'hypersensibilité, les réactions anaphylactiques dont le choc anaphylactique, l'angioœdème, le prurit, l'éruption cutanée et l'urticaire. Le PRAC a toutefois relevé que l'augmentation observée des cas notifiés de réactions anaphylactiques pour les produits contenant de l'ambroxol était probablement un artefact résultant de l'application d'une nouvelle réglementation en matière de pharmacovigilance en Chine et ne constituait pas un nouveau problème de sécurité. En ce qui concerne les réactions d'hypersensibilité retardée associées aux SCAR, quelques cas ont été jugés certainement liés à l'ambroxol. Sur la base de l'évaluation des rapports de cas individuels, compte tenu de la nature de ces événements, le PRAC a estimé raisonnablement possible que tous les produits contenant de l'ambroxol ou de la bromhexine soient associés à un risque accru de SCAR, y compris les produits d'association. Cependant, le taux de notification global est très faible si l'on considère l'exposition estimée, et beaucoup de facteurs confusionnels sont présents dans ces cas; les preuves étayant ce risque sont donc faibles.

Le PRAC a estimé que le risque potentiel de SCAR peut être convenablement traité par les modifications proposées des informations sur le produit, afin d'informer les soignants et les patients de l'existence de ce risque et de permettre l'identification précoce des signes de SCAR et l'arrêt immédiat

du traitement s'ils devaient apparaître. En outre, le PRAC a recommandé l'harmonisation des termes relatifs aux réactions d'hypersensibilité dans les informations sur le produit. Qui plus est, les cas de SCAR devront être analysés en détail dans les futurs PSUR. Par conséquent, le cycle des PSUR doit être raccourci à un cycle trisannuel afin de pouvoir réexaminer ces analyses régulièrement.

Concernant l'efficacité des produits contenant de l'ambroxol ou de la bromhexine, le PRAC a conclu que malgré les résultats positifs modestes rapportés, les données probantes démontrant l'efficacité de l'ambroxol et de la bromhexine souffraient d'un certain nombre de lacunes et de faiblesses. Cette constatation n'est pas étonnante eu égard aux difficultés méthodologiques inhérentes à ce domaine thérapeutique et aux normes et exigences en matière de preuve au moment où ces produits ont été développés pour la première fois.

Compte tenu de ces limites, ainsi que des faibles preuves apportées sur un problème de sécurité émanant des données collectées dans le cadre d'activités de pharmacovigilance, le PRAC n'a pas pu conclure à partir des éléments probants disponibles que les risques étaient supérieurs aux bénéfices dans les différentes indications. Le PRAC a également pris en considération les données disponibles dans la population pédiatrique. Le niveau de preuve n'a pas permis une stratification supplémentaire selon le groupe d'âge. Par conséquent, le PRAC a conclu que les preuves disponibles ne justifiaient pas l'introduction de restrictions supplémentaires relatives à l'âge dans les informations sur le produit.

En outre, le PRAC a discuté de la nécessité de mener des études après autorisation et a conclu que de telles études avaient peu de chances de générer de nouvelles informations consistantes menant à des conclusions claires. Toutefois, le cycle des PSUR doit être raccourci afin de continuer à régulièrement réexaminer les nouvelles données concernant le rapport bénéfice/risque des produits.

Le PRAC a pris bonne note de l'avis du comité pédiatrique (PDCO) selon lequel l'utilisation de l'ambroxol et de la bromhexine varie beaucoup en pratique clinique pédiatrique au sein de l'UE. Se fondant sur son expérience clinique, le PDCO était d'avis que l'utilisation de ces produits dans cette indication chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'est aucunement nécessaire. Le PDCO estimait également que ces produits ne sont plus l'option thérapeutique préférée en cas de syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né.

Compte tenu de tout ce qui précède, le PRAC a conclu que les données examinées appuyaient la modification des informations sur le produit pour refléter le risque de réactions indésirables cutanées graves, et que des restrictions supplémentaires relatives à l'âge pour refléter les préoccupations sur le rapport bénéfice/risque des produits contenant de l'ambroxol ou de la bromhexine ne sont pas justifiées sur la base des données disponibles.

Conclusion générale et motifs de la recommandation révisée du PRAC

Considérant ce qui suit:

- le PRAC a pris en considération la procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE résultant de données collectées dans le cadre d'activités de pharmacovigilance pour les médicaments contenant de l'ambroxol et de la bromhexine,
- le PRAC a examiné la totalité des données soumises à l'appui de la sécurité et de l'efficacité des produits contenant de l'ambroxol et de la bromhexine, y compris les soumissions des titulaires d'autorisations de mise sur le marché et les contributions d'experts,
- le PRAC a considéré qu'il existe une possibilité raisonnable d'un risque de réactions indésirables cutanées graves (SCAR) associées à l'ambroxol ou à la bromhexine,

- le PRAC a estimé que l'ambroxol et la bromhexine sont associés à un risque accru de réactions d'hypersensibilité,
- le PRAC a estimé que le risque de SCAR doit être traité en l'incluant dans les informations sur le produit accompagné d'une mise en garde pour que les patients et les soignants reconnaissent les prodromes des SCAR et arrêtent le traitement en cours immédiatement en cas d'apparition de ces signes,
- le PRAC a considéré que les données disponibles étaient insuffisantes pour justifier de nouvelles restrictions relatives à l'âge.

Par conséquent, le PRAC a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de l'ambroxol et de la bromhexine mentionnés à l'annexe I et pour lesquelles les modifications des rubriques concernées des résumés des caractéristiques du produit et des notices sont exposées à l'annexe III des recommandations révisées du PRAC.

Dès lors, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'ambroxol ou de la bromhexine reste favorable, sous réserve des modifications détaillées ci-dessus apportées aux informations sur le produit.

2 – Position révisée du CMDh

Le PRAC a examiné la totalité des données soumises à l'appui de la sécurité et de l'efficacité des médicaments afin d'évaluer l'impact potentiel des nouveaux problèmes de sécurité identifiés sur le rapport bénéfice/risque établi des médicaments autorisés. Après examen de la recommandation révisée du PRAC, le CMDh est d'accord avec les conclusions scientifiques générales du PRAC et a estimé que les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de l'ambroxol ou de la bromhexine doivent être modifiées. Le CMDh a pris en considération la recommandation du PRAC selon laquelle les preuves disponibles ne justifiaient pas la modification du rapport bénéfice/risque établi, sous réserve de l'amendement recommandé des sections 4.4 et 4.8 des informations sur le produit, qui est précisé dans l'annexe III. Seuls ces amendements, adoptés et inclus dans la position du CMDh, ont force contraignante et doivent être mis en œuvre par les États membres.