

Aneks II

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Fusafungina jest antybakteryjnym depsyptydem produkowanym przez szczep 437 grzyba *Fusarium lateritium*. Fusafungina, stosowana w postaci aerozolu, jest wskazana w miejscowym leczeniu antybakteryjnym i przeciwzapalnym chorób górnych dróg oddechowych (zapalenie zatok przynosowych, nieżyt nosa, nieżyt nosa i gardła, angina, zapalenie krtani), przy czym podaje się ją wziewnie, zazwyczaj w dawkach 500 mikrogramów co 4 godziny do każdego otworu nosowego lub przez usta.

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MA) w UE przyznano w dniu 5 kwietnia 1963 r. Ważne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających fusafunginę do stosowania doustnego – w jamie ustnej i do stosowania do nosa są obecnie dostępne w 19 państwach członkowskich (zob. aneks I).

W kontekście działań prowadzących do wykrycia sygnałów podmiot odpowiedzialny (MAH) posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających fusafunginę do stosowania w jamie ustnej i do nosa zauważył zwiększoną częstość zgłaszania wszystkich działań niepożądanych leku (ADR), w tym reakcji alergicznych. W świetle nowo udostępnionych informacji MAH złożył we wrześniu 2014 r. w państwach członkowskich wnioski o zmianę typu II polegającą na aktualizacji informacji o produkcie poprzez włączenie do nich tego ryzyka.

W celu zmniejszenia do minimum ryzyka reakcji alergicznych MAH zaproponował wraz z wyżej wspomnianą zmianą szereg środków minimalizacji ryzyka (RMM), m.in. rozszerzenie istniejącego przeciwwskazania do stosowania u dzieci (poprzez zawężenie granicy wiekowej od mniej niż 30 miesięcy do mniej niż 12 lat) i wprowadzenie przeciwwskazania dotyczącego stosowania u pacjentów ze skłonnościami do alergii i ze skurczami oskrzeli. MAH zaproponował również dodanie zalecenia, aby przerwać leczenie w przypadku wystąpienia reakcji alergicznych, i usunięcie jednego ze wskazań.

Jednak na podstawie danych naukowych dotyczących zgłoszeń reakcji alergicznych u dzieci w wieku 12–17 lat, a także w populacji osób dorosłych, włoski właściwy organ krajowy uznał, że wyżej wspomniane poważne zagrożenia bezpieczeństwa nie zostaną w pełni ograniczone w praktyce klinicznej pomimo wprowadzenia środków minimalizacji ryzyka.

Ponadto Włochy miały wątpliwości co do korzyści ze stosowania fusafunginy w jej zatwierdzonych wskazaniach. Wynikały one z najnowszego przeglądu bazy Cochrane (Reveiz i wsp., 2015), w którym wyciągnięto wnioski, że wyniki uzyskiwane po zastosowaniu fusafunginy nie są istotne w praktyce klinicznej i że antybiotyki wydają się nie przynosić takich korzyści w leczeniu ostrego zapalenia krtani u dorosłych, które przeważałyby nad ryzykiem działań niepożądanych i niekorzystnego wpływu na wzorce antybiotykooporności. Nie można było znaleźć żadnych dalszych badań wystarczających do wykazania skuteczności stosowania fusafunginy w jej obecnych wskazaniach. Wynikało to również z faktu, że przy obecnym stanie wiedzy dostępne badania potwierdzające dane dotyczące skuteczności fusafunginy mogą nie spełniać całkowicie wymagań, jeśli chodzi o wykazanie skuteczności, w szczególności w odniesieniu do zakażeń wywołanych przez bakterie *Streptococcus pyogenes* czy *Streptococcus viridans*.

W związku z powyższym w dniu 6 sierpnia 2015 r. włoski właściwy organ krajowy (AIFA) wszczął procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE i poprosił PRAC o ocenę wpływu powyższych wątpliwości na stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających fusafunginę we wszystkich wskazaniach i grupach wiekowych i wydanie zalecenia do tego, czy pozwolenia dotyczące tych produktów należy utrzymać, zmienić, zawiesić czy unieważnić.

W dniu 22 lutego 2016 r. PRAC przyjął zalecenie, które zostało następnie rozpatrzone przez CMDh, zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC

Bezpieczeństwo

PRAC przeprowadził przegląd wszystkich złożonych dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego produktów zawierających fusafunginę. Na podstawie doświadczeń postmarketingowych głównym potencjalnym zagrożeniem bezpieczeństwa w przypadku fusafunginy są ciężkie reakcje alergiczne.

Dane dotyczące bezpieczeństwa z badań klinicznych

Fusafungina do stosowania w jamie ustnej i do nosa była oceniana w szeregu badań klinicznych. MAH dostarczył:

- 5 badań klinicznych z udziałem dorosłych, w tym 3 kluczowe badania dotyczące ostrego nieżytu nosa i gardła (Chabolle, 1999¹, Eccles 2000² i Bouter, 2002³) i 2 wspomagające randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badania dotyczące zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (Cuénant 1988⁴, Mösges 2002) i,
- jedno badanie z udziałem dzieci (prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, randomizowane, obejmujące 515 dzieci w wieku 8-12 lat, z ostrym nieżytem nosa i gardła, Januszewicz 2002).

Oszacowana całkowita ekspozycja na fusafunginę wynosiła 727 pacjentów.

W badaniach klinicznych (Chabolles, Eccles i Bouter) przeprowadzonych z udziałem dorosłych przedstawiono niezgodne dane liczbowe dotyczące częstości występowania reakcji nadwrażliwości, przy czym żadne ze zdarzeń nie miało charakteru ciężkiego. PRAC zauważył, że badania kliniczne z ograniczoną liczbą pacjentów nie mogą służyć do ustalenia częstości występowania rzadkich działań niepożądanych.

Dane dotyczące bezpieczeństwa ze zgłoszeń spontanicznych

Poza danymi z badań klinicznych PRAC przeprowadził przegląd danych ze zgłoszeń spontanicznych dostarczonych przez MAH.

Podmiot odpowiedzialny poproszono o przedstawienie ogólnego przeglądu wszystkich doniesień kazuistycznych, ciężkich i nieciężkich, łącznie z oceną związku przyczynowego w przypadkach ciężkich i ze stratyfikacją według wieku, a także analiz wieku i płci pacjentów, wskazania do stosowania, czasu trwania i dawki, czasu do wystąpienia, wyniku, nasilenia, równocześnie stosowanych leków i chorób współistniejących, ukierunkowanego wywiadu medycznego lub wszelkich innych czynników. PRAC poprosił MAH o szczegółowe przeanalizowanie przypadków z zejściem śmiertelnym, łącznie z oceną istniejącego w ich przypadku związku przyczynowego oraz ze stratyfikacją według wieku. Aby uwzględnić wszystkie potencjalnie istotne przypadki, do zbierania danych i analiz MAH zastosował przeszukanie z użyciem zbiorczego hasła „Zidentyfikowane zdarzenia stanowiące ryzyko reakcja anafilaktyczna nadwrażliwość”.

¹ Chabolle F. Efficacy of a metered dose inhaler containing fusafungine administered for 7 days (4 puffs in the throat and 4 puffs in the nose 4 times a day) in the treatment of acute rhinopharyngitis in adults. A placebo-controlled parallel-group study. 1999, Study report [NP07224]

² Eccles R. Treatment of acute infectious rhinopharyngitis with fusafungine (4 daily 8-puff administrations in nose and throat for 7 days). A double-blind placebo-controlled parallel-group study. 2000, Study report [NP07760]

³ Bouter K. 7-day treatment of acute infectious rhinopharyngitis with fusafungine (1.0 mg x 4 daily): a double-blind placebo-controlled parallel-group study. 2002, Study report [NP08516]

⁴ Cuénant G. Intérêt de Locabiotol Pressurisé dans les rhinosinusites. Value of Locabiotol Aerosol in rhinosinusitis Rhinology 1988; 5: 69-74. [PE0009523]

Jeśli chodzi o reakcje alergiczne, od chwili wprowadzenia produktu do obrotu spontanicznie zgłoszono ogółem 717 nieciężkich i ciężkich przypadków u pacjentów otrzymujących fusafunginę (od 1963 r. do 31 sierpnia 2015 r.). Te 717 przypadków stanowi 65,1% wszystkich zgłoszeń dotyczących fusafunginy, które występują w posiadanej przez MAH bazie danych dotyczących bezpieczeństwa. 717 spontanicznie zgłoszonych przypadków reakcji alergicznych obejmuje łącznie 1065 ADR określonych jako reakcje alergiczne.

Rozkład ADR jest następujący:

- duszność – 16,4% ADR w postaci nadwrażliwości (15,0% ciężkich ADR),
- kaszel – 10,6% (3,1%),
- świąd – 5,8% (4,8%),
- wysypka – 4,7% (2,1%),
- pokrzywka – 4,5% (4,6%),
- skurcz oskrzeli – 3,9% (8,1%),
- obrzęk naczynioruchowy – 3,8% (7,7%).

W większości przypadków (62,8%) odstęp czasowy od ekspozycji do pojawienia się pierwszych objawów podmiotowych i przedmiotowych epizodów alergicznych wskazywał na prawdopodobieństwo związku przyczynowego reakcji nadwrażliwości z fusafunginą (tj. w ciągu 24 godzin).

PRAC zauważył, że w okresie postmarketingowym, po udzieleniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie fusafunginy do obrotu, zgłoszono 6 przypadków śmiertelnych. Pięć z tych przypadków było związanych z nadwrażliwością, szósty przypadek jest przypadkiem zespołu wstrząsu toksycznego, który z uwagi na przebieg zdarzeń był prawdopodobnie spowodowany wcześniejszym urazem u pacjenta. Wśród 5 przypadków prowadzących do zgonu związanych z reakcją alergiczną związek przyczynowy z fusafunginą został oceniony przez MAH i PRAC jako „prawdopodobny” w 3 przypadkach i „mało prawdopodobny” w 2 przypadkach.

PRAC zauważył, że przypadki śmiertelne i ciężkie były zgłaszane we wszystkich grupach wiekowych, w świetle czego nie mogło być pewności, że ograniczenie stosowania do pewnych grup wiekowych pozwoli na skuteczne ograniczenie ryzyka.

PRAC uznał, że stosowanie fusafunginy w jamie ustnej i do nosa wiąże się z ciężkimi reakcjami alergicznymi, które niekiedy prowadzą do zgonu. Nadwrażliwość, w tym reakcje anafilaktyczne z krótkim czasem do ich pojawienia się, można uznać za ryzyko związane ze stosowaniem fusafunginy. Ponadto zwrócono uwagę na możliwą rolę substancji pomocniczych w występowaniu reakcji alergicznych.

Chociaż PRAC przyznał, że u pacjentów z alergią w wywiadzie medycznym istnieje większe ryzyko rozwoju reakcji alergiczej, wziął również pod uwagę fakt, że ciężkie reakcje alergiczne, w tym zagrażające życiu, a nawet prowadzące do zgonu, występowały również u pacjentów bez alergii w wywiadzie medycznym.

Ogółem PRAC uważa, na podstawie danych ze zgłoszeń spontanicznych oraz informacji dotyczących bezpieczeństwa dostępnych z innych źródeł, że stosowanie fusafunginy wiąże się z ciężkimi przypadkami reakcji alergicznych, z potencjalnie krótkim czasem do ich wystąpienia, które mogą być śmiertelne. Przypadki ciężkie i prowadzące do zgonu dotyczą pacjentów z różnych przedziałów wiekowych; przeciwwskazania dla pacjentów w wieku poniżej 12 lat i pacjentów z alergią w wywiadzie nie zapobiegają zdarzeniom o charakterze ciężkim lub zagrażającym życiu. W trakcie

dyskusji rozważono także dalsze środki minimalizacji ryzyka zaproponowane przez MAH, takie jak dodatkowe zmiany informacji o produkcie (dalsze ograniczenie wskazania i dodatkowe przeciwwskazania, ograniczenie czasu trwania leczenia, dodanie sformułowania „nie wdychać” w treści specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania, ograniczenie substancji pomocniczych), materiały komunikacyjne (bezpośrednie przekazy informacji do fachowego personelu medycznego) oraz ograniczenie do dostępności wyłącznie na receptę. Na podstawie danych postmarketingowych dotyczących bezpieczeństwa PRAC jest zdania, że środki minimalizacji ryzyka zaproponowane przez MAH nie spowodują wystarczającego zmniejszenia ryzyka ciężkich działań niepożądanych, biorąc pod uwagę, że nie da się przewidzieć nasilenia reakcji nadwrażliwości.

Ponadto mechanizm działania fusafunginy jest niejasny i chociaż MAH twierdzi, że przede wszystkim wiąże się działaniem przeciwzapalnym, substancja ma właściwości bakteriostatyczne, w związku z czym została zaklasyfikowana jako związek antybiotykowy (np. w ChPL grupę farmakoterapeutyczną wymieniono jako Układ oddechowy, Preparaty do gardła/Antybiotyki, Kod ATC: R02A B03). W związku z tym możliwość pojawienia się oporności drobnoustrojów na fusafunginę stanowi jeszcze jeden obszar niepewności, ponieważ istnieje za mało danych, aby ocenić to potencjalne ryzyko.

Ogółem liczba ciężkich reakcji alergicznych, w tym przypadków śmiertelnych, nie może zostać zaakceptowana przez PRAC w kontekście łagodnej choroby o samoograniczającym się charakterze, zazwyczaj o etiologii wirusowej.

Skuteczność

Mechanizmy działania

PRAC rozpatrzył wszystkie złożone dostępne dane dotyczące mechanizmu działania fusafunginy. MAH omawiał fusafunginę przede wszystkim jako antybiotyk. Jej skuteczność była przedstawiana przez MAH jako pochodna jej właściwości bakteriostatycznych.

Jeśli chodzi o aktywność przeciwdrobnoustrojową, MAH przedłożył szereg badań przedstawiających dane dotyczące minimalnego stężenia hamującego (MIC) fusafunginy w odniesieniu do szerokiego zakresu izolatów klinicznych (gatunków bakteryjnych i grzybów), twierdząc, że nie doszło do istotnej zmiany obserwowanych wartości MIC po ekspozycji na fusafunginę. PRAC zauważył, że ani EUCAST (Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości) w Europie, ani CLSI (Instytut Norm Klinicznych i Laboratoryjnych) w USA nie ustaliły kryteriów interpretacji antybiotykowrażliwości (klinicznych wartości granicznych) w odniesieniu do fusafunginy. Zauważono również, że chociaż EUCAST zaleca obecnie stosowanie epidemiologicznych wartości odcięcia (ECOFF) w przypadku leków miejscowych, zwłaszcza gdy nie są dostępne wartości stężeń granicznych, w witrynie EUCAST nie są dostępne wartości ECOFF dla fusafunginy.

Na późniejszym etapie postępowania MAH zdefiniował ponownie fusafunginę jako lek przede wszystkim przeciwzapalny stosowany w objawowym leczeniu ostrego (i głównie wirusowego) nieżytu nosa i gardła. Jego właściwości bakteriostatyczne MAH przedstawiał jako dodatkowe działanie. MAH przedłożył dane z badań in vitro dotyczące działania przeciwzapalnego fusafunginy, sugerując, że mechanizm działania przeciwzapalnego fusafunginy jest złożony (np. w postaci zahamowania uwalniania ICAM-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, i TNF- α przez ludzkie makrofagi pęcherzykowe). Dane z badań in vitro i in vivo można ogólnie uważać za potwierdzające działanie przeciwzapalne fusafunginy, chociaż mechanizm działania aktywności przeciwzapalnej fusafunginy jest złożony i pozostaje nieznan.

Na podstawie powyższych danych PRAC zauważył obszary niepewności dotyczące mechanizmów działania przeciwzapalnego i antybakteryjnego.

Chociaż działanie antybakteryjne fusafunginy jest przedstawiane przez MAH jako korzystne uzupełnienie działania przeciwzapalnego, PRAC jest zdania, że działanie antybakteryjne można uważać za potencjalne ryzyko, ponieważ nie można wykluczyć indukowania przez lek oporności przeciwdrobnoustrojowej i interakcji z mikrobiomem gardła. PRAC jest zdania, że w przypadku leczenia antybiotykami zakażeń górnych dróg oddechowych, których etiologia jest głównie wirusowa, nie można wykluczyć ryzyka selekcji szczepów opornych na leki przeciwdrobnoustrojowe. Nie można również wykluczyć ryzyka oporności krzyżowej.

Skuteczność kliniczna

PRAC przeprowadził przegląd wszystkich złożonych dostępnych danych dotyczących skuteczności klinicznej produktów zawierających fusafunginę.

Fusafungina jest obecnie wskazana do stosowania w miejscowym leczeniu antybakteryjnym i przeciwzapalnym chorób górnych dróg oddechowych (zapalenie zatok przynosowych, nieżyt nosa, nieżyt nosa i gardła, angina, zapalenie krtani), przy czym podaje się ją wziewnie, zazwyczaj w dawkach 500 mikrogramów co 4 godziny do każdego otworu nosowego lub przez usta.

MAH przedłożył badania dotyczące nieżyty nosa i gardła, zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, zapalenia gardła, zapalenia krtani, stanu po usunięciu migdałków i ogólnie zakażeń górnych dróg oddechowych.

Okazało się, że fusafungina wykazuje wyższość nad placebo we wskazaniu „ostry nieżyt nosa i gardła” pod względem zmian oceny objawów nosowych po 4 dniach leczenia u dorosłych w trzech kluczowych badaniach (Chabolle, 1999⁵, Eccles 2000⁶ i Bouter, 2002⁷) i w ich połączonej analizie (Grouin 2003⁸). Jak wykazano w przedłożonych badaniach, po 4 dniach leczenia istnieje około 1,8 razy większa szansa, że u dorosłego pacjenta z grupy fusafunginy dojdzie do poprawy w stosunku do stanu wyjściowego (złagodzenia objawów) w porównaniu z pacjentem w grupie placebo.

PRAC zauważył jednak kilka problemów metodologicznych, przy czym ograniczenia badań wynikały ze standardów obowiązujących w chwili rejestracji leku. Chociaż w dniu 4 wykazano pewną skuteczność, PRAC jest zdania, że punkty końcowe nie były istotne klinicznie; w dniu 7 nie zidentyfikowano żadnych różnic i produkt nie wykazywał wyższości nad placebo. Badania zaprojektowano pod kątem oceny skuteczności w 7. dniu, jednak nie wykazano jej w tym czasie.

Jeśli chodzi o dane pediatryczne, PRAC zwrócił się o opinię do Komitetu Pediatrycznego (PDCO). PDCO zakwestionował miejsce produktu w arsenale terapeutycznym stosowanym w leczeniu wirusowych chorób górnych dróg oddechowych i doszedł do wniosku, że informacje na temat ograniczonych korzystnych skutków w literaturze nie wskazują na zróżnicowane korzyści kliniczne ze stosowania fusafunginy w różnych pediatrycznych podgrupach wiekowych.

Zgodnie ze stanowiskiem PDCO PRAC doszedł do wniosku, że dane dotyczące skuteczności produktów leczniczych zawierających fusafunginę do stosowania w jamie ustnej i do nosa w populacji pediatrycznej są ograniczone.

⁵ Chabolle F. Efficacy of a metered dose inhaler containing fusafungine administered for 7 days (4 puffs in the throat and 4 puffs in the nose 4 times a day) in the treatment of acute rhinopharyngitis in adults. A placebo-controlled parallel-group study. 1999, Study report [NP07224]

⁶ Eccles R. Treatment of acute infectious rhinopharyngitis with fusafungine (4 daily 8-puff administrations in nose and throat for 7 days). A double-blind placebo-controlled parallel-group study. 2000, Study report [NP07760]

⁷ Bouter K. 7-day treatment of acute infectious rhinopharyngitis with fusafungine (1.0 mg x 4 daily): a double-blind placebo-controlled parallel-group study. 2002, Study report [NP08516]

⁸ Grouin J.M, 2003, Treatment of acute infectious rhinopharyngitis with fusafungine (1.0 mg x 4 daily): a pooled analysis of three double blind placebo-controlled parallel group studies. [NP08539]

Biorąc pod uwagę dane dostarczone w odniesieniu do pozostałych wskazań (innych niż nieżyt nosa i gardła), PRAC jest zdania, że jakość dowodów klinicznych jest bardzo niska w przypadku każdego z nich.

Ponadto w przeglądzie bazy Cochrane wykonanym przez Reveiza *i wsp.* (2015) fusafungina lub fusafungina z klarytromycyną w leczeniu ostrego zapalenia krtani u dorosłych okazały się skuteczniejsze niż brak leczenia tylko w piątym dniu, przy czym nie stwierdzono żadnych różnic w dniach 8 i 28. PRAC zgadza się z wnioskiem autora, że wyniki uzyskane po stosowaniu fusafunginy nie są istotne w praktyce klinicznej.

PRAC przyjął do wiadomości, że nie było możliwe dostarczenie szczegółowych informacji na temat skuteczności stosowania fusafunginy w udokumentowanych zakażeniach wywołanych przez bakterie *Streptococcus pyogenes* lub *viridans*.

W trakcie oceny PRAC zauważył również, że MAH stwierdził, iż dostępne dane nie potwierdzają już wskazania do stosowania leku w zapaleniu migdałków i zapaleniu krtani; MAH potwierdził również, że dostarczono wszystkie dostępne dane i nie będzie on w stanie dostarczyć żadnych dalszych danych, które wykazywałyby bezpieczeństwo kliniczne i korzyści ze stosowania fusafunginy w leczeniu chorób górnych dróg oddechowych.

PRAC zwrócił się o opinię do Doradczej Grupy Naukowej (SAG) ds. Leków Przeciwwskazańnych CHMP. SAG zgodziła się z tym, że pomimo pewnych danych naukowych potwierdzających właściwości antybiotykowe i przeciwzapalne fusafunginy dane z badań klinicznych mają niską wartość dowodową.

Ogółem na podstawie powyższego oraz na podstawie poglądów wyrażonych przez ekspertów z ramienia SAG ds. Leków Przeciwwskazańnych CHMP PRAC stwierdził, że dostępne dane dotyczące skuteczności, w tym dane, które zostały udostępnione po przyznaniu początkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wykazują jedynie ograniczoną skuteczność stosowanej miejscowo fusafunginy w jej zatwierdzonych wskazaniach, co nie przekłada się na dowody korzyści dla pacjentów w aktualnym kontekście strategii terapeutycznej i uzyskanej wiedzy na temat chorób górnych dróg oddechowych.

Wniosek ogólny

PRAC przeprowadził przegląd wszystkich złożonych dostępnych danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa klinicznego produktów zawierających fusafunginę. PRAC rozpatrzył również opinie wyrażone przez ekspertów, takich jak Doradcza Grupa Naukowa (SAG) ds. Leków Przeciwwskazańnych CHMP i Komitet Pediatryczny (PDCO).

PRAC uznał, że stosowanie produktów leczniczych zawierających fusafunginę do stosowania w jamie ustnej i do nosa wiąże się z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości (w tym alergicznymi), również prowadzącymi do zgonu, z krótkim czasem do ich wystąpienia.

Aktualne środki minimalizacji ryzyka (ograniczenie wskazania do stosowania do ostrego nieżytku nosa i gardła oraz wprowadzenie dodatkowego przeciwwskazania) są uważane za niewystarczające do ograniczenia ryzyka ciężkich reakcji nadwrażliwości. Z tego względu w trakcie dyskusji rozważono także dalsze środki minimalizacji ryzyka, takie jak dodatkowe zmiany informacji o produkcie (dalsze ograniczenie wskazania i przeciwwskazań, ograniczenie czasu trwania leczenia, dodanie sformułowania „nie wdychać” w treści specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania, ograniczenie substancji pomocniczych), materiały komunikacyjne (bezpośrednie przekazy informacji do fachowego personelu medycznego) oraz ograniczenie do dostępności wyłącznie na receptę. PRAC był zdania, że środki minimalizacji ryzyka zaproponowane przez MAH nie spowodują wystarczającego zmniejszenia ryzyka ciężkich działań niepożądanych.

Co więcej, dostępne dane dotyczące skuteczności wykazywały jedynie ograniczoną skuteczność we wnioskowanych wskazaniach do miejscowego stosowania fusafunginy w leczeniu nieżytu nosa i gardła, co nie przekłada się na korzyści dla pacjentów w aktualnym kontekście terapeutycznej praktyki klinicznej.

Ponadto PRAC zauważył też obszary niepewności związane z przypuszczalnymi mechanizmami działania antybakteryjnego i przeciwzapalnego, przy czym nie da się wykluczyć wystąpienia oporności przeciwdrobnoustrojowej.

W przypadku leczenia antybiotykami zakażeń górnych dróg oddechowych, których etiologia jest głównie wirusowa, nie można wykluczyć ryzyka selekcji szczepów opornych na leki przeciwdrobnoustrojowe. Nie można również wykluczyć ryzyka oporności krzyżowej.

Ponadto PRAC jest zdania, że jakość dowodów klinicznych jest bardzo niska w przypadku wszystkich pozostałych wskazań. W trakcie oceny PRAC zauważył również, że MAH stwierdził, iż dostępne dane nie potwierdzają już wskazania do stosowania leku w zapaleniu migdałków i zapaleniu krtani; MAH potwierdził również, że dostarczono wszystkie dostępne dane i nie będzie on w stanie dostarczyć żadnych dalszych danych, które wykazywałyby bezpieczeństwo kliniczne i korzyści ze stosowania fusafunginy w leczeniu chorób górnych dróg oddechowych.

Po odpowiednim rozważeniu działania leczniczego wyżej wymienionych produktów leczniczych PRAC doszedł do wniosku, że równowaga ryzyko-korzyść stosowania fusafunginy przeznaczonej do stosowania w jamie ustnej i do nosa nie jest korzystna w rozumieniu art. 116 dyrektywy 2001/83/WE z powodu potencjalnych zagrożeń bezpieczeństwa związanych z ciężkimi, potencjalnie prowadzącymi do zgonu reakcjami nadwrażliwości, w kontekście ograniczonej skuteczności klinicznej w leczeniu samoograniczającego się schorzenia. PRAC uznał, że środki minimalizacji ryzyka proponowane i omówione w trakcie oceny nie są wystarczające do ograniczenia ryzyka.

Z tego względu PRAC doszedł do wniosku, że równowaga ryzyko-korzyść stosowania produktów leczniczych zawierających fusafunginę przeznaczoną do stosowania w jamie ustnej i do nosa nie jest korzystna.

PRAC nie zidentyfikował żadnego potencjalnego środka ani warunku, których wypełnienie doprowadziłoby do wykazania korzystnego stosunku korzyści do ryzyka stosowania fusafunginy w którymkolwiek z aktualnych wskazań. Z tego względu PRAC uznał, że uzasadnione jest unieważnienie, a nie zawieszenie pozwolenia.

Co więcej, PRAC zalecił wydanie odpowiednich komunikatów we właściwym trybie.

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 fusafunginę do stosowania w jamie ustnej i do nosa (zob. aneks I).
- PRAC rozpatrzył wszystkie przedłożone dane potwierdzające bezpieczeństwo i skuteczność produktów zawierających fusafunginę do stosowania w jamie ustnej i do nosa, w tym dokumenty przedłożone przez podmioty odpowiedzialne i opinie wyrażone przez ekspertów, takich jak Doradcza Grupa Naukowa (SAG) ds. Leków Przeciwwykazanych CHMP i Komitet Pediatryczny (PDCO).
- PRAC zauważył, że zgłaszano ciężkie, zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości (w tym alergiczne) na fusafunginę do stosowania w jamie ustnej i do nosa, w tym przypadki śmiertelne, z krótkim czasem do ich wystąpienia (nawet po pierwszej dawce).
- Po przeglądzie dostępnych danych PRAC jest zdania, że fusafungina, w kontekście łagodnego schorzenia o samoograniczającym się charakterze, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ciężkich działań niepożądanych w postaci nadwrażliwości (w tym reakcji alergicznych), co obejmuje też reakcje anafilaktyczne, które mogą być zagrażające życiu i prowadzące do zgonu. Ponadto, chociaż nie istnieją wystarczające dane naukowe, aby wyciągnąć wniosek o potencjalnym ryzyku wywoływania oporności bakteryjnej, nie można wykluczyć ryzyka oporności krzyżowej.
- PRAC rozważył dostępne dane dotyczące skuteczności, w tym dane, które udostępniono po wydaniu początkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i doszedł do wniosku, że dowody na korzystne działanie fusafunginy we wszystkich zatwierdzonych wskazaniach są słabe i takie działania nie są istotne klinicznie.
- PRAC uznał, że środki minimalizacji ryzyka omówione w trakcie oceny, w tym dalsze ograniczenie wskazania i dodatkowe przeciwwskazania, ograniczenie czasu trwania leczenia, dodanie specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania, ograniczenie substancji pomocniczych, bezpośrednie przekazy informacji do fachowego personelu medycznego oraz ograniczenie do dostępności wyłącznie na receptę nie spowodują wystarczającego zmniejszenia ryzyka ciężkich reakcji nadwrażliwości (w tym alergicznych).
- Ponadto PRAC nie zidentyfikował żadnego potencjalnego środka ani warunku, których wypełnienie doprowadziłoby do wykazania korzystnego stosunku korzyści do ryzyka stosowania fusafunginy w którymkolwiek z aktualnych wskazań. Z tego względu PRAC uznał, że uzasadnione jest unieważnienie, a nie zawieszenie pozwolenia.

W konsekwencji PRAC doszedł do wniosku, że zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE

- a. produkt leczniczy jest szkodliwy oraz
- b. równowaga ryzyko-korzyść nie jest korzystna.

Z tego względu, zgodnie z art. 31 i 32 dyrektywy 2001/83/WE, PRAC zaleca unieważnienie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wszystkich produktów leczniczych, o których mowa w aneksie I.

Stanowisko CMDh

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CMDh zgadza się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia.