

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Folkodin je morfinanový alkaloid, který je derivátem morfinu s 2-morfolinoethylovou skupinou na pozici 3. Jedná se o opioid, který působí přímo na prodlouženou míchu, centrum kašle v rámci centrálního nervového systému. Používá se k léčbě kašle a příznaků nachlazení u dětí a dospělých.

Folkodin se používá jako látka potlačující kašel od 50. let 20. století. V Evropské unii (EU) jsou léčivé přípravky obsahující folkodin v současné době schváleny v sedmi členských státech EU: Belgie, Francie, Chorvatsko, Irsko, Litva, Lucembursko a Slovinsko. Přípravky obsahující folkodin jsou rovněž k dispozici v Severním Irsku. Přípravky obsahující folkodin jsou dodávány na trh v členských státech EU k symptomatické léčbě akutního suchého neproduktivního kašle u dospělých a dětí. Věková hranice pro použití u dětí se u jednotlivých schválených přípravků liší, přičemž nejnížší schválenou věkovou hranicí je 30 měsíců. Léčivé přípravky obsahující folkodin se vydávají na lékařský předpis i bez něj. Přípravky dostupné bez lékařského předpisu mají omezenou dobu používání až několik dnů, po kterých je třeba vyhledat lékaře, což je v souladu s obecnými pokyny pro volně prodejné přípravky. Hrubý odhad kumulativní expozice u všech přípravků ve všech zemích EU dohromady činí přibližně 1 025 437 089 pacientoroků. Expozice je nejvyšší ve Francii, kde je kumulativní expozice přibližně 1 022 141 456 pacientoroků.

V roce 2011 zahájila agentura ANSM přezkoumání podle článku 31 týkající se možného rizika IgE senzibilizace vůči neuromuskulárním blokátorům (NMBA), jako je atracurium, cisatracurium, mivacurium, pancuronium, rocuronium, suxamethonium a vecuronium, při používání folkodinu. Přezkoumání bylo zahájeno po zveřejnění údajů z literatury, které naznačují souvislost mezi spotřebou folkodinu a zkříženou senzibilizací vůči NMBA vedoucí k anafylaktickým reakcím během anestezie. Publikované údaje se týkaly především Norska a Švédska, kde folkodin již nebyl dodáván na trh. Ve Francii údaje ze spontánních hlášení naznačují 25% nárůst počtu anafylaktických šoků vyvolaných NMBA v období 2008–2009 ve srovnání s obdobím 2003–2004. To se časově shodovalo s 9% zvýšením spotřeby přípravků obsahujících folkodin ve Francii mezi oběma obdobími. V důsledku toho agentura ANSM změnila status léčivého přípravku obsahujícího folkodin, pokud jde o předepisování, výhradně na předpis a zahájila postup přezkoumání podle článku 31.

Po důkladném přezkoumání dostupných údajů během postupu přezkoumání v roce 2011 Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) konstatoval, že důkazy o souvislosti mezi užíváním folkodinu a anafylaxí spojenou s NMBA jsou nepřímé, ne zcela konzistentní a nepodporují závěr, že existuje významné riziko zkřížené senzibilizace vůči NMBA a následného rozvoje anafylaxe během chirurgického zákroku. Výbor CHMP však rovněž dospěl k závěru, že je zapotřebí další zkoumání možné souvislosti mezi užíváním folkodinu a anafylaxí spojenou s NMBA. Na základě tohoto přezkoumání bylo uloženo provedení peregistrační studie bezpečnosti.

Mezitím v roce 2021 australský tým (Sadleir a kol. 2021) zveřejnil výsledky monocentrické studie provedené v západní Austrálii, která porovnávala skupinu pacientů s anafylaxí vyvolanou NMBA (tj. rocuroniem a vecuroniem) se skupinou pacientů, kteří měli anafylaxi vyvolanou cefazolinem. Výsledky poukázaly na roli obezity jako rizikového faktoru pro anafylaxi související s NMBA a vyplynulo z nich, že spotřeba folkodinu je spojena s velmi významným rizikem anafylaxe vyvolané NMBA myorelaxancii. Tato studie byla hodnocena v rámci jednotného hodnocení prostřednictvím pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti folkodinu dokončeného v roce 2022 (PSUSA/00002396/202105). V důsledku toho bez ohledu na různé postupy anestezie, a tedy na skutečnost, že výsledky australské studie nemohly být v EU plně extrapolovány, výbor PRAC usoudil, že nelze vyloučit příčinnou souvislost mezi folkodinem a zkříženou reaktivitou na NMBA a doporučil, aby během čekání na výsledky studie ALPHO byly aktualizovány informace o přípravku pro všechny přípravky obsahující folkodin (včetně kombinací s fixní dávkou) s cílem upozornit pacienty a zdravotnické pracovníky, že mezi folkodinem a NMBA byla hlášena zkřížená reaktivita vedoucí k závažným alergickým reakcím (anafylaxi).

Dne 30. června 2022 obdržela francouzská agentura pro léčivé přípravky (ANSM) předběžné výsledky studie ALPHO, uložené poregistrační studie bezpečnosti hodnotící riziko anafylaxe vyvolané NMBA po použití folkodinu, která byla provedena jako podmínka pro registraci léčivých přípravků obsahujících folkodin po předchozím přezkoumání v roce 2011. Výsledky studie prokázaly statisticky významnou souvislost mezi expozicí folkodinu a rizikem perianestetické anafylaktické reakce související s NMBA.

Na základě těchto nových údajů, které jsou v souladu s australskou studií týmu Sadleir a kol., agentura ANSM zohlednila hypotézu, že spotřeba folkodinu je pravděpodobně spojena s rizikem nepředvídatelné perianestetické anafylaktické reakce související s NMBA, jak bylo potvrzeno. I když australská studie prokázala, že spotřeba folkodinu může být rizikovým faktorem anafylaxe vyvolané NMBA, výsledky této monocentrické studie nemohly být vzhledem k různým postupům anestezie plně extrapolovány na EU. Studie ALPHO byla uložena po předložení záležitosti k přezkoumání v roce 2011 jako podmínka pro registraci v EU a poskytla spolehlivější výsledky podle příslušné metodiky (multicentrická studie provedená v EU u významného počtu pacientů).

S ohledem na nové údaje z poregistrační studie bezpečnosti a s ohledem na závažnost a nepředvídatelnost tohoto rizika a na to, že léčivé přípravky obsahující folkodin se používají k léčbě život neohrožujících funkčních příznaků (neproduktivního kašle), dospěla agentura ANSM k názoru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících folkodin již není příznivý, a zvažovala pozastavení rozhodnutí o registraci těchto přípravků ve Francii.

Dne 19. srpna 2022 zahájila francouzská agentura pro léčivé přípravky (ANSM) postup Unie pro naléhavé záležitosti podle článku 107i směrnice 2001/83/ES a požádala výbor PRAC o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících folkodin a o vydání doporučení, zda by měla být rozhodnutí o registraci těchto přípravků zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Výbor PRAC dne 1. prosince 2022 přijal doporučení, které bylo poté v souladu s čl. 107k směrnice 2001/83/ES posouzeno koordinační skupinou CMDh.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Z celkových dostupných údajů vyplývá, že účinnost léčivých přípravků obsahujících folkodin v symptomatické léčbě neproduktivního kašle se považuje za prokázanou s ohledem na rozhodnutí o registraci těchto léčivých přípravků i na závěry o účinnosti v předchozím předložení záležitosti výboru CHMP k přezkoumání v roce 2011. Od výše uvedeného přezkoumání nebyly k dispozici žádné nové údaje o účinnosti. Z hlediska celkového bezpečnostního profilu folkodinu patří většina nežádoucích účinků léčivého přípravku ke gastrointestinálním a psychiatrickým poruchám, podobně jako u jiných opioidů. V průběhu let však kazuistiky a výsledky studií vyvolaly obavy, že pacienti léčení folkodinem mohou být vystaveni riziku alergických reakcí, a dokonce anafylaktické reakce na jiné látky, zejména alergeny s kvartérním iontem amonia, např. NMBA.

Pokud jde o toto riziko, výbor CHMP v roce 2011 provedl přezkum a usoudil, že důkazy o souvislosti mezi folkodinem a anafylaxí související s NMBA jsou nepřímé a nejsou zcela konzistentní. Výbor CHMP nicméně dospěl k závěru, že je zapotřebí další zkoumání možné souvislosti mezi užíváním folkodinu a anafylaxí spojenou s NMBA. Na základě předložení záležitosti k přezkoumání bylo uloženo provedení poregistrační studie bezpečnosti. Výsledky takové studie s názvem ALPHO byly k dispozici v roce 2022 a byly důkladně vyhodnoceny v rámci současného přezkoumání bezpečnosti. Výsledky studie ALPHO prokázaly statisticky významnou souvislost mezi použitím folkodinu během 12 měsíců před anestezií a rizikem perianestetické anafylaktické reakce související s NMBA (OR upravené = 4,2; 95% CI[2,5; 6,9]). Navzdory určitým zjištěným omezením studie údaje z této studie ukazují na souvislost mezi rizikem anafylaxe spojené s NMBA a předchozím užíváním folkodinu, kterou nelze vyvrátit jinými účinky či zkrácenými. Kromě toho zjištění studie ALPHO doplňují k souhrnným důkazům z literatury

a předchozích epidemiologických studií, že folkodin je důležitým rizikovým faktorem anafylaxe související s NMBA. Výbor PRAC je tudíž toho názoru, že na základě všech důkazů je příčinná souvislost mezi užíváním folkodinu a anafylaxí související s NMBA považována za dostatečně prokázanou.

Je třeba také zdůraznit, že i přes nízký počet doložených případů anafylaxe specificky související s folkodinem je perioperační anafylaxe (včetně anafylaxe vyvolaná NMBA) závažným a život ohrožujícím zdravotním stavem, který je vzácný (1/10 000 postupů anestezie), ale s relativně vysokou úmrtností (4–6 %). Proto je třeba přijmout veškerá dostupná opatření ke snížení jeho incidence. Jak je uvedeno v bodě 2.2.4, je třeba poznamenat, že širší škála látek může vyvolat zkříženou senzibilizaci vůči NMBA a způsobit anafylaxi související s NMBA. Ve studii ALPHO představovala expozice těmto látkám zavádějící riziko. Expozici těmto látkám, jako je například expozice kvartérním iontům amonia na pracovišti, však nemusí být možné identifikovat ani plně předcházet či minimalizovat. Na základě přezkoumaných důkazů je folkodin identifikován jako rizikový faktor pro anafylaxi související s NMBA bez ohledu na další rizikové faktory. Důležité je, že epidemiologické studie naznačují, že po stažení léčivých přípravků obsahujících folkodin z trhu je významně snížen počet perioperačních případů anafylaxe. Tuto skutečnost podporuje studie provedená v Norsku, ve které se šest let po stažení léčivých přípravků obsahujících folkodin z norského trhu výrazně snížila IgE senzibilizaci norské populace a zvýšila se klinická tolerance k NMBA (De Pater, 2017). Z těchto výsledků vyplývá možný vliv působení na užívání folkodinu.

V souvislosti s postupem a vzhledem k důkazům přezkoumaným a zaznamenaným výše výbor PRAC projednal možná opatření, která by minimalizovala riziko anafylaxe související s NMBA na přijatelnou úroveň, jako je omezení indikace, aktualizace informací o přípravku, změna stavu, kdy je přípravek vydáván pouze na předpis, karta pacienta a zaslání přímých informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům. Celkově výbor PRAC nepovažuje opatření k minimalizaci rizik za vhodná a účinná opatření ke snížení rizika anafylaxe spojené s NMBA u pacientů, kteří byli v minulosti léčeni folkodinem, na přijatelnou úroveň. Projednávaná opatření k minimalizaci rizik obecně zvyšují informovanost zdravotnických pracovníků a pacientů o stávajícím riziku (např. změny v souhrnu údajů o přípravku, přímé informační dopisy zdravotnickým pracovníkům, karta pacienta) nebo snižují počet pacientů užívajících folkodin (např. omezení indikace nebo změna právního statusu). Tato opatření však u jednotlivých pacientů vystavených folkodinu neminimalizují riziko anafylaxe spojené s NMBA. Rozhodnutí použít NMBA během anestezie se navíc zakládá na klinické nutnosti a nelze se mu vyhnout v žádné subpopulaci bez ohledu na užívání folkodinu v anamnéze. Proto jsou pacienti léčeni folkodinem stále vystaveni riziku anafylaxe související s NMBA, která je považována za závažnou, nepředvídatelnou a život ohrožující. Výbor PRAC rovněž nemohl určit opatření, která by zdravotnickým pracovníkům umožnila zjistit, u kterých pacientů léčených folkodinem dojde ke vzniku zkřížené senzibilizace a reakci na NMBA. Výbor PRAC navíc nedokázal stanovit podmínku (podmínky), při jejichž splnění by byl u těchto přípravků u definované populace pacientů prokázán příznivý poměr přínosů a rizik. Výbor PRAC rovněž konstatoval, že v členských státech EU jsou k léčbě neproduktivního suchého kašle k dispozici jiné terapeutické alternativy, například kodein, ethylmorfin, dextromethorfan, butamirát a jiné.

Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že riziko perianestetické anafylaktické reakce související s NMBA převyšuje přínosy léčivých přípravků obsahujících folkodin při léčbě neproduktivního kašle, což je symptomatická indikace považovaná za akutní, a nikoli závažnou.

Výbor PRAC proto doporučil registraci léčivých přípravků obsahujících folkodin zrušit.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 107i směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky obsahující folkodin.
- Výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje o léčivých přípravcích obsahujících folkodin v souvislosti s rizikem perianestetické anafylaktické reakce související s NMBA, a to písemně a při ústním vysvětlení. To zahrnovalo výsledky observačních studií (včetně studie ALPHO), údaje z literatury, kazuistiky po uvedení přípravku na trh, jakož i odpovědi předložené držiteli rozhodnutí o registraci a příspěvky předložené zúčastněnými stranami.
- Výbor PRAC dospěl k závěru, že přezkoumané údaje potvrzují souvislost mezi užíváním folkodinu a rizikem perianestetické anafylaktické reakce na NMBA, což je nepředvídatelná a potenciálně život ohrožující situace.
- U pacientů, kteří byli léčeni folkodinem, nebylo možné identifikovat žádné specifické charakteristiky perianestetické anafylaktické reakce na NMBA, a proto se má za to, že všichni tito pacienti jsou vystaveni riziku. Výbor PRAC navíc nebyl schopen určit opatření k minimalizaci rizik, která by byla účinná při snižování rizika perianestetické anafylaktické reakce související s NMBA u pacientů, kteří byli léčeni léčivými přípravky obsahujícími folkodin.
- Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že riziko perianestetické anafylaktické reakce související s NMBA převyšuje přínosy folkodinu při léčbě neproduktivního kašle, což je symptomatická indikace považovaná za akutní, a nikoli závažnou.
- Dále výbor PRAC nebyl schopen stanovit podmínky, které by v případě splnění prokázaly příznivý poměr přínosů a rizik u léčivých přípravků obsahujících folkodin u definované populace pacientů.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících folkodin již není příznivý a rozhodnutí o registraci těchto přípravků má být zrušeno.

Stanovisko skupiny CMDh

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí skupina CMDh s celkovými závěry a odůvodněním doporučení výboru PRAC.

Celkové shrnutí

V důsledku toho se skupina CMDh domnívá, že poměr přínosů a rizik u přípravků obsahujících folkodin již není příznivý.

Skupina CMDh proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje registraci léčivých přípravků obsahujících folkodin zrušit.