

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der EMA für die
Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Pholcodin-haltigen Arzneimitteln (siehe Anhang I)

Hintergrundinformationen

Pholcodin ist ein Opiat mit zentraler antitussiver Wirkung, das zur Behandlung von Husten und Erkältungssymptomen bei Kindern und Erwachsenen angewendet wird. Die ersten klinischen Studien über die Wirksamkeit von Pholcodin als Antitussivum wurden 1950 durchgeführt. Pholcodin ist seit Jahrzehnten in der Europäischen Union im Verkehr, wo gegenwärtig in Belgien, Frankreich, Irland, Litauen, Luxemburg, Malta, Slowenien, Spanien und im Vereinigten Königreich Genehmigungen für das Inverkehrbringen entweder als verschreibungspflichtiges oder nicht verschreibungspflichtiges Medikament existieren.

Am 28. Januar 2011 leitete Frankreich ein Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in der aktuellen Fassung ein. Der CHMP wurde um ein Gutachten zu der Frage ersucht, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen für Pholcodin-haltige Arzneimittel aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollte.

Die Bedenken der französischen Arzneimittelagentur basieren auf dem potenziellen Risiko von Pholcodin für eine IgE-Sensibilisierung gegenüber neuromuskulären Blockern (NMBA). Die veröffentlichte Literatur legt eine Verbindung zwischen einem Pholcodin-Konsum und Kreuzsensibilisierungen gegen NMBAs nahe, die zu anaphylaktischen Reaktionen während einer Operation führen. Die veröffentlichten Daten beziehen sich hauptsächlich auf Norwegen und Schweden, wo Pholcodin mittlerweile nicht mehr im Verkehr ist. In Frankreich weisen Daten aus Spontanmeldungen auf einen Anstieg der Zahl der anaphylaktischen Schockreaktionen um 25 % im Zeitraum 2008/2009 gegenüber dem Zeitraum 2003/2004 hin. Dies koinzidiert mit einem Anstieg des Konsums von Pholcodin-haltigen Arzneimitteln um 9 % in Frankreich zwischen diesen beiden Zeiträumen. Daher änderte die französische Arzneimittelagentur den Rezeptpflichtstatus von Pholcodin-haltigen Medikamenten auf ausschließlich verschreibungspflichtig und leitete dieses Verfahren ein.

Wissenschaftliche Erörterung

Die umfangreiche Anwendung von Pholcodin-haltigen Arzneimitteln im Verlauf mehrerer Jahrzehnte ermöglichte eine Zusammenstellung von relevanten Sicherheitsdaten. Bei der Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse, die in klinischen Prüfungen, der Literatur und aus Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen berichtet werden, handelt es sich um gastrointestinale und psychiatrische Störungen, die als unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Opiaten bekannt sind und häufig berichtet werden. Die vorhandenen Daten scheinen darauf hinzudeuten, dass Pholcodin mindestens genauso sicher wie Codein ist, dabei aber den Vorteil eines geringeren Abhängigkeitspotenzials aufweist.

In den letzten Jahren veranlassten Beobachtungen in Norwegen ein Forscherteam dazu, die Möglichkeit in Erwägung zu ziehen, dass der hohe Konsum von Hustenmitteln in diesen Ländern im Zusammenhang mit einer erhöhten Prävalenz von IgE-Antikörpern gegen Pholcodin, Morphin und Suxamethonium und letztlich einer höheren Inzidenz von IgE-vermittelten anaphylaktischen Reaktionen auf NMBAs steht^{1,2}. Auf der Grundlage von immunologischen Analysen, mit denen die Prävalenz von Antikörpern gegen diese Wirkstoffe in unterschiedlichen Populationen bestimmt wurde, und der Meldedaten über eine NMBA-assoziierte Anaphylaxie während der Anästhesie gelangten die Forscher zu dem Schluss, dass die Marktrücknahme von Pholcodin in Norwegen

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.

innerhalb von 1 bis 2 Jahren zu einer signifikanten Senkung der IgE-Spiegel und der IgE-Antikörper-Spiegel gegen Pholcodin und innerhalb von 3 Jahren zu einer Verminderung der Häufigkeit von NMBA-assoziiertes Anaphylaxie geführt hat. Daten aus Schweden, wo Pholcodin bis zu den 80er Jahren nicht im Verkehr war, wie auch in Norwegen, weisen darauf hin, dass sich das IgE-Sensibilisierungsniveau gegenüber Pholcodin im Laufe der Zeit parallel zu einer Abnahme der NMBA-assoziierten Anaphylaxie-Fälle gesenkt hat.³

Die Evidenz, mit der dies untermauert wird, stammt aus ökologischen Studien, die von einem Einzelforschungsteam durchgeführt wurden und sich auf spontan berichtete unerwünschte Reaktionen auf NMBAs stützen. Während die Daten aus Schweden und Norwegen konsistent zu sein scheinen, lassen sich die Beobachtungen anhand anderer Faktoren erklären. In den letzten Jahren wurde für das norwegische Netzwerk für Anaphylaxie unter Allgemeinanästhesie, das diese Berichte sammelt, eine weniger intensive Werbung betrieben, und daher ist es möglich, dass der beobachtete Rückgang der Berichte nicht wirklich ein vermindertes Auftreten widerspiegelt. Zudem sei angemerkt, dass trotz der geringeren Anzahl an Berichten über Anaphylaxie seit dem Rückzug von Pholcodin die Schwere der berichteten Reaktionen unverändert geblieben ist. Grad II- und Grad III-Reaktionen stellen nach wie vor die Mehrheit der berichteten Fälle dar, so wie dies auch der Fall war, als Pholcodin noch im Verkehr war.

Das Fehlen jeglicher Berichte über IgE-vermittelte anaphylaktische Reaktionen auf NMBAs in Schweden bis 1990 wirft weitere Fragen über die Datenverlässlichkeit auf, zumal ungeachtet der Anwendung von Pholcodin noch immer eine Auslösung von anaphylaktischen Reaktionen durch NMBAs zu erwarten wäre und die schwedischen Daten diese erwartete Hintergrundrate nicht widerzuspiegeln scheinen.

In Ländern mit einer niedrigen Bevölkerungszahl wie Norwegen (4,8 Millionen) und Schweden (9,3 Millionen) könnten Störfaktoren, wie eine Veränderung in den Anästhesieverfahren, des zur Anästhesie verwendeten Arzneimitteltyps und insgesamt der Anwendung von NMBAs eine Rolle bei der Erklärung dieser Untersuchungsergebnisse spielen.

Selbst angenommen, dass für die Pholcodin-Sensibilisierung irgendeine biologische Plausibilität besteht und dass die spontan berichteten Fälle die tatsächliche Prävalenz von anaphylaktischen Reaktionen während einer Operation widerspiegeln, kann ebenso ein breites Spektrum anderer Agenzien dafür verantwortlich sein. Wenn tatsächlich andere Substanzen, die quaternäre Ammoniumionen enthalten, eine Kreuzsensibilisierung gegenüber NMBAs induzieren können und solche Substanzen in zahlreichen Haushaltsprodukten zu finden sind, ist die IgE-Spezifität gegenüber Pholcodin zu bezweifeln. Dies könnte den Grund dafür erklären, weshalb Daten aus Ländern wie den USA oder den Niederlanden nicht mit der Pholcodin-Hypothese übereinstimmen: in diesen Ländern ist Pholcodin nicht im Verkehr und dennoch wurde eine hohe Prävalenz von IgE-Antikörpern gegen Pholcodin und Morphin festgestellt. Letztlich ist die klinische Relevanz dieser Untersuchungsergebnisse selbst bei einer hohen Prävalenz der Sensibilisierung fraglich.

Ein weiterer zu berücksichtigender Aspekt ist, dass anaphylaktische Reaktionen auf Pholcodin an sich selten zu sein scheinen. Für eine Substanz, die seit Jahrzehnten umfangreich angewendet wird und in einigen Ländern sogar rezeptfrei erhältlich ist, wurden sehr wenige Fälle beschrieben.

Es wurde eine Ad-hoc-Expertengruppe konsultiert, die sich hauptsächlich aus Immunologen und Narkosefachärzten zusammensetzte, die den CHMP zu diesem Thema beraten sollte. Die Gruppe war über die Stärke der Evidenz für einen Zusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber Pholcodin und allergischen Reaktionen auf NMBAs geteilter Meinung, obschon man sich darüber einig war, dass es sich um ein Thema handelt, das weiterer Untersuchungen bedarf.

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

Die Mehrheit der Experten gelang zu dem Schluss, dass obwohl eine Sensibilisierung gegenüber Pholcodin und eine Entwicklung von allergischen Reaktionen auf NMBA in Frage kommen, die vorliegende Evidenz in erster Linie aufgrund von Widersprüchlichkeiten und methodologischer Verzerrung schwach ist. Um diese Auffassung zu untermauern, verwiesen einige Experten auf die Daten aus den USA, die zeigten, dass sogar ohne den Konsum von Pholcodin eine Sensibilisierung besteht, wodurch die Ansicht bekräftigt wurde, dass andere Substanzen diese Kreuzsensibilisierung auslösen können. Andere Experten stellten die Spezifität der Tests infrage, die von dem norwegischen Forschungsteam zum Nachweis einer IgE-Sensibilisierung gegenüber Pholcodin angewandt wurden, wobei sie auf das Fehlen eines genauen Einschlusskriteriums für Anaphylaxie (d. h. Zulassung von Fällen mit Spontanheilung oder einem „milden“ Verlauf) in den Untersuchungen und darüber hinaus auf die Verwendung von spontan berichteten unerwünschten Ereignissen zur Bestimmung der Inzidenz von NMBA-assoziiertes Anaphylaxie verwiesen. Es wurden divergierende Ansichten hinsichtlich der Stärke der epidemiologischen Evidenz auf Grundlage der schwedischen und norwegischen Erfahrungen und des Quasi-Experiments, das aus der zu unterschiedlichen Zeitpunkten stattgefundenen Aussetzung dieses Arzneimittels in den zwei Ländern resultierte sowie der biologischen Plausibilität der Hypothese geäußert.

Die Experten berücksichtigten zudem, dass die Entscheidung für die Anwendung eines NMBA auf einem klinischen Bedürfnis basiert und ungeachtet der Anwendungsgeschichte von Pholcodin nicht umgangen werden kann. Daher wird eine Untersuchung der Exposition gegenüber Pholcodin vor der Anästhesie derzeit nicht durchgeführt, wobei dies wahrscheinlich ein komplizierter Vorgang wäre, zumal die meisten Patienten entweder nicht wissen werden oder sich nicht daran erinnern werden können, Pholcodin eingenommen zu haben. In realen Situationen, in denen die Fachärzte nicht in der Lage sind, diesen Faktor in der klinischen Praxis zu berücksichtigen, wird eine Untersuchung der Exposition gegenüber Pholcodin bei einzelnen Patienten vor der Anästhesie nicht als nutzbringend erachtet, da sie keine Änderung der Anästhesie-Praxis herbeiführen wird.

Es besteht reichhaltige Literatur, in der die Existenz von zentral wirkenden hustenstillenden Eigenschaften von Opiaten aufgezeigt wird, und insbesondere Pholcodin wird für diese Indikation seit den 1950er-Jahren angewendet. Es handelt sich um ein altes Arzneimittel und die in den meisten Wirksamkeitsstudien zu Pholcodin angewandten Methodologien könnten nach modernen Standards für mangelhaft erachtet werden. Die meisten Studien wurden nicht adäquat kontrolliert, weder mit wirksamen noch mit Placebo-Medikationen, während einige von ihnen unter der Anwendung von Kombinationspräparaten durchgeführt wurden, was die Isolierung und die Wirksamkeitsmessung des Einzelbestandteils Pholcodin erschwert. Es wurde keine Studie zu den Langzeitwirkungen von Pholcodin durchgeführt. Dessen ungeachtet, sind die vorliegenden Daten im Hinblick auf die Wirksamkeit von Pholcodin in der Behandlung von akutem unproduktivem Husten konsistent und untermauernd.

Die jüngste von Zambon durchgeführte und 2006 veröffentlichte Studie, in der Pholcodin und Dextrometorphan in einem randomisierten und geblindeten Design miteinander verglichen wurden, zeigte, dass die Wirksamkeit zur Verringerung der Hustenfrequenz tagsüber und in der Nacht von erwachsenen Patienten, die an akutem unproduktivem Husten leiden, bei beiden Stoffen ähnlich ist. Die Studie weist Grenzen auf, wie etwa das Fehlen eines Placebo-Kontrollarms und den nicht validierten und subjektiven Charakter der Ergebnisse (Hustenfrequenz und Hustenintensivität), während jedoch bei der Behandlung sehr früh eine Wirkung zu beobachten war. Die Ergebnisse untermauern die Wirksamkeit von Pholcodin in der Behandlung von akutem unproduktivem Husten.

Schlussfolgerung und Empfehlungen

Unter Berücksichtigung aller obigen Ausführungen gelang der CHMP zu dem Schluss, dass die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Pholcodin und einer NMBA-assoziierten Anaphylaxie von untergeordneter Bedeutung und nicht vollkommen konsistent ist und die Schlussfolgerung, dass ein signifikantes Risiko einer Kreuzsensibilisierung gegenüber NMBA und einer späteren Entwicklung einer Anaphylaxie während einer Operation besteht, nicht untermauert. Um die

Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen Pholcodin und NMBA-assoziiertes Anaphylaxie abzuklären, müssen weitere Daten generiert werden.

Der Ausschuss gelangte daher auf Grundlage der derzeit vorliegenden Informationen zu dem Schluss, dass der Nutzen von Pholcodin gegenüber den Risiken bei der Behandlung von unproduktivem Husten überwiegt und dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Pholcodin-haltigen Arzneimitteln bei der Behandlung von unproduktivem Husten unter normalen Anwendungsbedingungen positiv ist. Der Ausschuss empfahl daher die Aufrechterhaltung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Pholcodin-haltigen Arzneimitteln.

Dennoch ist der Ausschuss der Ansicht, dass die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen der Anwendung von Pholcodin und NMBA-assoziiertes Anaphylaxie weiter untersucht werden muss. Zu diesem Zweck müssen die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen eine Fallkontrollstudie durchführen, wie in Anhang III dieses Gutachtens beschrieben wird. Der Entwurf des Studienplans sollte dem CHMP innerhalb von 3 Monaten nach dem Beschluss der Kommission vorgelegt werden.

In Anbetracht dessen, dass im Rahmen dieses Verfahrens

- der CHMP bereits die bislang vorliegenden Daten aus den Mitgliedstaaten zu dieser Thematik beurteilt hat und im Zuge der Beurteilung ihre Unzulänglichkeiten ermitteln konnte,
- die von verschiedenen Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen unterbreiteten vorläufigen Vorschläge für das Studienprotokoll vom CHMP bereits im Verlauf dieses Befassungsverfahrens überprüft wurden,

ist es nach Ansicht des Ausschusses wichtig, die Überprüfung des Protokolls der Fallkontrollstudie zu koordinieren, um sicherzustellen, dass die Studien geeignet sind, die zur Beurteilung des möglichen Zusammenhangs zwischen der Anwendung von Pholcodin und NMBA-assoziierten anaphylaktischen Reaktionen erforderlichen Daten zu generieren.

Begründung für die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Der Ausschuss prüfte die vorliegenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Pholcodin und insbesondere die Daten zur Untermauerung eines Zusammenhangs zwischen der Anwendung von Pholcodin und der Entwicklung einer NMBA-assoziierten Anaphylaxie.

Der Ausschuss ist der Ansicht, dass die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Pholcodin und der Entwicklung einer NMBA-assoziierten Anaphylaxie von untergeordneter Bedeutung und nicht vollkommen konsistent ist und daher die Schlussfolgerung, dass ein signifikantes Risiko für eine Kreuzsensibilisierung gegenüber NMBAs und eine spätere Entwicklung einer Anaphylaxie während einer Operation besteht, nicht untermauert.

Zudem ist der Ausschuss der Ansicht, dass Daten aus klinischen Prüfungen und einer umfangreichen Anwendung nach Markteinführung die Wirksamkeit von Pholcodin bei der Behandlung von unproduktivem Husten aufgezeigt haben.

Der Ausschuss gelangte daher auf Grundlage der derzeit vorliegenden Informationen zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Pholcodin-haltigen Arzneimitteln bei der Behandlung von unproduktivem Husten unter normalen Anwendungsbedingungen positiv ist. Der Ausschuss empfahl die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die in Anhang I angeführten Arzneimittel.

Die Bedingungen, die die Genehmigung für das Inverkehrbringen betreffen, sind in Anhang III dargelegt.