

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

In seguito alla valutazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR), con procedura di condivisione del lavoro, dei medicinali contenenti ambroxolo avviata nel gennaio 2012, nonché delle presentazioni di follow-up e delle attività di identificazione dei segnali, l'autorità nazionale competente belga (AFMPS) ha individuato un aumento delle segnalazioni di reazioni di ipersensibilità nel periodo 2012-2014 e delle segnalazioni di reazioni avverse cutanee gravi (SCAR). Inoltre, una valutazione del rapporto rischi/benefici nei bambini di età inferiore a sei anni è giunta alla conclusione che, sebbene non vi siano indicazioni di un diverso profilo di sicurezza, le prove di efficacia della terapia secretolitica in questa fascia d'età erano insufficienti, con conseguente rapporto rischi/benefici negativo. Poiché ambroxolo è un metabolita della bromexina e le reazioni di ipersensibilità non dipendono dalla dose di sostanza allergenica assorbita, l'AFMPS ha ritenuto che qualsiasi rischio confermato per ambroxolo potesse rilevarsi anche nei medicinali contenenti bromexina, con riferimento a tali reazioni.

Alla luce di tali elementi, il 4 aprile 2014 l'AFMPS ha informato l'Agenzia europea per i medicinali della sua decisione di avviare una procedura di deferimento per ottenere una raccomandazione dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, per valutare se il rapporto rischi/benefici dei medicinali in questione sia ancora positivo per le indicazioni approvate e sull'eventualità di mantenere, variare, sospendere o revocare le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti ambroxolo e bromexina.

Il 25 febbraio 2015 il gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate per medicinali per uso umano (CMDh), dopo aver valutato la raccomandazione del PRAC emessa in data 9 gennaio 2015, ha deliberato in maggioranza che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti suindicati devono essere modificate. La posizione del CMDh è stata inoltrata alla Commissione europea. Nel corso del processo decisionale, in occasione di una riunione del comitato permanente per i medicinali per uso umano, alcuni Stati membri hanno posto dubbi di natura tecnica che, a loro parere, non hanno ricevuto risposte sufficienti nella raccomandazione del PRAC e nella posizione del CMDh. Per questo motivo, la raccomandazione del PRAC e la posizione del CMDh sono state rinviate all'Agenzia per ulteriori valutazioni.

I medicinali contenenti ambroxolo e bromexina sono stati registrati per la prima volta in uno Stato membro dell'Unione europea (UE) rispettivamente nel 1978 e 1963 e attualmente sono autorizzati in tutti gli Stati membri dell'UE (così come in Norvegia e Islanda), eccetto il Regno Unito. Le indicazioni autorizzate di ambroxolo, come riportate nella scheda tecnica essenziale del medicinale originario, sono terapia secretolitica, profilassi e trattamento della sindrome da distress respiratorio neonatale (IRDS), profilassi e trattamento delle complicanze broncopolmonari post-operatorie (PPC) e sollievo del dolore nel mal di gola acuto. Le indicazioni autorizzate di bromexina, come riportate nella scheda tecnica essenziale del medicinale originario, sono terapia secretolitica, alterazione della produzione o eliminazione di muco (sinusite acuta e cronica) e sindrome di Sjögren. Le indicazioni di cui sopra non sono autorizzate in tutti gli Stati membri dell'UE. Inoltre, ambroxolo e bromexina sono stati autorizzati in alcuni Stati membri dell'UE in indicazioni per malattie respiratorie, in associazioni a dose fissa con vari principi attivi. Questi medicinali sono controindicati in diversi sottogruppi della popolazione pediatrica negli Stati membri dell'UE. Ambroxolo e bromexina sono commercializzati in varie formulazioni per somministrazione orale, nasale, oromucosale, endovenosa o rettale, con diverse denominazioni commerciali. I medicinali contenenti ambroxolo e bromexina sono disponibili sia come farmaci di automedicazione (OTC), sia come farmaci soggetti a prescrizione medica.

1 – Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Sicurezza

Reazioni avverse cutanee gravi (SCAR)

Le informazioni sulla sicurezza trasmesse dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e tratte da EudraVigilance e dalla letteratura comprendono in totale circa 300 segnalazioni di casi di sospette SCAR, molte delle quali presentano possibili fattori di confondimento. Quattro casi di SCAR tratti da EudraVigilance e altri tre casi presenti in letteratura sono stati associati all'uso di ambroxolo. Il PRAC ha ritenuto che sussistesse una ragionevole possibilità che le formulazioni di ambroxolo e bromexina siano legate a gravi reazioni di ipersensibilità ritardata associate a SCAR. Poiché le reazioni di ipersensibilità sono indipendenti dalla dose e dalla formulazione, il possibile rischio di sviluppare reazioni di ipersensibilità, tra cui SCAR, è intrinseco in tutti i medicinali contenenti ambroxolo e bromexina. Il PRAC ha osservato che l'esposizione stimata a livello mondiale ai soli medicinali originari è superiore a 50 milioni di anni-paziente e quella stimata nell'UE nel corso dell'ultimo decennio è pari a circa 6,8 milioni di anni-paziente. Il PRAC ha giudicato debole l'evidenza del rischio di SCAR associato ad ambroxolo e bromexina.

Molti pazienti con SCAR sono trattati con vari agenti mucolitici o secretolitici nel periodo che precede l'insorgenza dell'evento avverso. Per lo più questi pazienti assumono diversi farmaci in concomitanza, rendendo difficile una valutazione della causalità. Dal momento che le reazioni avverse cutanee gravi esordiscono talvolta con sintomi simil-influenzali, è possibile che alcuni pazienti inizino ad assumere ambroxolo o bromexina per alleviare tali sintomi, mentre le tipiche reazioni cutanee compaiono in un momento successivo e ambroxolo o bromexina potrebbero essere considerati farmaci sospetti. Va notato che è improbabile che farmaci la cui assunzione è iniziata meno di quattro giorni o più di otto settimane prima dell'insorgenza della reazione siano responsabili di tali eventi. Poiché in molti casi non è possibile distinguere le reazioni al farmaco dalle eruzioni naturali o indotte da infezioni, gli errori nella diagnosi sono comuni. Tuttavia, un sollecito riconoscimento delle reazioni gravi e la precoce sospensione dell'agente responsabile sono il fattore più importante per ridurre al minimo la morbidità e la mortalità.

Reazioni di ipersensibilità

L'analisi delle informazioni sulla sicurezza presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e tratte da EudraVigilance e dalla letteratura dimostra che le formulazioni di ambroxolo e bromexina, nelle diverse indicazioni, sono state associate a segnalazioni di gravi reazioni di ipersensibilità immediata. Inoltre, le formulazioni di ambroxolo indicate nella terapia secretolitica e nella profilassi o nel trattamento di IRDS e PPC sono state associate a reazioni di ipersensibilità ritardata, senza lesioni cutanee gravi. Tuttavia, queste reazioni avverse sono già elencate nelle informazioni sul prodotto della maggior parte dei medicinali contenenti ambroxolo e bromexina; inoltre non sono emersi nuovi timori per la sicurezza dall'analisi degli eventi avversi segnalati più frequentemente e selezionati tra i quesiti standardizzati MedDRA per l'ipersensibilità (SMQ, ambito di applicazione ampio). Sulla base di questi dati si ritiene che la sensibilità di tutte le fasce d'età (popolazione pediatrica, adulti e anziani) ai presunti effetti indesiderati correlati a ipersensibilità di ambroxolo o bromexina sia probabilmente simile.

È stato osservato un aumento della frequenza delle segnalazioni di reazioni anafilattiche legate ad ambroxolo nel periodo 2012-2014. Tuttavia, considerando la data delle segnalazioni, 40 segnalazioni delle 119 pervenute in totale per il medicinale originario a partire dalla prima autorizzazione all'immissione in commercio sembrano essere state inviate in due lotti dall'autorità sanitaria cinese al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale originario di tali prodotti. Questo aumento delle segnalazioni fa seguito all'attuazione di un nuovo regolamento di farmacovigilanza in

Cina, che potrebbe avere influito sulla segnalazione delle reazioni avverse, e non riflette un nuovo timore per la sicurezza.

Efficacia

Gli studi clinici condotti durante lo sviluppo dei medicinali contenenti bromexina e ambroxolo, tra gli anni '50 e '80, erano notevolmente meno standardizzati rispetto ai parametri richiesti oggi, e non sarebbero pienamente conformi ai requisiti attuali riguardo agli endpoint validati, alla conferma statistica o alla buona pratica clinica (BPC). I dati ottenuti rappresentano la maggioranza delle prove disponibili, in particolare per le indicazioni che hanno ottenuto per prime le autorizzazioni (ad esempio, l'indicazione secretolitica). Inoltre, il PRAC ha preso in esame anche tutti gli studi condotti in tempi più recenti e trasmessi dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio. Spesso si osserva un considerevole effetto placebo negli studi relativi alle patologie respiratorie, in particolare in condizioni cliniche non gravi e autolimitanti. Inoltre, la definizione degli endpoint clinici da prendere in considerazione e la misurazione dei sintomi in queste affezioni presentano delle difficoltà (Rubin, 2007). Il PRAC ha tenuto in considerazione tutti questi elementi nel suo riesame dei dati disponibili sull'efficacia dei medicinali contenenti ambroxolo e bromexina. È riconosciuto che la maggior parte delle indicazioni è sostenuta da studi di vecchia data, che presentano limiti e lacune. Alcune sperimentazioni non hanno dimostrato una differenza significativa tra ambroxolo o bromexina e il placebo, mentre altre hanno evidenziato una differenza significativa solo per alcuni degli endpoint studiati. Nondimeno, sono stati riscontrati risultati modesti ma positivi per ambroxolo e bromexina. È riconosciuto che le prove cliniche derivanti da studi condotti su bambini sono deboli, a causa della loro eterogeneità e del numero inferiore di soggetti coinvolti rispetto agli studi condotti sulla popolazione adulta. Inoltre è riconosciuto che i limiti e le incertezze legate alla natura dei dati presi in esame compromettono la possibilità di trarre conclusioni solide in merito all'efficacia. Per questi motivi gli studi condotti dopo l'autorizzazione iniziale all'immissione in commercio non offrono nuovi dati scientifici significativi sull'efficacia dei prodotti.

Valutazione rischi/benefici

Per quanto riguarda i dati a sostegno delle questioni relative alla sicurezza, il PRAC ha ritenuto che i medicinali contenenti ambroxolo e bromexina siano associati a segnalazioni di casi di ipersensibilità immediata e ritardata, tra cui reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche (incluso shock anafilattico), angioedema, prurito, eruzione cutanea e orticaria. Il PRAC ha tuttavia notato che l'aumento osservato nelle segnalazioni di reazioni anafilattiche per i medicinali contenenti ambroxolo era probabilmente un artefatto, derivante dall'attuazione di un nuovo regolamento di farmacovigilanza in Cina, e non rappresentava un nuovo timore per la sicurezza. Con riferimento alle reazioni di ipersensibilità ritardata associate a SCAR, è stato possibile correlare con certezza alcuni casi all'uso di ambroxolo. Sulla base della valutazione delle singole segnalazioni di casi, considerata la natura di questi eventi, il PRAC ha ritenuto che sussistesse la ragionevole possibilità che tutti i medicinali contenenti ambroxolo e bromexina siano associati a un aumento del rischio di SCAR, anche nel caso dei medicinali in associazione. Il tasso di segnalazione complessivo è tuttavia molto basso se si considera l'esposizione stimata, e questi casi presentano molti fattori di confondimento; le prove a sostegno di tale rischio sono pertanto deboli.

Il PRAC ha ritenuto che il possibile rischio di SCAR possa essere adeguatamente affrontato con le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto, per informare gli assistenti e i pazienti del rischio e consentire una precoce individuazione dei segni di SCAR e l'immediata interruzione del trattamento in caso di comparsa. Inoltre, il PRAC ha raccomandato l'armonizzazione dei termini correlati alle reazioni di ipersensibilità nelle informazioni sul prodotto. I casi di SCAR devono essere altresì analizzati dettagliatamente negli PSUR futuri. Di conseguenza, il ciclo degli PSUR deve essere ridotto a tre anni, al fine di riesaminare frequentemente queste analisi.

In relazione all'efficacia dei medicinali contenenti ambroxolo e bromexina, il PRAC ha concluso che, sebbene siano stati ottenuti risultati positivi modesti, le prove di efficacia di ambroxolo e bromexina erano penalizzate da una serie di limiti e lacune. Non si tratta di un risvolto inatteso, considerate le difficoltà metodologiche intrinseche in quest'area terapeutica e gli standard e i requisiti di prova utilizzati al momento del primo sviluppo di tali medicinali.

Tuttavia, tenendo conto di queste limitazioni e della debolezza delle prove raccolte per individuare un problema di sicurezza emergente dai dati di farmacovigilanza, il PRAC non ha potuto concludere, sulla base delle prove disponibili, che i rischi superassero i benefici nelle varie indicazioni. Il PRAC ha preso altresì in esame i dati disponibili nella popolazione pediatrica. Il livello di prove non ha consentito un'ulteriore stratificazione per fasce d'età. Pertanto, il PRAC ha concluso che le prove disponibili non giustificano l'introduzione di ulteriori restrizioni specifiche per l'età nelle informazioni sul prodotto.

In aggiunta, il PRAC ha esaminato la necessità di condurre studi post-autorizzazione, concludendo che tali studi non riuscirebbero a generare nuove informazioni abbastanza solide da poterne ricavare conclusioni più definite. Ad ogni modo, dovrebbe essere introdotto un ciclo PSUR più breve per riesaminare con maggiore frequenza i nuovi dati disponibili sul rapporto rischi/benefici dei medicinali.

Il PRAC ha preso atto del parere scientifico del comitato pediatrico (PDCO), secondo cui l'uso di ambroxolo e bromexina varia significativamente nella pratica clinica pediatrica a livello dell'UE. Sulla base della sua esperienza clinica, il PDCO ha ritenuto che non vi sia la necessità di un utilizzo dei medicinali in questione in questa indicazione nei bambini di età inferiore a due anni. Il PDCO ha inoltre ritenuto che questi medicinali non siano più l'opzione di trattamento preferenziale nella gestione dell'IRDS.

Tenendo conto di tutti gli elementi sopra menzionati, il PRAC ha concluso che i dati riesaminati corroborano le modifiche delle informazioni sul prodotto al fine di evidenziare il rischio di gravi reazioni avverse cutanee, e che ulteriori restrizioni di età per riflettere i timori riguardo al rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti ambroxolo e bromexina non siano giustificate sulla base dei dati disponibili.

Conclusione generale e motivazioni della raccomandazione aggiornata del PRAC

Considerato che

- il PRAC ha valutato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE alla luce dei dati di farmacovigilanza riguardanti i medicinali contenenti ambroxolo e bromexina;
- il PRAC ha riesaminato la totalità dei dati presentati a sostegno della sicurezza e dell'efficacia dei medicinali contenenti ambroxolo e bromexina, tra cui la documentazione presentata dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i contributi degli esperti;
- il PRAC ha ritenuto che sussistesse la ragionevole possibilità di rischio di SCAR associato ad ambroxolo e bromexina;
- il PRAC ha ritenuto che ambroxolo e bromexina siano associati a un aumento del rischio di reazioni di ipersensibilità;
- il PRAC era del parere che il rischio di SCAR vada affrontato indicandolo nelle informazioni sul prodotto, includendo un'avvertenza affinché pazienti e assistenti riconoscano i prodromi di SCAR e interrompano immediatamente il trattamento nel caso in cui compaiano tali segni;
- il PRAC ha ritenuto che i dati disponibili fossero insufficienti a giustificare nuove restrizioni di età;

pertanto, il PRAC raccomanda la variazione dei termini per l'autorizzazione all'immissione in commercio per tutti i medicinali contenenti ambroxolo e bromexina di cui all'allegato I, seguendo quanto specificato nell'allegato III della raccomandazione aggiornata del PRAC che riporta i relativi paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo.

Di conseguenza, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti ambroxolo e bromexina resta favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto specificate in precedenza.

2 – Posizione aggiornata del CMDh

Tutti i dati disponibili trasmessi e relativi all'efficacia e alla sicurezza dei medicinali sono stati riesaminati dal PRAC per valutare l'impatto potenziale dei nuovi dubbi in materia di sicurezza individuati nel rapporto rischi/benefici già stabilito dei medicinali autorizzati. Dopo aver esaminato la raccomandazione aggiornata del PRAC, il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche generali del PRAC ed è quindi del parere che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti ambroxolo e bromexina debbano essere modificate. Il CMDh ha confermato la raccomandazione del PRAC sul fatto che le prove disponibili non giustificassero in misura sufficiente un cambiamento del rapporto rischi/benefici già stabilito, a condizione di mettere in atto le modifiche ai paragrafi 4.4 e 4.8 delle informazioni sul prodotto, come specificato nell'allegato III. Solo tali modifiche, adottate e incluse nella posizione del CMDh, sono giuridicamente vincolanti e devono essere implementate dagli Stati membri.