

Aneks II

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

W następstwie rozpoczętej w styczniu 2012 r. oceny tworzonych w ramach procedury podziału pracy okresowego raportu o bezpieczeństwie dotyczącego produktów leczniczych zawierających ambroksol oraz kolejnych dokumentów, jak również działań związanych z wykrywaniem istotnych informacji, właściwy organ krajowy Belgii (AFMPS) zaobserwował zwiększenie liczby zgłoszeń dotyczących przypadków wystąpienia reakcji nadwrażliwości w latach 2012–2014 oraz zgłoszeń dotyczących ciężkich skórnych reakcji niepożądanych (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR). Ponadto ocena stosunku korzyści do ryzyka u dzieci poniżej 6. roku życia wykazała, że choć nie ma podstaw do stwierdzenia zmienionego profilu bezpieczeństwa, dostępne dowody są niewystarczające do potwierdzenia skuteczności tych produktów w leczeniu sekretolitycznym w tej grupie wiekowej, co prowadzi do niekorzystnego stosunku korzyści do ryzyka ich stosowania. Ponieważ ambroksol to metabolit bromoheksyny, a reakcje nadwrażliwości nie zależą od dawki wchłoniętej substancji alergennej, AFMPS uznał, że potwierdzone ryzyko wystąpienia tych reakcji w przypadku stosowania ambroksolu może również występować w przypadku produktów leczniczych zawierających bromoheksynę.

W związku z powyższym dnia 4 kwietnia 2014 r. AFMPS poinformował Europejską Agencję Leków o decyzji zgłoszenia procedury arbitrażowej na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w celu uzyskania zaleceń PRAC w kwestii, czy stosunek korzyści do ryzyka dla tych produktów stosowanych w zatwierdzonych wskazaniach do stosowania jest nadal korzystny i czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających ambroksol i bromoheksynę powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane bądź wycofane.

Dnia 25 lutego 2015 r. CMDh po rozpatrzeniu zaleceń PRAC z dnia 9 stycznia 2015 r. uzgodniła większością głosów, że należy zmienić pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla ocenianych produktów leczniczych. Opinia CMDh została przekazana Komisji Europejskiej. Podczas procesu decyzyjnego, na posiedzeniu Stałego Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi niektóre państwa członkowskie zgłosiły nowe kwestie natury technicznej, które ich zdaniem nie zostały w odpowiedni sposób rozstrzygnięte w zaleceniach PRAC i stanowisku CMDh. W świetle tego zalecenia PRAC i stanowisko CMDh zostały ponownie przekazane Agencji w celu ponownego rozpatrzenia.

Produkty lecznicze zawierające ambroksol lub bromoheksynę zostały po raz pierwszy zarejestrowane w państwie członkowskim Unii Europejskiej (UE), odpowiednio w 1978 i 1963 r. i są obecnie dopuszczone do obrotu we wszystkich państwach członkowskich UE (oraz w Norwegii i Islandii) z wyjątkiem Wielkiej Brytanii. Zatwierdzone wskazania do stosowania ambroksolu wymienione w arkuszu CCDS (ang. core company data sheet) produktu innowacyjnego to leczenie sekretolityczne, profilaktyka i leczenie zespołu zaburzeń oddychania noworodka (IRDS), profilaktyka i leczenie pooperacyjnych powikłań oskrzelowo-płucnych (ang. post-operative bronchopulmonary complications, PPC) oraz łagodzenie ostrego bólu gardła. Zatwierdzone wskazania do stosowania bromoheksyny wymienione w arkuszu CCDS produktu innowacyjnego to leczenie sekretolityczne, zmniejszenie produkcji lub eliminacja śluzu (ostre i przewlekłe zapalenie zatok) oraz zespół Sjögrena. Nie we wszystkich państwach członkowskich UE zatwierdzone są wszystkie wskazania do stosowania. Dodatkowo ambroksol i bromoheksyna zostały zatwierdzone w niektórych państwach członkowskich w leczeniu chorób dróg oddechowych jako składnik preparatów złożonych zawierających różne substancje czynne. Produkty te są przeciwwskazane do stosowania w państwach członkowskich w różnych podgrupach dzieci i młodzieży. Ambroksol i bromoheksyna są dopuszczone do obrotu pod różnymi nazwami handlowymi w kilku preparatach do stosowania doustnie, donosowo, w jamie ustnej, dożylnie lub doodbytniczo. Leki zawierające ambroksol lub bromoheksynę są wydawane bez recepty lub wyłącznie z przepisu lekarza.

1 – Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC

Kwestie bezpieczeństwa

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR)

Informacje dotyczące bezpieczeństwa przedłożone przez podmioty odpowiedzialne, pochodzące z systemu EudraVigilance oraz z piśmiennictwa składają się łącznie z ok. 300 przypadków podejrzanych ciężkich skórnych reakcji niepożądanych, przy czym w wielu z tych przypadków występują możliwe czynniki zakłócające. Cztery przypadki SCAR pochodzące z systemu EudraVigilance oraz 3 inne z piśmiennictwa zostały ocenione jako związane ze stosowaniem ambroksolu. PRAC uznał, że istnieje uzasadniona możliwość, iż preparaty zawierające ambroksol lub bromoheksynę są związane z ciężkimi opóźnionymi reakcjami nadwrażliwości mającymi związek z przypadkami SCAR. Reakcje nadwrażliwości nie zależą od dawki ani postaci leku i w związku z tym możliwe ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym SCAR, jest typowe dla wszystkich produktów zawierających ambroksol lub bromoheksynę. PRAC zauważył, że globalne, szacowane narażenie tylko na innowacyjny produkt leczniczy wynosi ponad 50 milionów pacjentolat, a w samej UE w ciągu ostatniej dekady — około 6,8 miliona pacjentolat. PRAC uznał, że dowody na ryzyko wystąpienia przypadków SCAR związanych ze stosowaniem ambroksolu i bromoheksyny są słabe.

Przed początkiem zdarzenia niepożądanego wielu pacjentów ze SCAR przyjmowało w danym okresie różne środki mukolityczne i sekretolityczne. Najczęściej pacjenci ci przyjmowali kilka leków jednocześnie, zatem ocena przyczynowości jest trudna. Biorąc pod uwagę fakt, że SCAR często powoduje występowanie objawów grypopodobnych, niektórzy pacjenci mogą również rozpocząć przyjmowanie ambroksolu lub bromoheksyny, aby je złagodzić, a typowe reakcje skórne, na podstawie których można uznać ambroksol lub bromoheksynę za podejrzany lek, pojawiają się później. Istnieje małe prawdopodobieństwo, że wspomniane leki są odpowiedzialne za reakcję, jeśli ich przyjmowanie rozpoczęło mniej niż 4 dni lub więcej niż 8 tygodni przed wystąpieniem pierwszych objawów. Wielu reakcji na lek nie można odróżnić od naturalnie występujących lub wywołanych zakażeniem wykwitów, w związku z czym często dochodzi do błędnego rozpoznania. Jednakże natychmiastowe rozpoznanie ciężkich reakcji oraz wczesne odstawienie środków, które je powodują, jest najważniejszym czynnikiem pozwalającym na zminimalizowanie zachorowalności i śmiertelności.

Reakcje nadwrażliwości

Analiza informacji dotyczących bezpieczeństwa z systemu EudraVigilance, przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny i pochodzących z piśmiennictwa wykazuje, że preparaty zawierające ambroksol lub bromoheksynę stosowane w różnych wskazaniach były związane ze zgłoszeniami ciężkich natychmiastowych reakcji nadwrażliwości. Dodatkowo preparaty zawierające ambroksol, wskazane w leczeniu sekretolitycznym oraz w profilaktyce lub leczeniu IRDS i PPC, były związane z opóźnionymi reakcjami nadwrażliwości bez ciężkich zmian skórnych. Jednakże te reakcje niepożądane zostały już wymienione w informacji o produkcie dla większości produktów zawierających ambroksol lub bromoheksynę, a analiza najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych, wybranych poprzez wyszukiwanie z użyciem standardowego zapytania słownika MedDRA (SMQ) „Nadwrażliwość” (zakres szeroki), nie wskazała żadnych nowych obaw w zakresie bezpieczeństwa. Na podstawie tych danych uznano, że wrażliwość wszystkich grup wiekowych (dzieci i młodzieży, osób dorosłych oraz osób starszych) na domniemane działania niepożądane związane z nadwrażliwością na ambroksol lub bromoheksynę jest podobna.

W latach 2012–2014 zaobserwowano zwiększenie częstości zgłoszeń dotyczących reakcji anafilaktycznych związanych ze stosowaniem ambroksolu. Jednakże patrząc na daty tych zgłoszeń, można zauważyć, że 40 z ogólnej liczby 119 zgłoszeń dotyczących innowacyjnego produktu leczniczego przekazanych od momentu wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu zostało wysłanych w dwóch

partiach przez chiński organ ds. ochrony zdrowia do podmiotu odpowiedzialnego innowacyjnego produktu leczniczego. Zwiększenie liczby zgłoszeń to skutek wdrożenia nowych przepisów o nadzorze nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Chinach, które mogło mieć wpływ na zgłaszanie reakcji niepożądanych i nie stanowi nowej obawy związanej z bezpieczeństwem.

Kwestie skuteczności

Badania kliniczne prowadzone na etapie opracowywania bromoheksyny i ambroksolu w latach 50. i 80. XX wieku podlegały standaryzacji w znacznie mniejszym stopniu niż jest to konieczne obecnie i nie spełniałyby wszystkich współczesnych wymogów dotyczących zatwierdzonych punktów końcowych, potwierdzenia statystycznego ani zasad dobrej praktyki klinicznej (GCP). Wyniki takich badań stanowią większość dostępnych danych, w szczególności w odniesieniu do wskazań, które zostały zatwierdzone jako pierwsze (np. leczenie sekretoliczne). PRAC ocenił również wszystkie badania przeprowadzone w bliższej przeszłości przedstawione przez podmioty odpowiedzialne. W badaniach zajmujących się chorobami układu oddechowego często widoczny jest znaczny efekt placebo, w szczególności w chorobach samoograniczających się o łagodnym przebiegu. Dodatkową trudność sprawia definicja właściwych klinicznych punktów końcowych oraz pomiar nasilenia objawów w tych chorobach (Rubin, 2007). W swoje ocenie dostępnych danych dotyczących skuteczności produktów zawierających ambroksol lub bromoheksynę PRAC uwzględnił wszystkie te elementy. Wspomniano, że większość wskazań została poparta wynikami starych badań obarczonych ograniczeniami i brakami. Niektóre badania nie wykazały istotnej różnicy pomiędzy ambroksolem lub bromoheksyną a placebo, a inne badania wykazały istotne różnice w niektórych badanych punktach końcowych. Niemniej jednak zarówno dla ambroksolu, jak i dla bromoheksyny uzyskano skromne, ale wciąż dodatnie wyniki. Dowody kliniczne pochodzące z badań z udziałem dzieci uznaje się za słabsze w porównaniu z wynikami badań z udziałem osób dorosłych ze względu na ich niejednorodność oraz małą liczbę uczestniczących dzieci. Wiadomo także, że ograniczenia i wątpliwości związane ze zbiorem danych ograniczają możliwość wyciągnięcia rzetelnych wniosków na temat skuteczności. Z tych względów badania przeprowadzone po pierwszym przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie dostarczają nowych danych naukowych dotyczących skuteczności tych produktów.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Biorąc pod uwagę dane uzasadniające występowanie problemów z bezpieczeństwem, PRAC był zdania, że ambroksol i bromoheksyna są związane z przypadkami natychmiastowej i opóźnionej nadwrażliwości, w tym reakcji nadwrażliwości, reakcji anafilaktycznych z uwzględnieniem wstrząsu anafilaktycznego, obrzęku naczynioruchowego, świądu, wysypki oraz pokrzywki. Jednakże PRAC zauważył, że zaobserwowane zwiększenie liczby zgłoszeń przypadków reakcji anafilaktycznych na ambroksol było prawdopodobnie artefaktem wynikającym z wdrożenia w Chinach nowych przepisów o nadzorze nad bezpieczeństwem farmakoterapii i nie stanowiło nowej obawy związanej z bezpieczeństwem. W odniesieniu do opóźnionych reakcji nadwrażliwości związanych ze SCAR kilka przypadków oceniono jako na pewno związane ze stosowaniem ambroksolu. Na podstawie oceny indywidualnych przypadków, uwzględniając charakter tych zdarzeń, PRAC był zdania, że istnieje uzasadniona możliwość, iż wszystkie preparaty zawierające ambroksol lub bromoheksynę, w tym preparaty złożone, są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia SCAR. Jednakże ogólna częstość zgłoszeń przy uwzględnieniu szacowanego narażenia jest bardzo mała, a liczba czynników zakłócających w tych przypadkach jest duża, zatem dowody uzasadniające występowanie takiego ryzyka są słabe.

PRAC był również zdania, że potencjalne ryzyko wystąpienia SCAR może zostać w wystarczającym stopniu zmniejszone za pomocą proponowanych zmian w informacji o produkcie, których celem jest poinformowanie opiekunów i pacjentów o tym ryzyku oraz umożliwienie wczesnej identyfikacji oznak SCAR i natychmiastowe zaprzestanie leczenia, jeśli one wystąpią. Dodatkowo PRAC zalecił

ujednoczenie zwrotów dotyczących reakcji nadwrażliwości w informacji o produkcie. Ponadto przypadki SCAR wymagają szczegółowej analizy w przyszłych raportach PSUR. W rezultacie cykl przekazywania raportów PSUR należy skrócić do 3 lat w celu dokonywania częstszej oceny tych analiz.

W odniesieniu do skuteczności produktów zawierających ambroksol lub bromoheksynę PRAC doszedł do wniosku, że mimo uzyskania skromnych wyników dodatnich, dowody na skuteczność ambroksolu i bromoheksyny były obarczone szeregiem ograniczeń i braków. Można było tego oczekiwać, biorąc pod uwagę trudności metodologiczne typowe dla tego obszaru leczniczego, jak również standardy i wymagania dowodowe obowiązujące w okresie, w którym produkty te były opracowywane.

Jednakże biorąc pod uwagę te ograniczenia wraz ze słabymi dowodami na występowanie problemu dotyczącego bezpieczeństwa pochodzącymi z danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, na podstawie dostępnych dowodów PRAC nie mógł stwierdzić, czy ryzyko przewyższało korzyści. PRAC rozważył również dostępne dane uzyskane w grupie dzieci i młodzieży. Poziom dowodów nie pozwolił na dalszą stratyfikację ze względu na grupę wiekową. W związku z tym PRAC stwierdził, że dostępne dowody nie uzasadniają wprowadzenia do informacji o produkcie dalszych ograniczeń stosowania w poszczególnych grupach wiekowych.

PRAC omówił również potrzebę przeprowadzania badań po dopuszczeniu do obrotu i uznał, że takie badania prawdopodobnie nie wniosłyby nowych, rzetelnych danych pozwalających na wyciągnięcie bardziej definitywnych wniosków. Jednakże należy wprowadzić krótszy cykl raportów PSUR, aby kontynuować okresową ocenę danych, które stają się dostępne pod kątem stosunku do ryzyka tych produktów.

PRAC odnotował również zalecenie Komitetu Pediatrycznego (PDCO), że stosowanie ambroksolu i bromoheksyny różni się znacząco w pediatrycznej praktyce klinicznej w poszczególnych krajach UE. Na podstawie doświadczenia klinicznego PDCO był zdania, że nie ma potrzeby stosowania tych produktów w tym wskazaniu u dzieci poniżej 2. roku życia. PDCO był również zdania, że produkty te nie są już preferowaną metodą leczenia IRDS.

Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzenia, PRAC stwierdził, że ocenione dane uzasadniały konieczność wprowadzenia zmian w informacji o produkcie, mających na celu odzwierciedlenie ryzyka wystąpienia ciężkich skórnych reakcji niepożądanych, oraz że na podstawie dostępnych danych dalsze ograniczenia wiekowe, mające na celu odzwierciedlenie obaw dotyczących stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających ambroksol lub bromoheksynę, nie są wystarczające.

Ogólny wniosek oraz podstawy zalecenia PRAC

Zważywszy, że:

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE wynikającą z danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, dotyczącą produktów leczniczych zawierających ambroksol lub bromoheksynę;
- PRAC dokonał przeglądu całości danych przedłożonych na poparcie bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności produktów zawierających ambroksol lub bromoheksynę, w tym dokumentów pochodzących od podmiotów odpowiedzialnych oraz opinii ekspertów;
- PRAC uznał, że istnieje uzasadniona możliwość wystąpienia przypadków SCAR związanych ze stosowaniem ambroksolu i bromoheksyny;
- PRAC uznał, że ambroksol i bromoheksyna są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości;

- PRAC był również zdania, że ryzyko wystąpienia SCAR należy zmniejszyć poprzez zamieszczenie w informacji o produkcie ostrzeżenia dla pacjentów i opiekunów, które miałyby pomóc w rozpoznawaniu prodromów SCAR i natychmiastowym zaprzestaniu leczenia w przypadku ich wystąpienia;
- PRAC uznał, że dostępne dane są niewystarczające do uzasadnienia nowych ograniczeń wiekowych,

w związku z tym PRAC zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających ambroksol lub bromoheksynę wymienionych w aneksie I, w przypadku których odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego i ulotek dla pacjenta przedstawiono w aneksie III do zalecenia PRAC.

W rezultacie PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających ambroksol lub bromoheksynę pozostaje korzystny, pod warunkiem wprowadzenia powyższych szczegółowych zmian do informacji o produkcie.

2 – Zmienione stanowisko CMDh

Aby ocenić potencjalny wpływ nowych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa na ustalony stosunek korzyści do ryzyka zatwierdzonych produktów leczniczych, PRAC rozpatrzył wszystkie przedłożone dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktów leczniczych. Po rozważeniu zalecenia PRAC CMDh zgodziła się z ogółem wniosków naukowych PRAC i uznała, że treść pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających ambroksol lub bromoheksynę powinna zostać zmieniona. CMDh wzięła pod uwagę zalecenie PRAC, że dostępne dane nie stanowią wystarczających podstaw, aby stwierdzić zmianę ustalonego stosunku korzyści do ryzyka, pod warunkiem wprowadzenia zalecanych zmian w punktach 4.4 i 4.8 informacji o produkcie, które wyszczególniono w aneksie III. Jedynie te zmiany, przyjęte przez CMDh i zawarte w jej stanowisku, są wiążące prawnie i muszą być wdrożone przez państwa członkowskie.