

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Pholcodin er et morfinanalkaloid, der er et derivat af morfin med en 2-morpholinoethylgruppe i 3-positionen. Det er et opiat, der virker direkte på medulla oblongata, hostecentret i centralnervesystemet og anvendes til behandling af hoste og forkølelsessymptomer hos børn og voksne.

Pholcodin har været anvendt som hostestillende middel siden 1950'erne. I Den Europæiske Union (EU) er lægemidler indeholdende pholcodin i øjeblikket godkendt i syv EU-medlemsstater: Belgien, Kroatien, Frankrig, Irland, Litauen, Luxembourg og Slovenien. Lægemidler indeholdende pholcodin fås også i Nordirland. Lægemidler indeholdende pholcodin markedsføres i EU's medlemsstater til symptomatisk behandling af akut tør, uproduktiv hoste hos voksne og børn. Aldersgrænsen for anvendelse hos børn er forskellig for de godkendte produkter, hvor 30 måneder er den laveste godkendte aldersgrænse. Lægemidler indeholdende pholcodin fås både på recept og i håndkøb. De ikke-receptpligtige lægemidler har en begrænset behandlingsvarighed på op til et antal dage, hvorefter der bør søges lægehjælp, hvilket er i overensstemmelse med de generelle retningslinjer for håndkøbsprodukter (OTC-produkter). Et groft skøn over den kumulative eksponering for alle produkter i alle EU-lande tilsammen er ca. 1 025 437 089 patientår. Eksponeringen er størst i Frankrig, hvor den kumulative eksponering er ca. 1 022 141 456 patientår.

I 2011 indledte ANSM en artikel 31-indbringelse vedrørende en potentiel risiko for IgE-sensibilisering over for neuromuskulære blokkere (NMBA'er) som f.eks. atracurium, cisatracurium, mivacurium, pancuronium, rocuronium, suxamethonium og vecuronium ved anvendelse af pholcodin. Indbringelsen blev indledt efter offentliggørelsen af litteratordata, der tydede på en sammenhæng mellem indtagelse af pholcodin og krydssensibilisering over for NMBA'er, som medførte anafylaktiske reaktioner under anæstesi. De offentliggjorte data vedrørte hovedsagelig Norge og Sverige, hvor pholcodin ikke længere blev markedsført. I Frankrig tydede data fra spontan indberetning på en stigning på 25 % i antallet af anafylaktiske chok over for NMBA'er i perioden 2008/2009 sammenlignet med perioden 2003/2004. Dette faldt sammen med en stigning på 9 % i forbruget af lægemidler indeholdende pholcodin i Frankrig mellem de to perioder. Som følge heraf ændrede ANSM udleveringsbestemmelserne for lægemidler indeholdende pholcodin til, at lægemidlerne udelukkende er receptpligtige, og indledte en artikel 31-indbringelse.

Efter en grundig gennemgang af de foreliggende data under indbringelsesproceduren i 2011 fastslog Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP), at evidensen for en sammenhæng mellem anvendelse af pholcodin og NMBA-relateret anafylaksi var indirekte og ikke fuldt ud konsistent og ikke understøttede en konklusion om, at der var en betydelig risiko for krydssensibilisering over for NMBA'er og efterfølgende udvikling af anafylaksi under operation. CHMP konkluderede imidlertid også, at der var behov for yderligere undersøgelse af muligheden for en sammenhæng mellem anvendelse af pholcodin og NMBA-relateret anafylaksi. Som resultat af denne indbringelse blev der stillet krav om gennemførelse af et sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring (PASS).

I mellemtiden, i 2021, offentliggjorde et australsk team (Sadleir et al. 2021) resultaterne af et monocenterstudie udført i det vestlige Australien, hvor en gruppe patienter med anafylaksi over for NMBA'er (dvs. rocuronium og vecuronium) blev sammenlignet med en gruppe patienter, der havde anafylaksi over for cefazolin. Resultaterne understregede obesitets rolle som risikofaktor for NMBA-relateret anafylaksi og viste, at indtagelse af pholcodin var forbundet med en meget betydelig risiko for anafylaksi over for muskelafslappende midler i form af NMBA. Dette studie blev vurderet under den fælles procedure for vurdering af de periodiske opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUSA) for pholcodin, som blev afsluttet i 2022 (PSUSA/00002396/202105). Trods de forskellige anæstesimetoder og dermed det forhold, at resultaterne fra det australske studie ikke kunne ekstrapoleres fuldt ud til EU, fandt PRAC derfor, at en årsagssammenhæng mellem pholcodin og krydsreaktivitet over for

NMBA'er ikke kunne udelukkes, og anbefalede, mens man afventede resultaterne fra ALPHO-studiet, at opdatere produktinformationen for alle lægemidler indeholdende pholcodin (herunder fastdosiskombinationer) for at advare patienter og sundhedspersoner om, at der er indberettet krydsreaktivitet mellem pholcodin og NMBA'er, som kan medføre alvorlige allergiske reaktioner (anafylaksi).

De foreløbige resultater af ALPHO-studiet, det krævede sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring (PASS) til vurdering af risikoen for anafylaksi over for NMBA'er efter anvendelse af pholcodin, der blev udført som en betingelse for markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende pholcodin efter den tidligere indbringelse i 2011, blev modtaget af den franske lægemiddelstyrelse (ANSM) den 30. juni 2022. Studiets resultater viste en statistisk signifikant sammenhæng mellem eksponering for pholcodin og risikoen for perianæstetisk anafylaktisk reaktion relateret til NMBA'er.

På grundlag af disse nye data, som er i overensstemmelse med det australske studie foretaget af Sadleir et al, vurderede ANSM hypotesen om, at indtagelse af pholcodin sandsynligvis er forbundet med en risiko for uforudsigelig perianæstetisk NMBA-relateret anafylaktisk reaktion, som bekræftet. Selv om det australske studie har vist, at indtagelse af pholcodin kan være en risikofaktor for NMBA-relateret anafylaksi, kunne resultaterne af dette monocenterstudie ikke ekstrapoleres fuldt ud til EU på grund af forskellige anæstesimetoder. Kravet om ALPHO-studiet blev stillet efter indbringelsen i 2011 som en betingelse for markedsføringstilladelsen i EU og gav mere solide resultater som følge af metoden (multicenterstudie udført i EU blandt et betydeligt antal patienter).

På baggrund af de nye data fra sikkerhedsstudiet efter tilladelse til markedsføring og i betragtning af alvorligheden og uforudsigeligheden af denne risiko samt af, at der anvendes lægemidler indeholdende pholcodin til behandling af ikke-livstruende funktionelle symptomer (uproduktiv hoste), var ANSM af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende pholcodin ikke længere var positivt, og overvejede at suspendere markedsføringstilladelserne for disse lægemidler i Frankrig.

Den 19. august 2022 indledte den franske lægemiddelstyrelse (ANSM) en EU-hasteprocedure i henhold til artikel 107i i direktiv 2001/83/EF og anmodede PRAC om at vurdere betydningen af ovennævnte betænkeligheder for benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende pholcodin og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt markedsføringstilladelsen/-tilladelserne for disse lægemidler bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

PRAC har den 1. december 2022 vedtaget en anbefaling, der efterfølgende er blevet vurderet af CMDh, jf. artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

De samlede tilgængelige data tyder på, at virkningsgraden af lægemidler indeholdende pholcodin til symptomatisk behandling af uproduktiv hoste anses for at være dokumenteret i betragtning af markedsføringstilladelserne for disse lægemidler samt konklusionerne om virkning i den tidligere CHMP-indbringelse i 2011. Der er ikke fremkommet nye data vedrørende virkningsgraden siden den tidligere nævnte indbringelse. Hvad angår pholcodins overordnede sikkerhedsprofil, henhører størstedelen af bivirkningerne under gastrointestinale og psykiatriske lidelser, ligesom for andre opioider. Gennem årene har case-rapporter og resultater af studier imidlertid givet anledning til bekymring for, at patienter, der behandles med pholcodin, kan have risiko for allergiske reaktioner og endda anafylaktisk reaktion på andre stoffer, navnlig allergener med kvaternær ammoniumion, f.eks. NMBA'er.

Hvad angår denne risiko, foretog CHMP i 2011 en gennemgang og vurderede, at evidensen for en sammenhæng mellem pholcodin og NMBA-relateret anafylaksi var indirekte og ikke fuldt ud konsistent. CHMP konkluderede dog, at der var behov for yderligere undersøgelse af muligheden for en

sammenhæng mellem anvendelse af pholcodin og NMBA-relateret anafylaksi. Som resultat af indbringelsen blev der stillet krav om at gennemføre et sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring (PASS). Resultaterne af et sådant studie, kaldet ALPHO, forelå i 2022 og blev grundigt vurderet i denne sikkerhedsgennemgang. Resultaterne fra ALPHO-studiet viste en statistisk signifikant sammenhæng mellem anvendelse af pholcodin i de 12 måneder forud for anæstesi og risiko for perianæstetisk anafylaktisk reaktion relateret til NMBA'er (OR-justeret=4,2 konfidensinterval 95 % [2,5; 6,9]). På trods af visse begrænsninger i studiet viser dataene fra dette studie, at der er en sammenhæng mellem risikoen for NMBA-relateret anafylaksi og tidligere anvendelse af pholcodin, som ikke kan afkræftes af andre virkninger eller bias. Desuden supplerer resultaterne af ALPHO-studiet den kumulerede evidens fra litteraturreporter og tidligere epidemiologiske studier for at pholcodin er en vigtig risikofaktor for NMBA-relateret anafylaksi. PRAC er derfor af den opfattelse, at en årsagssammenhæng mellem anvendelse af pholcodin og NMBA-relateret anafylaksi ud fra den samlede evidens anses for at være tilstrækkeligt dokumenteret.

Det bør også understreges, at på trods af det lave antal dokumenterede tilfælde af anafylaksi specifikt over for pholcodin er perioperativ anafylaksi (herunder anafylaksi over for NMBA'er) en alvorlig og livstruende medicinsk tilstand, som er sjælden (1/10 000 anæstesi-procedurer), men med relativt høj dødelighed (4-6 %). Der bør derfor træffes alle tilgængelige foranstaltninger for at mindske hyppigheden. Som nævnt i pkt. 2.2.4 bemærkes det, at en bredere vifte af stoffer kan fremkalde krydssensibilisering over for NMBA'er og forårsage NMBA-relateret anafylaksi. I ALPHO-studiet var eksponering for sådanne stoffer en konfunderende risiko. Eksponeringen for disse stoffer, f.eks. erhvervsmæssig eksponering for kvaternære ammoniumioner, kan dog muligvis ikke identificeres eller fuldt ud forebygges eller minimeres. På grundlag af den gennemgåede evidens identificeres pholcodin som en risikofaktor for NMBA-relateret anafylaksi uanset andre risikofaktorer. Det er vigtigt at bemærke, at epidemiologiske studier tyder på, at antallet af perioperative tilfælde af anafylaksi er faldet markant, efter at lægemidler indeholdende pholcodin er fjernet fra markedet. Dette understøttes af et studie udført i Norge, hvor den norske population seks år efter tilbagekaldelse af lægemidler indeholdende pholcodin fra det norske marked blev betydeligt mindre følsom over for IgE og klinisk mere tolerant over for NMBA'er (De Pater, 2017). Disse resultater viser den mulige konsekvens af at følge op på anvendelsen af pholcodin.

I forbindelse med proceduren og i lyset af den evidens, der er gennemgået og påpeget ovenfor, drøftede PRAC mulige foranstaltninger, der kan minimere risikoen for NMBA-relateret anafylaksi til et acceptabelt niveau, f.eks. begrænsning af indikation, opdateringer af produktinformationen, ændring af status som receptpligtigt lægemiddel, patientadvarselskort og udsendelse af direkte henvendelse til sundhedspersoner (DHPC). Samlet set finder PRAC ikke, at risikominimeringsforanstaltningerne er hensigtsmæssige og egnede til at reducere risikoen for NMBA-relateret anafylaksi hos patienter, der tidligere er blevet behandlet med pholcodin, til et acceptabelt niveau. Generelt ville de drøftede risikominimeringsforanstaltninger øge sundhedspersoners og patienters bevidsthed om den eksisterende risiko (f.eks. ændringer af produktresuméet, direkte brev til sundhedspersoner og patientadvarselskort) eller reducere antallet af patienter, der anvender pholcodin (f.eks. begrænsning af indikationen eller ændring af juridisk status). Disse foranstaltninger ville dog ikke minimere risikoen for NMBA-relateret anafylaksi for individuelle patienter, der eksponeres for pholcodin. Desuden er beslutningen om at anvende NMBA under anæstesi baseret på klinisk nødvendighed og kan ikke undgås i en underpopulation, uanset hvordan pholcodin tidligere er blevet anvendt. Derfor vil patienter, der eksponeres for pholcodin, stadig have risiko for NMBA-relateret anafylaksi, der anses for at være alvorlig, uforudsigelig og livstruende. PRAC kunne heller ikke identificere foranstaltninger, der ville gøre det muligt for sundhedspersoner at identificere, hvilke af de patienter, der behandles med pholcodin, der vil udvikle krydssensibilisering og reaktioner over for NMBA'er. PRAC kunne desuden ikke identificere betingelser, der, selvom de blev opfyldt, kunne dokumentere et positivt benefit/risk-forhold for disse lægemidler i en defineret patientpopulation. Endelig bemærkede PRAC, at der findes

andre terapeutiske muligheder for behandling af tør, uproduktiv hoste i EU-medlemsstaterne, f.eks. kodein, ethylmorfin, dextromethorphan, butamirat m.fl.

PRAC konkluderede derfor, at risikoen for perianæstetisk anafylaktisk reaktion relateret til NMBA'er opvejer fordelene ved lægemidler indeholdende pholcodin til behandling af uproduktiv hoste, en symptomatisk indikation, der anses for akut og ikke alvorlig.

PRAC anbefalede derfor tilbagekaldelse af markedsføringstilladelseerne for lægemidler indeholdende pholcodin.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

Begrundelsen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- PRAC fulgte proceduren i henhold til artikel 107i i direktiv 2001/83/EF for lægemidler indeholdende pholcodin.
- PRAC gennemgik samtlige foreliggende data om lægemidler indeholdende pholcodin over for risikoen for perianæstetisk anafylaktisk reaktion relateret til NMBA'er, både skriftligt og mundtligt. Dette omfattede resultaterne af observationsstudier (herunder ALPHO-studiet), litteraturodata, case-rapporter efter markedsføring samt svar indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelse og interessenternes indsendelser.
- PRAC fandt, at de gennemgåede data bekræfter en sammenhæng mellem anvendelsen af pholcodin og risikoen for perianæstetisk anafylaktisk reaktion over for NMBA'er, en uforudsigelig og potentielt livstruende situation.
- Der kunne ikke identificeres nogen specifikke karakteristika for perianæstetisk anafylaktisk reaktion over for NMBA hos patienter, der er blevet behandlet med pholcodin, og alle disse patienter anses derfor for at være i risiko. Desuden kunne PRAC ikke identificere risikominimeringsforanstaltninger, der ville være egnede til at reducere risikoen for perianæstetisk anafylaktisk reaktion relateret til NMBA'er hos patienter, der er blevet behandlet med lægemidler indeholdende pholcodin.
- PRAC konkluderede derfor, at risikoen for perianæstetisk anafylaktisk reaktion relateret til NMBA'er opvejer fordelene ved pholcodin til behandling af uproduktiv hoste, en symptomatisk indikation, der anses for akut og ikke alvorlig.
- PRAC kunne desuden ikke identificere betingelser, der, selv om de blev opfyldt, kunne påvise et positivt benefit/risk-forhold for lægemidler indeholdende pholcodin i en defineret patientpopulation.

I lyset af ovenstående konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende pholcodin ikke længere er positivt, og at markedsføringstilladelseerne for disse lægemidler bør tilbagekaldes.

CMDh's indstilling

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

Samlet konklusion

CMDh vurderer som følge heraf, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende pholcodin ikke er positivt.

I henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF anbefaler CMDh derfor tilbagekaldelse af markedsføringstilladelseerne for lægemidler indeholdende pholcodin.