

Bilag II

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for opretholdelse af
markedsføringstilladelserne fremlagt af EMA**

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af produkter indeholdende pholcodin (se bilag I)

Baggrund

Pholcodin er et centralt virkende antitussivt opiat, der anvendes til behandling af hoste og forkølelssymptomer hos voksne og børn. De første kliniske undersøgelser af virkningen af pholcodin som antitussivum stammer fra 1950. Pholcodin har været markedsført i flere årtier i EU, hvor der nu foreligger markedsføringstilladelser i Belgien, Frankrig, Irland, Litauen, Luxembourg, Malta, Slovenien, Spanien og Det Forenede Kongerige, enten som receptpligtige eller receptfri præparater.

Den 28. januar 2011 indbragte Frankrig en sag i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer. CHMP blev anmodet om at udtale sig om, hvorvidt markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende pholcodin burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

Den franske lægemiddelstyrelses betænkeligheder havde baggrund i den potentielle risiko for, at pholcodin kan medføre IgE-sensibilisering over for neuromuskulære blokkere (NMBA). Offentliggjorte data tyder på, at der er sammenhæng mellem indtagelse af pholcodin og krydssensibilisering over for NMBA resulterende i anafylaktiske reaktioner under kirurgiske indgreb. De offentliggjorte data henviser hovedsageligt til Norge og Sverige, hvor pholcodin ikke længere markedsføres. I Frankrig tyder data fra spontan indberetning på, at der er sket en stigning på 25 % i antallet af anafylaktiske shock udløst af NMBA i perioden 2008/2009 i forhold til perioden 2003/2004. Dette falder sammen med en stigning på 9 % i forbruget af produkter indeholdende pholcodin i Frankrig i tidsrummet mellem de to perioder. I konsekvens heraf har den franske lægemiddelstyrelse ændret udleveringsbestemmelserne for lægemidler indeholdende pholcodin, således at de nu udelukkende er receptpligtige, og har indledt denne indbringelse.

Videnskabelig diskussion

Produkter indeholdende pholcodin har haft stor udbredelse gennem adskillige årtier, hvilket har gjort det muligt at indsamle relevante sikkerhedsdata. Hovedparten af de indberettede bivirkninger fra kliniske undersøgelser, litteraturen og erfaringer efter markedsføring er af gastrointestinal og psykiatrisk art og er velkendte og hyppigt indberettede i forbindelse med opiater. De foreliggende data synes at pege på, at pholcodin er mindst lige så sikkert som kodein og har den fordel at være uden dettes potentiale for afhængighed.

I de senere år har observationer i Norge fået et team af forskere til at rejse muligheden af, at et højt forbrug af hostestillende miksturer i disse lande er forbundet med øget prævalens af IgE-antistoffer mod pholcodin, morphin og suxamethonium, og ultimativt med højere incidens af IgE-medierede anafylaktiske reaktioner over for NMBA^{1,2}. På grundlag af immunologiske analyser anvendt til bestemmelse af prævalensen af antistoffer mod disse aktive stoffer i forskellige populationer samt indberetningsrater for NMBA-relateret anafylaksi under anæstesi har forskerne konkluderet, at tilbagetrækningen af pholcodin fra markedet i Norge i løbet af 1-2 år førte til et væsentligt fald i IgE- og IgE-antistoffer mod pholcodin og, i løbet af tre år, i frekvensen af formodet anafylaksi over for NMBA. Data fra Sverige, hvor pholcodin ikke har været markedsført siden 80'erne, tyder ligesom i Norge på, at niveauet af IgE-sensibilisering over for pholcodin med tiden har været aftagende, sideløbende med faldet i antallet af tilfælde af NMBA-relateret anafylaksi³.

Dokumentationen til støtte herfor er uddraget af økologiske undersøgelser, der er foretaget af et enkelt forskerhold, som har baseret sig på spontant indberettede reaktioner mod NMBA. Skønt dataene fra Sverige og Norge synes at være overensstemmende, kan andre faktorer være forklaringen på iagttagelserne. I de senere år har det norske netværk for anafylaksi under general anæstesi, som indsamler disse rapporter, været udsat for en mindre intensiv reklame, hvorfor det iagttagne fald i indberetninger muligvis ikke afspejler en faktisk lavere hyppighed. Det skal

¹ Johansson SGO et al. National pholcodine consumption and the prevalence of IgE-sensitisation; a multicenter study. *Allergy* 2010 Apr; 65 (4): 498-502.

² Florvaag E, Johansson SGO, Irgens Å, de Pater GH. IgE-sensitisation to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy* 2011; 66: 955-960.

³ Johansson SGO and al. Pholcodine caused anaphylaxis in Sweden 30 years ago. *Allergy* 2009; 64: 820-821.

ligeledes bemærkes, at skønt antallet af indberetninger om anafylaksi i Norge har været lavere efter tilbagetrækningen af pholcodin, har der ikke været nogen ændring i redaktionernes sværhedsgrad. Reaktionen af klasse II og III udgør fortsat størstedelen af de indberettede tilfælde, ligesom da pholcodin endnu var på markedet.

De manglende indberetninger om IgE-medierede anafylaktiske reaktioner over for NMBA i Sverige siden 1990 sætter yderligere spørgsmålstegn ved pålideligheden af dataene, da NMBA, uanset brugen af pholcodin, under alle omstændigheder må forventes at medføre anafylaktiske reaktioner, og de svenske data således ikke synes at afspejle den forventede baggrundsforekomst.

I lande med små befolkninger som Norge (4,8 mio.) og Sverige (9,3 mio.), kan konfunderende faktorer som ændrede anæstesi-procedurer, de anvendte produkttyper ved anæstesi og det totale forbrug af NMBA tænkes at spille en rolle som forklaring på resultaterne.

Selv hvis man antager, at pholcodin-sensibilisering har en vis biologisk plausibilitet, og at de spontant indberettede tilfælde afspejler den faktiske prævalens af anafylaktiske reaktioner under kirurgiske indgreb, kan en lang række andre midler også være ansvarlige. Hvis andre stoffer, der indeholder kvaternære ammoniumforbindelser, i praksis kan inducere krydssensibilisering for NMBA, og hvis sådanne stoffer findes i mange husholdningsprodukter, må der sættes spørgsmålstegn ved specificiteten af IgE over for pholcodin. Dette kan tænkes at være grunden til, at data fra lande som USA og Holland ikke stemmer overens med pholcodin-hypotesen: Pholcodin markedsføres ikke i disse lande, men alligevel er der en høj prævalens af IgE over for pholcodin og morfin. Selv hvis prævalensen af sensibilisering er høj, er den kliniske relevans af disse resultater i sidste instans tvivlsom.

Endnu et forhold, der må tages i betragtning, er, at anafylaktiske reaktioner over for selve pholcodinet synes at være sjældne. Der er beskrevet meget få tilfælde, skønt stoffet har været genstand for omfattende brug i flere årtier og endda i nogle lande udleveres uden recept.

CHMP har søgt rådgivning om dette spørgsmål hos en ad hoc-ekspertgruppe hovedsagelig bestående af immunologer og anæstesiologer. I gruppen var der delte meninger om styrken af dokumentationen for en sammenhæng mellem eksponering for pholcodin og allergiske reaktioner over for NMBA, men der var dog enighed om, at spørgsmålet kræver yderligere undersøgelse.

Størstedelen af eksperterne var af den opfattelse, at skønt sensibilisering for pholcodin og udvikling af allergiske reaktioner over for NMBA er en mulighed, er den foreliggende dokumentation svag, hovedsageligt på grund af uoverensstemmelser og metoderelateret bias. Til støtte for denne opfattelse henviste nogle af eksperterne til data fra USA, der viser, at sensibilisering forekommer selv uden brug af pholcodin, hvilket styrker antagelsen om, at andre stoffer er i stand til at udløse denne form for krydssensibilisering. Andre af eksperterne satte spørgsmålstegn ved specificiteten af de test, som det norske forskerteam anvendte til bestemmelse af IgE-sensibilisering over for pholcodin. De henviste til, at der manglede et strengt inklusionskriterium for anafylaksi (dvs. der kunne inkluderes tilfælde med spontan helbredelse eller med et "mildt" klinisk billede) i undersøgelserne, og til, at det var spontant indberettede bivirkninger, der lå til grund for bestemmelsen af incidensen af NMBA-relateret anafylaksi. Der blev udtrykt divergerende opfattelser af styrken af den epidemiologiske evidens, der var baseret på de svenske og norske erfaringer, det forsøgslignende forløb bestående i seponeringen af lægemidlet i de to lande til forskellig tid og den biologiske plausibilitet af hypotesen.

Ekspertene tog desuden i betragtning, at beslutningen om at bruge et NMBA bliver taget på grundlag af det kliniske behov og er uundgåelig, uanset hvordan pholcodin tidligere har været anvendt. Derfor bliver der på nuværende tidspunkt ikke søgt oplysning om tidligere eksponering for pholcodin, og dette ville sandsynligvis være en kompliceret proces, da størstedelen af patienterne enten ikke ville vide eller ikke kunne huske, at de har taget det. I det virkelige liv, hvor specialisterne ikke har mulighed for at tage denne faktor i betragtning i det kliniske arbejde, anses

undersøgelse af den enkelte patients eksponering for pholcodin inden anæstesi ikke at ville være en fordel, da det ikke ville ændre praksis ved anæstesi.

I litteraturen findes omfattende dokumentation for opiater centralt betingede hostestillende egenskaber, og specielt pholcodin har været brugt til denne indikation siden 1950'erne. Da pholcodin er et gammelt produkt, ville metodologien i størstedelen af undersøgelserne af stoffets virkning blive anset for at være ringe, vurderet efter en moderne standard. De fleste undersøgelser var ikke tilstrækkeligt kontrollerede, og i nogle af dem anvendtes kombinationsprodukter, hvilket gør det vanskeligt at udskille og fastlægge virkningen af pholcodin isoleret. Der ikke udført undersøgelser af langtidsvirkningerne af pholcodin. De eksisterende data er imidlertid sammenhængende og understøtter virkningen af pholcodin til behandling af akut, uproduktiv hoste.

Den nyeste undersøgelse, der blev udført af Zambon og offentliggjort i 2006, var en sammenligning af pholcodin og dextromethorphan i et randomiseret, blindet design og viste, at de to stoffer svarede til hinanden i virkning hvad angår hostefrekvens om dagen og om natten hos voksne patienter med akut, uproduktiv hoste. Denne undersøgelse har sine begrænsninger i form af manglende placebokontrolarm og den ikke validerede og subjektive karakter af udfaldet (hostefrekvens og -intensitet), men en effekt blev iagttaget meget tidligt i behandlingen. Resultatet understøtter virkningen af pholcodin til behandling af akut, uproduktiv hoste.

Konklusion og anbefalinger

På baggrund af alt det ovenstående konkluderede CHMP, at evidensen for en sammenhæng mellem pholcodin og NMBA-relateret anafylaksi er indirekte og ikke fuldstændig sammenhængende og ikke støtter en konklusion om, at der er nævneværdig risiko for krydssensibilisering over for NMBA og efterfølgende udviklingen af anafylaksi under kirurgiske indgreb. Det vil kræve yderligere data at klarlægge den mulige sammenhæng mellem brug af pholcodin og NMBA-relateret anafylaksi.

Udvalget konkluderede derfor, at fordelene ved pholcodin til behandling af uproduktiv hoste på grundlag af de aktuelt foreliggende oplysninger opvejer risiciene, og at benefit/risk-forholdet for produkter indeholdende pholcodin til behandling af uproduktiv hoste er positivt under normale anvendelsesbetingelser. Udvalget anbefalede derfor opretholdelse af markedsføringstilladelsen for produkter indeholdende pholcodin.

Udvalget fandt imidlertid, at den mulige sammenhæng mellem brug af pholcodin og NMBA-relateret anafylaksi kræver nærmere undersøgelse. Til dette formål skal indehaverne af markedsføringstilladelserne udføre en case-kontrolundersøgelse som beskrevet i bilag III til denne udtalelse. Protokoludkast til denne undersøgelse skal forelægges CHMP senest 3 måneder efter Kommissionens afgørelse. Da de fleste produkter indeholdende pholcodin er godkendt efter nationale procedurer, skal den endelige undersøgelsesrapport forelægges CHMP inden udgangen af december 2016 for at sikre, at medlemsstaterne har adgang til alle de genererede data, og at vurderingen af dem resulterer i en harmoniseret tilgang.

I betragtning af, at der som en del af denne procedure er foretaget følgende:

- CHMP har allerede foretaget en vurdering af den dokumentation om emnet, som indtil videre er stillet til rådighed fra alle medlemsstater, og har under gennemgangen kunnet konstatere manglerne.
- CHMP har også under denne indbringelsesprocedure gennemgået de indledende forslag til undersøgelsesprotokollen, som forskellige indehavere af markedsføringstilladelserne har fremlagt. Udvalget anser det derfor for vigtigt at koordinere gennemgangen af protokollen for denne case-kontrollerede undersøgelse for at sikre, at undersøgelserne er egnede til at frembringe de data, der er nødvendige for at vurdere den mulige forbindelse mellem anvendelse af pholcodin og anafylaktiske reaktioner relateret til neuromuskulære blokkere (NMBA).

Begrundelse for opretholdelsen af markedsføringstilladelsen

Udvalget gennemgik de foreliggende data om sikkerheden og virkningen af pholcodin, navnlig data, der støtter en sammenhæng mellem brug af pholcodin og udviklingen af NMBA-relateret anafylaksi.

Udvalget fandt, at evidensen for en sammenhæng mellem brug af pholcodin og NMBA-relateret anafylaksi er indirekte og ikke fuldstændig sammenhængende og derfor ikke støtter en konklusion om, at der er nævneværdig risiko for krydssensibilisering over for NMBA og efterfølgende udvikling af anafylaksi under kirurgiske indgreb.

Udvalget tog desuden data fra kliniske undersøgelser i betragtning og det forhold, at virkningen af pholcodin til behandling af uproduktiv hoste er godtgjort gennem dets omfattende anvendelse efter markedsføring.

Udvalget konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende pholcodin til behandling af uproduktiv hoste er gunstigt under normale anvendelsesbetingelser.

Udvalget anbefalede opretholdelse af markedsføringstilladelserne for de i bilag I omhandlede produkter.

Betingelserne for markedsføringstilladelserne fremgår af bilag III.