

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Pholcodin ist ein Morphinanalkaloid, d. h. ein Morphinderivat mit einer 2-Morpholinoethyl-Gruppe an Position 3. Es handelt sich um ein Opiat, das direkt auf die Medulla oblongata, das Hustenzentrum des zentralen Nervensystems (ZNS), wirkt und zur Behandlung von Husten und Erkältungssymptomen bei Kindern und Erwachsenen angewendet wird.

Pholcodin wird seit den 1950er Jahren als Hustenmittel eingesetzt. In der Europäischen Union (EU) sind Pholcodin-haltige Arzneimittel derzeit in sieben EU-Mitgliedstaaten (MS) zugelassen: Belgien, Frankreich, Irland, Kroatien, Litauen, Luxemburg und Slowenien. Pholcodin-haltige Arzneimittel sind auch in Nordirland erhältlich. Pholcodin-haltige Arzneimittel wurden in den EU-Mitgliedstaaten zur symptomatischen Behandlung des akuten trockenen, nicht produktiven Hustens bei Erwachsenen und Kindern in den Verkehr gebracht. Die Altersgrenze für die Anwendung bei Kindern variiert zwischen den zugelassenen Arzneimitteln, wobei 30 Monate die niedrigste zugelassene Altersgrenze ist. Pholcodin-haltige Arzneimittel sind sowohl mit als auch ohne Rezept erhältlich. Die nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel haben eine begrenzte Anwendungsdauer von bis zu mehreren Tagen, nach deren Ablauf ärztlicher Rat eingeholt werden sollte. Dies steht im Einklang mit den allgemeinen Leitlinien für rezeptfreie Arzneimittel. Die kumulative Exposition für alle Arzneimittel in allen EU-Ländern zusammen beträgt grob geschätzt etwa 1 025 437 089 Patientenjahre. Die Exposition ist in Frankreich am höchsten, wo die kumulative Exposition etwa 1 022 141 456 Patientenjahre beträgt.

Im Jahr 2011 leitete die ANSM angesichts des potenziellen Risikos einer IgE-Sensibilisierung gegenüber neuromuskulären Blockern (NMBA) wie Atracurium, Cisatracurium, Mivacurium, Pancuronium, Rocuronium, Suxamethonium und Vecuronium bei Anwendung zusammen mit Pholcodin eine Befassung gemäß Artikel 31 ein. Die Befassung wurde nach der Veröffentlichung von Literaturdaten eingeleitet, die auf einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Pholcodin und einer Kreuzsensibilisierung gegenüber NMBA mit der Folge anaphylaktischer Reaktionen während Anästhesien hindeuteten. Die veröffentlichten Daten bezogen sich hauptsächlich auf Norwegen und Schweden, wo Pholcodin aus dem Verkehr genommen wurde. In Frankreich deuteten Daten aus Spontanmeldungen aus dem Zeitraum 2008/2009 im Vergleich zum Zeitraum 2003/2004 auf einen 25-prozentigen Anstieg anaphylaktischer Schocks im Zusammenhang mit NMBA hin. Dies fiel mit einem 9-prozentigen Anstieg der Anwendung pholcodinhaltiger Arzneimittel in Frankreich zwischen den beiden Zeiträumen zusammen. Infolgedessen änderte die ANSM den Verschreibungsstatus pholcodinhaltiger Arzneimittel hin zu einer Verschreibungspflicht und leitete eine Befassung gemäß Artikel 31 ein.

Nach einer gründlichen Überprüfung der verfügbaren Daten während des Befassungsverfahrens im Jahr 2011 stellte der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) fest, dass die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Pholcodin und NMBA-assoziiertes Anaphylaxie indiziell und nicht vollständig konsistent ist und die Schlussfolgerung, dass ein signifikantes Risiko für eine Kreuzsensibilisierung gegenüber NMBA und eine anschließende Entwicklung einer Anaphylaxie während einer Operation besteht, nicht unterstützt wird. Der CHMP gelangte jedoch auch zu dem Schluss, dass weitere Untersuchungen zum möglichen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Pholcodin und NMBA-assoziiertes Anaphylaxie erforderlich sind. Als Ergebnis dieses Befassungsverfahrens wurde die Durchführung einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (PASS) auferlegt.

Unterdessen veröffentlichte ein australisches Team (Sadleir et al. 2021) im Jahr 2021 die Ergebnisse einer in Westaustralien durchgeführten monozentrischen Studie, in der eine Gruppe von Patienten mit Anaphylaxie im Zusammenhang mit NMBA (d. h. Rocuronium und Vecuronium) mit einer Gruppe von Patienten mit Anaphylaxie im Zusammenhang mit Cefazolin verglichen wurde. Die Ergebnisse hoben die Rolle von Adipositas als Risikofaktor für NMBA-assoziiertes Anaphylaxie hervor und zeigten, dass die Anwendung von Pholcodin mit einem sehr signifikanten Risiko einer Anaphylaxie für NMBA-

Muskelrelaxanzien verbunden war. Diese Studie wurde im Rahmen des im Jahr 2022 abgeschlossenen Verfahrens der einheitlichen Beurteilung von regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (Periodic Safety Update Report single assessment, PSUSA) von Pholcodin (PSUSA/00002396/202105) bewertet. Als Ergebnis war der PRAC ungeachtet der unterschiedlichen Anästhesieverfahren und somit der Tatsache, dass die Ergebnisse der australischen Studie nicht vollständig auf die EU extrapoliert werden konnten, der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Pholcodin und einer Kreuzreaktivität mit NMBA nicht ausgeschlossen werden kann, und empfahl, während auf die Ergebnisse der ALPHO-Studie gewartet wird, die Produktinformationen aller pholcodinhaltigen Arzneimittel (einschließlich Festdosiskombinationen) zu aktualisieren, um Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe zu warnen, dass zwischen Pholcodin und NMBA eine Kreuzreaktivität gemeldet wurde, die zu schwerwiegenden allergischen Reaktionen (Anaphylaxie) führen kann.

Die vorläufigen Ergebnisse der ALPHO-Studie, d. h. der auferlegten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (PASS), in der das Risiko einer Anaphylaxie aufgrund von NMBA nach der Anwendung von Pholcodin bewertet wurde und die als Bedingung für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Pholcodin-haltigen Arzneimitteln nach dem vorherigen Befassungsverfahren im Jahr 2011 durchgeführt wurde, gingen am 30. Juni 2022 bei der französischen Arzneimittelbehörde (ANSM) ein. Die Studienergebnisse zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Pholcodin und dem Risiko für perianästhetische anaphylaktische Reaktionen im Zusammenhang mit NMBA.

Auf der Grundlage dieser neuen Daten, die mit der australischen Studie von Sadleir et al. übereinstimmen, berücksichtigte die ANSM die Hypothese, dass die Anwendung von Pholcodin wahrscheinlich wie bestätigt mit einem Risiko für unvorhersehbare perianästhetische anaphylaktische Reaktionen im Zusammenhang mit NMBA assoziiert ist. Obgleich die australische Studie gezeigt hat, dass die Anwendung von Pholcodin ein Risikofaktor für NMBA-assoziierte Anaphylaxie sein könnte, konnten die Ergebnisse dieser monozentrischen Studie aufgrund unterschiedlicher Anästhesieverfahren nicht vollständig auf die EU extrapoliert werden. Die ALPHO-Studie wurde nach dem Befassungsverfahren von 2011 als Bedingung für die Genehmigung für das Inverkehrbringen in der EU auferlegt und lieferte dank ihrer Methodik (multizentrische Studie, die in der EU bei einer signifikanten Anzahl von Patienten durchgeführt wurde) zuverlässigere Ergebnisse.

Angesichts der neuen Daten aus der PASS und unter Berücksichtigung der Schwere und Unvorhersehbarkeit dieses Risikos und der Tatsache, dass Pholcodin-haltige Arzneimittel zur Behandlung nicht lebensbedrohlicher funktioneller Symptome (nicht produktiver Husten) angewendet werden, war die ANSM der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Pholcodin-haltigen Arzneimitteln nicht mehr positiv ist, und zog in Erwägung, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel in Frankreich auszusetzen.

Am 19. August 2022 leitete die französische Arzneimittelbehörde (ANSM) ein EU-Eilverfahren gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG ein und ersuchte den PRAC, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Pholcodin-haltigen Arzneimitteln zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden soll(en).

Der PRAC verabschiedete am 1. Dezember 2022 eine Empfehlung, die dann von der CMDh gemäß Artikel 107 Buchstabe k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Die Gesamtheit der verfügbaren Daten legt angesichts der Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel sowie der Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit im Rahmen der vorherigen

Befassung des CHMP im Jahr 2011 nahe, dass die Wirksamkeit pholcodinhaltiger Arzneimittel bei der symptomatischen Behandlung von nicht produktivem Husten als erwiesen angesehen wird. Seit dem oben genannten Befassungsverfahren wurden keine neuen Daten zur Wirksamkeit verfügbar. In Bezug auf das allgemeine Sicherheitsprofil von Pholcodin ist festzustellen, dass die meisten unerwünschten Arzneimittelwirkungen gastrointestinale und psychiatrische Erkrankungen sind, ähnlich wie bei anderen Opioiden. Im Laufe der Jahre ließen Fallberichte und Ergebnisse von Studien jedoch Bedenken aufkommen, dass bei mit Pholcodin behandelten Patienten das Risiko allergischer Reaktionen und sogar anaphylaktischer Reaktionen auf andere Substanzen, insbesondere Allergene mit einem quartären Ammoniumion, z. B. NMBA, bestehen könnte.

In Bezug auf dieses Risiko führte der CHMP 2011 eine Überprüfung durch und gelangte zu dem Schluss, dass die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Pholcodin und NMBA-assoziiertes Anaphylaxie indiziell und nicht vollständig konsistent ist. Dennoch gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass eine weitere Untersuchung bezüglich der Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen der Anwendung von Pholcodin und NMBA-assoziiertes Anaphylaxie erforderlich ist. Als Ergebnis des Befassungsverfahrens wurde die Durchführung einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (PASS) auferlegt. Die Ergebnisse dieser Studie mit der Bezeichnung ALPHO wurden 2022 verfügbar und im Rahmen der vorliegenden Sicherheitsüberprüfung eingehend bewertet. Die Ergebnisse der ALPHO-Studie zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Anwendung von Pholcodin in den 12 Monaten vor einer Anästhesie und dem Risiko für eine perianästhetische anaphylaktische Reaktion im Zusammenhang mit NMBA (angepasste OR = 4,2 95%-KI [2,5; 6,9]). Trotz einiger identifizierter Einschränkungen der Studie zeigen die Daten aus dieser Studie einen Zusammenhang zwischen dem Risiko einer NMBA-assoziierten Anaphylaxie und einer früheren Anwendung von Pholcodin, der nicht durch andere Effekte oder Verzerrungen widerlegt werden kann. Darüber hinaus ergänzen die Ergebnisse der ALPHO-Studie die kumulierenden Nachweise aus Literaturberichten und früheren epidemiologischen Studien hinsichtlich dessen, dass Pholcodin ein wichtiger Risikofaktor für NMBA-assoziiertes Anaphylaxie ist. Daher ist der PRAC der Ansicht, dass auf der Grundlage der Gesamtheit der Daten ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Pholcodin und NMBA-assoziiertes Anaphylaxie als hinreichend erwiesen anzusehen ist.

Es sollte auch darauf hingewiesen werden, dass trotz der geringen Anzahl dokumentierter Fälle von Anaphylaxie, die spezifisch gegen Pholcodin gerichtet ist, perioperative Anaphylaxie (einschließlich Anaphylaxie im Zusammenhang mit NMBA) eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung ist, die selten auftritt (1/10 000 Narkoseverfahren), aber mit relativ hoher Mortalität einhergeht (4–6 %). Daher sollten alle verfügbaren Maßnahmen ergriffen werden, um die Inzidenz zu verringern. Wie in Abschnitt 2.2.4 erörtert, wird festgestellt, dass ein breiteres Spektrum von Wirkstoffen eine Kreuzsensibilisierung gegenüber NMBA induzieren und eine NMBA-assoziiertes Anaphylaxie verursachen kann. In der ALPHO-Studie stellte die Exposition gegenüber solchen Wirkstoffen ein störendes Risiko dar. Die Exposition gegenüber diesen Wirkstoffen, wie z. B. die berufsbedingte Exposition gegenüber quartären Ammoniumionen, kann jedoch unter Umständen nicht identifiziert oder vollständig verhindert oder minimiert werden. Auf der Grundlage der überprüften Evidenz wird Pholcodin unabhängig von anderen Risikofaktoren als Risikofaktor für NMBA-assoziiertes Anaphylaxie identifiziert. Wichtig ist, dass epidemiologische Studien darauf hinweisen, dass die Anzahl perioperativer anaphylaktischer Fälle signifikant reduziert wird, wenn Pholcodin-haltige Arzneimittel vom Markt genommen werden. Dies wird durch eine in Norwegen durchgeführte Studie gestützt, in der die norwegische Population sechs Jahre, nachdem Pholcodin-haltige Arzneimittel vom norwegischen Markt genommen wurden, signifikant weniger IgE-Sensibilisierung aufwies und NMBA klinisch besser vertrug (De Pater, 2017). Diese Ergebnisse weisen auf die möglichen Auswirkungen der Wirkung auf die Anwendung von Pholcodin hin.

Im Zusammenhang mit dem Verfahren und angesichts der geprüften und oben genannten Evidenz erörterte der PRAC mögliche Maßnahmen, die das Risiko einer NMBA-assoziierten Anaphylaxie auf ein akzeptables Niveau reduzieren würden, wie z. B. Beschränkung der Indikation, Aktualisierung der Produktinformationen, Änderung des Verschreibungsstatus, Patientenpass und Verbreitung einer Direct Healthcare Professional Communication (DHPC). Insgesamt betrachtet der PRAC die Maßnahmen zur Risikominimierung (RMM) nicht als angemessene und wirksame Maßnahmen zur Reduzierung des Risikos einer NMBA-assoziierten Anaphylaxie auf ein akzeptables Niveau bei Patienten, die zuvor mit Pholcodin behandelt wurden. Im Allgemeinen würden die erörterten Risikominimierungsmaßnahmen das Bewusstsein der Angehörigen der Gesundheitsberufe und der Patienten für das bestehende Risiko erhöhen (z. B. Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, DHPC, Patientenpass) oder die Anzahl der Patienten, die Pholcodin anwenden, verringern (z. B. Beschränkung der Indikation oder Änderung des Rechtsstatus). Diese Maßnahmen würden jedoch das Risiko einer NMBA-assoziierten Anaphylaxie für einzelne Patienten, die Pholcodin ausgesetzt waren, nicht minimieren. Darüber hinaus basiert die Entscheidung, einen NMBA während der Narkose anzuwenden, auf der klinischen Notwendigkeit und kann in keiner Subpopulation vermieden werden, unabhängig von der Vorgeschichte der Anwendung von Pholcodin. Daher wären Patienten, die Pholcodin ausgesetzt sind, immer noch dem Risiko einer NMBA-assoziierten Anaphylaxie ausgesetzt, die als schwerwiegend, unvorhersehbar und lebensbedrohlich betrachtet wird. Der PRAC konnte auch keine Maßnahmen identifizieren, die es Angehörigen der Gesundheitsberufe ermöglichen würden festzustellen, welche mit Pholcodin behandelten Patienten eine Kreuzsensibilisierung und Reaktionen auf NMBA entwickeln. Ferner konnte der PRAC keine Bedingung(en) identifizieren, die bei Erfüllung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Arzneimittel bei einer definierten Patientenpopulation ergeben würde(n). Schließlich stellte der PRAC fest, dass in den EU-Mitgliedstaaten andere therapeutische Alternativen zur Behandlung von nicht produktivem trockenem Husten verfügbar sind, wie z. B. Codein, Ethylmorphin, Dextromethorphan, Butamirat und andere.

Daher gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Risiko für eine perianästhetische anaphylaktische Reaktion im Zusammenhang mit NMBA gegenüber dem Nutzen von Pholcodin-haltigen Arzneimitteln bei der Behandlung von nicht produktivem Husten, einer symptomatischen Indikation, die als akut und nicht schwerwiegend erachtet wird, überwiegt.

Folglich hat der PRAC den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Pholcodin-haltiger Arzneimittel empfohlen.

Begründung der Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG für Pholcodin-haltige Arzneimittel.
- Der PRAC überprüfte schriftlich und in einer mündlichen Erklärung die Gesamtheit der für Pholcodin-haltige Arzneimittel verfügbaren Daten in Bezug auf das Risiko perianästhetischer anaphylaktischer Reaktionen im Zusammenhang mit NMBA. Dies umfasste die Ergebnisse von Beobachtungsstudien (einschließlich der ALPHO-Studie), Literaturdaten, Fallberichte nach der Markteinführung sowie die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Antworten sowie die Einreichungen der Interessenträger.
- Der PRAC war der Auffassung, dass die geprüften Daten einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Pholcodin und dem Risiko für perianästhetische anaphylaktische Reaktionen auf NMBA, eine unvorhersehbare und potenziell lebensbedrohliche Situation, bestätigen.

- Bei Patienten, die mit Pholcodin behandelt wurden, konnten keine spezifischen Merkmale für perianästhetische anaphylaktische Reaktionen auf NMBA festgestellt werden, weshalb alle diese Patienten als gefährdet gelten. Darüber hinaus konnte der PRAC keine Maßnahmen zur Risikominimierung identifizieren, die das Risiko einer perianästhetischen anaphylaktischen Reaktion im Zusammenhang mit NMBA bei Patienten, die mit Pholcodin-haltigen Arzneimitteln behandelt wurden, wirksam verringern würden.
- Der PRAC gelangte daher zu dem Schluss, dass das Risiko für eine perianästhetische anaphylaktische Reaktion im Zusammenhang mit NMBA gegenüber dem Nutzen von Pholcodin bei der Behandlung von nicht produktivem Husten, einer symptomatischen Indikation, die als akut und nicht schwerwiegend erachtet wird, überwiegt.
- Des Weiteren konnte der PRAC keine Bedingungen identifizieren, die, wenn sie erfüllt wären, ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Pholcodin-haltige Arzneimittel in einer definierten Patientenpopulation erzielen würden.

gelangte der PRAC in Anbetracht des Vorstehenden zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Pholcodin-haltigen Arzneimitteln nicht mehr positiv ist und die Zulassung widerrufen werden sollte.

Stellungnahme der CMDh

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.

Schlussfolgerung

Daher stuft die CMDh das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Pholcodin-haltigen Arzneimitteln als nicht günstig ein.

Gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG empfiehlt die CMDh den Widerruf der Zulassungen für Pholcodin-haltige Arzneimittel.