

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Naar aanleiding van de beoordeling van een in januari 2012 gestarte werkverdeling voor het PSUR (periodic safety update report, periodiek veiligheidsverslag) van ambroxol-bevattende geneesmiddelen en van vervolginstanties alsmede signaaldetectieactiviteiten, heeft de Belgische nationale bevoegde instantie (FAGG) een toename van het aantal meldingen van overgevoelighedsreacties in de jaren 2012-2014 en meldingen van ernstige cutane bijwerkingen (serious cutaneous adverse reactions of SCAR's) vastgesteld, en uit een beoordeling van de baten-risicoverhouding bij kinderen jonger dan zes jaar werd geconcludeerd dat, hoewel er geen aanwijzingen voor een ander veiligheidsprofiel waren, er onvoldoende bewijs voor werkzaamheid bij secretolytische therapie in deze leeftijdsgroep beschikbaar was, met als gevolg een negatieve baten-risicoverhouding. Aangezien ambroxol een metaboliet van broomhexine is en overgevoelighedsreacties niet afhankelijk zijn van de dosis van het geabsorbeerde allergeen, was het FAGG van oordeel dat elk bevestigd risico van ambroxol ook bij broomhexine-bevattende geneesmiddelen aanwezig kan zijn met betrekking tot deze reacties.

In het licht van het bovenstaande stelde het FAGG het Europees Geneesmiddelenbureau op 4 april 2014 op de hoogte van zijn besluit een verwijzingsprocedure aan te kondigen teneinde het PRAC uit hoofde van artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG te verzoeken om een aanbeveling over de vraag of de baten-risicoverhouding van deze middelen nog steeds positief is in de goedgekeurde indicaties en of de vergunningen voor het in de handel brengen van ambroxol- en broomhexine-bevattende geneesmiddelen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Op 25 februari 2015 kwam de CMD(h) na bestudering van de aanbeveling van het PRAC van 9 januari 2015 met meerderheid van stemmen tot het standpunt dat de vergunningen voor het in de handel brengen van de betreffende geneesmiddelen gewijzigd dienen te worden. Het standpunt van de CMD(h) werd toegezonden aan de Europese Commissie. Tijdens het besluitvormingsproces stelden enkele lidstaten op een bijeenkomst van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik nieuwe kwesties van technische aard aan de orde die zij niet afdoende behandeld achtten in de aanbeveling van het PRAC en het standpunt van de CMD(h). In het licht hiervan werden de aanbeveling van het PRAC en het standpunt van de CMD(h) terugverwezen naar het Geneesmiddelenbureau voor verdere behandeling.

Ambroxol- en broomhexine-bevattende geneesmiddelen zijn voor het eerst in respectievelijk 1978 en 1963 in een lidstaat van de Europese Unie (EU) geregistreerd en zijn momenteel geregistreerd in alle EU-lidstaten (en ook in Noorwegen en IJsland), behalve in het Verenigd Koninkrijk. De goedgekeurde indicaties van ambroxol, zoals vermeld in de *company core data sheet* van het oorspronkelijke geneesmiddel, zijn secretolytische therapie, profylaxe en behandeling van 'respiratory-distress syndrome' bij zuigelingen (IRDS), profylaxe en behandeling van postoperatieve bronchopulmonale complicaties (PPC's) en pijnverlichting bij acute keelpijn. De goedgekeurde indicaties van broomhexine, zoals vermeld in de *company core data sheet* van het oorspronkelijke geneesmiddel, zijn secretolytische therapie, verandering in de productie of eliminatie van slijm (acute en chronische sinusitis) en Sjögren-syndroom. Niet alle indicaties zijn goedgekeurd in alle EU-lidstaten. Daarnaast zijn ambroxol en broomhexine in sommige EU-lidstaten goedgekeurd in indicaties voor luchtwegaandoeningen in vastedosiscombinaties met verscheidene werkzame stoffen. Deze producten zijn gecontra-indiceerd in verschillende subgroepen van pediatrische patiënten in de EU-lidstaten. Ambroxol en broomhexine worden in verschillende formuleringen voor orale, nasale, oromucosale, intraveneuze of rectale toediening onder diverse fantasienamen in de handel gebracht. Ambroxol- en broomhexine-bevattende geneesmiddelen zijn verkrijgbaar als niet-receptplichtige en receptplichtige geneesmiddelen.

1 – Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Kwesties op het gebied van veiligheid

SCAR's

De door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen ingediende veiligheidsinformatie, afkomstig van EudraVigilance en uit de literatuur, omvat in totaal een 300-tal gerapporteerde gevallen van vermoedelijke SCAR's, waarvan een groot aantal mogelijke versturende variabelen heeft. Vier gevallen van SCAR's die werden opgevraagd uit EudraVigilance en drie andere uit de literatuur zijn als verband houdend met ambroxol beoordeeld. Het PRAC was van oordeel dat er een redelijke kans bestond dat ambroxol en broomhexine gepaard gaan met ernstige vertraagde overgevoeligheidsreacties met daarbij SCAR's. Aangezien overgevoeligheidsreacties onafhankelijk van dosis en formulering zijn, is het mogelijke risico op het ontwikkelen van overgevoeligheidsreacties waaronder SCAR's inherent aan alle ambroxol- en broomhexine-bevattende producten. Het PRAC merkte op dat de wereldwijde geschatte blootstelling van de producten van het oorspronkelijke geneesmiddel alleen meer dan 50 miljoen patiëntjaren is, en in de EU in de afgelopen tien jaar ongeveer 6,8 miljoen patiëntjaren. Het PRAC was van oordeel dat het bewijs voor risico op SCAR's bij gebruik van ambroxol en broomhexine zwak is.

Veel patiënten met SCAR's gebruiken diverse mucolytische of secretolytische middelen in de relevante periode voordat de bijwerking bij hen ontstaat. In de meeste gevallen gebruiken deze patiënten gelijktijdig een aantal geneesmiddelen en is moeilijk te beoordelen of er sprake is van causaliteit. Aangezien SCAR's soms beginnen met griepachtige symptomen, kan het zijn dat sommige patiënten ook ambroxol of broomhexine gaan gebruiken ter verlichting van deze symptomen, terwijl de typische huidreacties later ontstaan en ambroxol of broomhexine kan worden gezien als verdacht geneesmiddel. Opgemerkt dient te worden dat geneesmiddelen waarmee minder dan vier dagen of meer dan acht weken voordat de reactie ontstond is gestart waarschijnlijk niet verantwoordelijk zijn. Veel geneesmiddelreacties kunnen niet worden onderscheiden van natuurlijk voorkomende of infectiegeïnduceerde erupties, waardoor vaak verkeerde diagnoses worden gesteld. Snelle herkenning van ernstige reacties en vroegtijdige staking van de ziekteverwekker zijn echter het belangrijkste om ziekte en sterfte tot een minimum te beperken.

Overgevoeligheidsreacties

Analyse van de veiligheidsinformatie ingediend door de houder van de handelsvergunning, afkomstig uit EudraVigilance en uit de literatuur, toont aan dat ambroxol- en broomhexineformuleringen in de verschillende indicaties ervan in verband zijn gebracht met meldingen van ernstige onmiddellijke overgevoeligheidsreacties. Bovendien zijn ambroxolformuleringen die zijn geïndiceerd bij secretolytische therapie en profylaxe of behandeling van IRDS en PPC's, in verband gebracht met vertraagd optredende overgevoeligheidsreacties zonder ernstig huidletsel. Deze bijwerkingen staan echter al in de productinformatie van de meeste ambroxol- en broomhexine-bevattende producten en uit de analyse van de meest gemelde bijwerkingen, zoals geselecteerd door de SMQ Overgevoeligheid (breed), kwamen geen nieuwe veiligheidsproblemen naar voren. Op grond van deze gegevens wordt geoordeeld dat de gevoeligheid van alle leeftijdsgroepen (kinderen, volwassenen en ouderen) voor vermoedelijke overgevoeligheidsgerelateerde bijwerkingen van ambroxol of broomhexine waarschijnlijk vergelijkbaar is.

In de periode 2012-2014 werd een toename in de meldingsfrequentie van anafylactische reacties die verband hielden met ambroxol waargenomen. Kijkt men naar de datum van de meldingen, dan blijken 40 van de in totaal 119 meldingen voor het oorspronkelijke geneesmiddel sinds de eerste handelsvergunning, door de Chinese gezondheidsinstantie in twee zendingen te zijn toegezonden aan de houder van de handelsvergunning van het oorspronkelijke geneesmiddel van deze producten. Deze

toename in meldingen vloeit voort uit de tenuitvoerlegging van een nieuwe regelgeving inzake geneesmiddelenbewaking in China die van invloed kan zijn geweest op het melden van bijwerkingen en betekent geen nieuw veiligheidsprobleem.

Kwesties op het gebied van werkzaamheid

De klinische onderzoeken die tijdens de ontwikkeling van broomhexine- en ambroxol-bevattende producten tussen de jaren 1950 en 1980 zijn uitgevoerd, waren aanzienlijk minder gestandaardiseerd dan tegenwoordig zou moeten en zouden niet volledig voldoen aan de hedendaagse eisen met betrekking tot gevalideerde eindpunten, statistische bevestiging of goede klinische praktijk (GCP). Deze onderzoeken vormen het overgrote deel van het beschikbare bewijs, in het bijzonder in de indicaties die voor het eerst werden goedgekeurd (bijv. secretolytische indicatie). Daarnaast werden alle recenter uitgevoerde onderzoeken die door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen waren ingediend ook door het PRAC bestudeerd. In onderzoeken naar aandoeningen van de luchtwegen, met name bij niet-ernstige, zelf-beperkende aandoeningen, wordt vaak een groot placebo-effect gezien. Voorts zijn de definitie van de relevante klinische eindpunten en de meting van symptomen bij deze aandoeningen lastig (Rubin, 2007). Het PRAC nam al deze elementen in overweging bij zijn beoordeling van de beschikbare gegevens over de werkzaamheid van ambroxol- en broomhexine-bevattende producten. Er wordt erkend dat de meeste indicaties worden ondersteund door oude onderzoeken, die beperkingen en tekortkomingen hebben. Sommige onderzoeken lieten geen significant verschil tussen ambroxol of broomhexine en placebo zien en andere lieten alleen een significant verschil in sommige van de onderzochte eindpunten zien. Niettemin werden bescheiden maar positieve resultaten voor ambroxol en broomhexine gerapporteerd. Erkend wordt dat klinisch bewijs uit onderzoeken bij kinderen zwak is vanwege hun heterogeniteit en het kleinere aantal deelnemende kinderen. Tevens wordt erkend dat de aan de gegevensset verbonden beperkingen en onzekerheden een belemmering vormen om tot robuuste conclusies over de werkzaamheid te kunnen komen. Daarom leveren onderzoeken die na het verlenen van de eerste handelsvergunning zijn uitgevoerd geen nieuwe belangrijke wetenschappelijke gegevens over de werkzaamheid van de producten.

Baten-risicobeoordeling

Na bestudering van de gegevens ter ondersteuning van de veiligheidskwesties was het PRAC van mening dat ambroxol- en broomhexine-bevattende producten verband houden met gerapporteerde gevallen van onmiddellijke en vertraagde overgevoeligheid, waaronder overgevoeligheidsreacties, anafylactische reacties waaronder anafylactische shock, angio-oedeem, pruritus, uitslag en urticaria. Het PRAC merkte echter op dat de waargenomen toename in meldingen van anafylactische reacties voor ambroxol-bevattende producten waarschijnlijk een artefact was als gevolg van de tenuitvoerlegging van nieuwe regelgeving inzake geneesmiddelenbewaking in China en geen nieuw veiligheidsprobleem vormde. Met betrekking tot vertraagde overgevoeligheidsreacties die met SCAR's gepaard gaan, zijn enkele gevallen beoordeeld als zeker verband houdend met ambroxol. Op grond van de beoordeling van de afzonderlijke gerapporteerde gevallen was het PRAC gezien de aard van deze voorvallen van mening dat er een redelijke kans bestaat dat alle ambroxol- en broomhexine-bevattende producten, met inbegrip van combinatieproducten, een verhoogd risico op SCAR's meebrengen. Het totale aantal meldingen is echter zeer laag wanneer de geschatte blootstelling wordt beschouwd, en in deze gevallen spelen veel versturende variabelen een rol, zodat het bewijs ter ondersteuning van dit risico zwak is.

Het PRAC was van mening dat het mogelijke risico op SCAR's adequaat kan worden aangepakt door de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie om zorgverleners en patiënten op de hoogte te stellen van het risico, zodat verschijnselen van SCAR's vroegtijdig kunnen worden vastgesteld en de behandeling onmiddellijk kan worden gestaakt, mochten deze optreden. Daarnaast deed het PRAC de

aanbeveling tot harmonisatie van de voorwaarden met betrekking tot overgevoeligheidsreacties in de productinformatie. Bovendien dienen gevallen van SCAR uitgebreid te worden geanalyseerd in toekomstige PSUR's. De PSUR-cyclus dient daarom te worden verkort tot drie jaar om deze analyses periodiek te beoordelen.

Met betrekking tot de werkzaamheid van ambroxol- en broomhexine-bevattende producten concludeerde het PRAC dat, hoewel bescheiden positieve resultaten werden gerapporteerd, het bewijs voor de werkzaamheid van ambroxol en broomhexine te kampen had met een aantal beperkingen en tekortkomingen. Dit is niet onverwacht gezien de methodologische moeilijkheden die inherent zijn aan dit therapeutische vakgebied en de bewijsnormen en -eisen op het moment dat deze producten voor het eerst werden ontwikkeld.

Rekening houdend met deze beperkingen, en het zwakke bewijs voor een veiligheidskwestie uit de gegevens over geneesmiddelenbewaking, kon het PRAC uit het beschikbare bewijs niet concluderen dat de risico's groter waren dan de voordelen in de verschillende indicaties. Het PRAC bestudeerde ook de beschikbare gegevens bij pediatrische patiënten. Op basis van de hoeveelheid bewijs kon niet verder worden gestratificeerd naar leeftijdsgroep. Het PRAC concludeerde daarom dat het beschikbare bewijs de opname van verdere leeftijds specifieke beperkingen in de productinformatie niet onderbouwde.

Daarnaast besprak het PRAC de noodzaak tot uitvoering van onderzoeken na vergunningverlening en concludeerde het dat dergelijke onderzoeken waarschijnlijk geen nieuwe robuuste informatie, en dus ook geen duidelijkere conclusies, zouden opleveren. Er zou echter een kortere PSUR-cyclus moeten worden ingevoerd om gegevens die over de baten-risicoverhouding van de producten bekend worden op periodieke basis te blijven beoordelen.

Het PRAC nam nota van het advies van het pediatrische comité (PDCO) waarin staat dat het gebruik van ambroxol en broomhexine aanzienlijk varieert in de pediatrische klinische praktijk binnen de EU. Op grond van zijn klinische ervaring was het PDCO van mening dat er geen behoefte bestaat deze producten in deze indicatie te gebruiken bij kinderen jonger dan twee jaar. Het PDCO was ook van mening dat deze producten niet langer de voorkeursbehandeloptie bij IRDS zijn.

Rekening houdend met al het bovenstaande, concludeerde het PRAC dat de beoordeelde gegevens wijzigingen in de productinformatie over opname van het risico van ernstige cutane bijwerkingen ondersteunden en dat verdere leeftijdsbeperkingen in verband met de bedenkingen over de baten-risicoverhouding van ambroxol- en broomhexine-bevattende producten niet gerechtvaardigd zijn op grond van de beschikbare gegevens.

Algehele conclusie en redenen voor de herziene aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat

- het PRAC de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, voortvloeiend uit gegevens over geneesmiddelenbewaking, voor ambroxol- en broomhexine-bevattende geneesmiddelen in aanmerking heeft genomen;
- het PRAC het geheel van de ingediende gegevens ter ondersteuning van de veiligheid en werkzaamheid van ambroxol- en broomhexine-bevattende producten heeft beoordeeld, met inbegrip van indieningen van de houders van de handelsvergunningen en inbreng van deskundigen;
- het PRAC van oordeel was dat er een redelijke kans op een risico op SCAR's bestaat bij gebruik van ambroxol en broomhexine;

- het PRAC van oordeel was dat ambroxol en broomhexine gepaard gaan met een verhoogd risico op overgevoeligheidsreacties;
- het PRAC van mening was dat het risico op SCAR's dient te worden aangepakt door dit op te nemen in de productinformatie met daarbij een waarschuwing, zodat patiënten en zorgverleners de prodromen van SCAR's kunnen herkennen en de behandeling onmiddellijk kunnen staken indien dergelijke verschijnselen optreden;
- het PRAC van oordeel was dat de beschikbare gegevens onvoldoende waren om nieuwe leeftijdsbeperkingen te onderbouwen,

deed het PRAC daarom de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen voor alle ambroxol- en broomhexine-bevattende geneesmiddelen die in bijlage I worden genoemd en waarvoor de desbetreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter worden uiteengezet in bijlage III van de herziene aanbeveling van het PRAC.

Als gevolg hiervan concludeerde het CHMP dat de baten-risicoverhouding van ambroxol- en broomhexine-bevattende geneesmiddelen gunstig blijft, mits de overeengekomen veranderingen in de productinformatie worden aangebracht.

2 – Herzien standpunt van de CMD(h)

Alle ingediende beschikbare gegevens met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid van de geneesmiddelen werden door het PRAC bestudeerd ter beoordeling van de mogelijke invloed van de aan het licht gekomen nieuwe veiligheidsproblemen op de vastgestelde baten-risicoverhouding van de goedgekeurde geneesmiddelen. De CMD(h) stemt na bestudering van de herziene aanbeveling van het PRAC in met de algehele wetenschappelijke conclusies van het PRAC en kwam tot het standpunt dat de vergunningen voor het in de handel brengen van ambroxol- en broomhexine-bevattende geneesmiddelen dienen te worden gewijzigd. De CMD(h) bestudeerde de aanbeveling van het PRAC dat er op basis van het beschikbare bewijs niet voldoende redenen waren om een verandering van de vastgestelde baten-risicoverhouding aan te tonen, op voorwaarde dat de aanbevolen wijzigingen in rubrieken 4.4 en 4.8 van de productinformatie zoals uiteengezet in bijlage III worden ingevoerd. Alleen deze wijzigingen, die zijn goedgekeurd en opgenomen in het standpunt van de CMD(h), zijn juridisch bindend en moeten door de lidstaten worden ingevoerd.