

II. melléklet

Az EMA által beterjesztett tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély fenntartásának indoklása

Tudományos következtetések

A folkodint tartalmazó gyógyszerek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összegzése

Háttérinformációk

A folkodin egy központi támadáspontú, opioid köhögéscsillapító, amelyet gyermekek és felnőttek esetében a köhögés és a megfázás tüneteinek kezelésére alkalmaznak. A folkodin köhögéscsillapító szerként való alkalmazásának hatékonyságára irányuló, első klinikai vizsgálatokra az 1950-es években került sor. A folkodint az Európai Unióban évtizedek óta forgalmazzák; a szer jelenleg forgalomba hozatali engedéllyel Belgiumban, Franciaországban, Írországban, Litvániában, Luxemburgban, Máltán, Szlovéniában, Spanyolországban és az Egyesült Királyságban rendelkezik, vényköteles vagy vény nélkül kapható gyógyszerként forgalmazzák.

2011. január 28-án Franciaország betejesztést nyújtott be a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében. A CHMP véleményét kérték annak tekintetében, hogy a folkodint tartalmazó gyógyszerkészítményeket tartalmazó gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyének fenntartása, módosítása, felfüggesztése vagy visszavonása szükséges-e.

A Francia Gyógyszerügynökség (French Medicines Agency) aggodalmát az okozta, hogy a folkodin alkalmazása a neuromuszkuláris blokkoló (NMBA) szerekkel szembeni IgE-szenzitizáció potenciális kockázatával járhat. A megjelent szakirodalom a folkodin alkalmazása és a neuromuszkuláris blokkoló szerekkel szembeni kereszt-szenzitizáció kapcsolatára utal, ami a műtét alatt anafilaxiás reakciókat okozhat. A publikált adatok főként Norvégiára és Svédországra hivatkoznak, ahol a folkodin már nincs forgalomban. Franciaországban a spontán bejelentésekből származó adatok a neuromuszkuláris blokkoló szerekkel összefüggő anafilaxiás sokkok számának terén 25%-os növekedést jeleztek a 2008-2009. évi időszakban a 2003-2004. évi időszakhoz képest. Ez egybeesik azzal, hogy Franciaországban a két időszak között 9%-kal nőtt a folkodint tartalmazó készítmények fogyasztása. Ennek következtében a Francia Gyógyszerügynökség a folkodint tartalmazó gyógyszerek kiadhatóságát vénykötelesre változtatta, és benyújtotta a jelen betejesztést.

Tudományos megbeszélés

Több évtizeden keresztül, széles körben használtak folkodint tartalmazó készítményeket, ami lehetővé tette a vonatkozó biztonságossági adatok gyűjtését. A klinikai vizsgálatokban jelzett, a szakirodalomban szereplő és a forgalomba hozatal után szerzett tapasztalatok alapján jelentett nemkívánatos események túlnyomó része emésztőrendszeri betegségek és tünetek, valamint pszichiátriai kórképek voltak, amely nemkívánatos események ismertek és gyakoriak az ópiátszármazékok esetében. Az eddigi adatok arra utalnak, hogy a folkodin legalább annyira biztonságos, mint a kodein, azzal az előnnyel, hogy gyengébb addikációs potenciállal rendelkezik.

Az utóbbi években a Norvégiában tett megfigyelések alapján egy kutatócsoport felvetette annak lehetőségét, hogy a köhögés elleni szerek az ezen országokban jellemző magas fogyasztása a folkodin, morfin és szuxametonium elleni IgE antitestek megnövekedett prevalenciájával állhat összefüggésben, amely a neuromuszkuláris blokkoló szerekkel szembeni IgE antitestek által mediált anafilaxiás reakciók magasabb incidenciájához vezethet^{1,2}. A különböző populációk esetében a hivatkozott hatóanyagokkal szembeni antitestek prevalenciáját vizsgáló immunológiai elemzések, valamint az anesztézia során a neuromuszkuláris blokkoló szerekkel összefüggésben jelentett anafilaxia előfordulása alapján a kutatók arra a következtetésre jutottak, hogy a folkodin visszavonása a norvég piacról 1-2 év alatt szignifikánsan csökkentette az IgE antitestek és a folkodin elleni IgE antitestek szintjét, 3 év alatt pedig azon, anafilaxiás esetek gyakoriságát, amelyeknél felmerült a neuromuszkuláris blokkoló szerekkel való kapcsolat gyanúja. A svédországi adatok, ahol a folkodint az 1980-as évek óta nem forgalmazzák, a norvég példához hasonlóan szintén azt mutatják, hogy a folkodinnal szembeni IgE-szenzitizáció, csakúgy, mint a neuromuszkuláris blokkoló szerekkel összefüggő anafilaxiás esetek száma, idővel csökkent³.

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.

A fentieket alátámasztó bizonyíték a neuromuszkuláris blokkoló szerekkel összefüggő nemkívánatos reakciókra vonatkozó spontán bejelentéseken alapuló, egyetlen kutatócsoport által végzett, ökológiai vizsgálatból származik. Bár a Svédországból és Norvégiából származó adatok konzisztensnek tűnnek, a megfigyeléseket egyéb tényezők magyarázhatják. Az elmúlt években az általános anesztézia alatt előforduló anafilaxiát vizsgáló, és e bejelentéseket gyűjtő norvég hálózat tevékenysége kevésbé intenzíven volt hirdelve, ezért lehetséges, hogy a bejelentések csökkenését valójában nem az alacsonyabb előfordulás okozza. Azt is tudni kell, hogy bár Norvégiában a folkodin forgalomból való kivonása óta csökkent a bejelentett anafilaxiás esetek száma, a bejelentett reakciók súlyossága változatlan maradt. A bejelentett esetek nagyobb része változatlanul II. és III. fokú reakció, hasonlóan ahhoz az időszakhoz, amikor a folkodin még forgalomban volt.

A neuromuszkuláris blokkoló szerekkel szembeni, IgE antitestek által közvetített anafilaxiás reakciók svédországi, 1990 óta tartó teljes hiánya további kérdéseket vet fel az adatok megbízhatóságával kapcsolatban, hiszen a folkodin használatától függetlenül, a neuromuszkuláris blokkoló szerek továbbra is okozhatnak anafilaxiás reakciókat, és a svédországi adatok nem tükrözik a várt háttér-előfordulást.

A kis népességű országokban, mint Norvégia (4,8 millió) és Svédország (9,3 millió), az olyan, zavaró hatások is szerepet játszhatnak az eredményekre adott magyarázatban, mint az anesztéziás eljárások, az anesztéziához használt szerek típusának és a neuromuszkuláris blokkoló szerek általános használatának megváltozása.

Mégha feltételezzük is, hogy van némi biológiai valószínűsége a folkodin-szenzitivizációnak, és hogy a spontán esetjelentések a műtét alatti anafilaxiás reakciók tényleges prevalenciáját tükrözik, mindezekért számos más szer is felelős lehet. Ha az egyéb, kvaterner ammónium iont tartalmazó szerek ténylegesen képesek a neuromuszkuláris blokkoló szerekkel szembeni kereszt-szenzitivizációt kiváltani, és amennyiben e szerek számos, háztartási termékben jelen vannak, akkor az IgE folkodin-specifitása megkérdőjelezendő. Ez magyarázhatja, hogy számos ország, például az USA vagy Hollandia adatai miért nem illeszkednek a folkodin-hipotézisbe: annak ellenére, hogy ezen országokban a folkodin nincs forgalomban, a folkodin és a morfin elleni IgE prevalenciája magas. Az eredmények klinikai relevanciája tehát még a szenzitivizáció magas prevalenciája mellett is kétséges.

Egy másik, megfontolandó tény az, hogy a magával a folkodinnal szembeni anafilaxiás reakciók ritkák. Igen kevés esetet írtak le ezzel az évtizedek óta, széleskörűen alkalmazott, egyes országokban vény nélkül kiadható anyaggal kapcsolatban.

A CHMP a témával kapcsolatban egy főként immunológusokból és aneszteziológusokból álló, ad hoc szakértői csoport véleményét kérte ki. A csoport véleménye megosztott volt a folkodin-expozíció és a neuromuszkuláris blokkoló szerekkel szembeni allergiás reakciók összefüggésére vonatkozó bizonyíték erejét illetően, abban azonban egyetértettek, hogy a kérdés további vizsgálatot igényel.

A szakértők nagy része úgy gondolta, hogy bár a folkodin-szenzitivizáció és a neuromuszkuláris blokkoló szerekkel szembeni allergiás reakciók kialakulása lehetséges, a rendelkezésre álló bizonyíték főként az inkonzisztenciák és a módszertani egyoldalúság miatt elégtelen. E vélemény alátámasztása céljából egyes szakértők az Egyesült Államokból származó adatokra hivatkoztak, amelyek azt mutatják, hogy a szenzitivizáció a folkodin fogyasztásának hiányában is érvényesül, ami azt a nézetet támasztja alá, amely szerint más anyagok is képesek kiváltani ilyen jellegű kereszt-szenzitivizációt. Más szakértők a norvég kutatócsoport által a folkodinnal szembeni IgE-szenzitivizáció kimutatásához használt teszt specifitását kérdőjelezték meg, és az anafilaxiára vonatkozó bevonási kritériumok szigorúságának hiányára hivatkoztak (vagyis, hogy a spontán felépülő, illetve az „enyhe” lefolyású eseteket sem zárták ki az elemzésből), továbbá arra, hogy a nemkívánatos eseményekre vonatkozó spontán bejelentéseket használták a neuromuszkuláris blokkoló szerekkel összefüggő anafilaxia incidenciájának meghatározásához. A svédországi és norvégiai tapasztalatok, a gyógyszernek a két országban való, különböző időpontban történő leállításán alapuló kvázi kísérlet, valamint a hipotézis biológiai valószínűsége alapján, az epidemiológiai bizonyítékok erejére vonatkozóan eltérő vélemények születtek.

A szakértők azt is figyelembe vették, hogy a neuromuszkuláris blokkoló szerek alkalmazására vonatkozó döntés a klinikai szükségleten alapul, és a folkodin használatával kapcsolatos előzményektől függetlenül, nem kerülhető el. Az anesztézia előtti folkodin-expozíció vizsgálata ezért nem történik meg, és valószínűleg igen bonyolult lenne, mivel a betegek túlnyomó része nem tudja vagy nem emlékszik rá, hogy szedett-e ilyen készítményt. Életszerű helyzetben, ahol a szakemberek nem tudják e tényezőt figyelembe venni a klinikai gyakorlat során, az egyes betegek anesztézia előtti folkodin-expozíciójának vizsgálata nem tekinthető előnyösnek, mivel nem változtat az anesztéziás gyakorlaton.

Az ópiátszármazékok központi támadáspontú köhögéscsillapító hatását a szakirodalomban számos tanulmány igazolja, és a folkodin ilyen indikációban különösen használatos az 1950-es évek óta. Mivel régi készítményről van szó, a folkodin hatásosságára vonatkozó, legtöbb vizsgálat módszerei mai szemmel elégtelennek bizonyulnak. A legtöbb vizsgálat esetében nem alkalmaztak megfelelő, hatóanyag vagy placebo melletti kontrollt, és néhány vizsgálatot kombinációs készítményekkel végeztek, ami megnehezíti azt, hogy a folkodin összetevőt izolálva, kizárólag annak hatásosságát mérjék. A folkodin hosszú távú hatásainak értékelésére vonatkozóan nem végeztek vizsgálatot. Ettől függetlenül az eddigi adatok konzisztensek, és alátámasztják a folkodin hatásosságát az akut, száraz köhögés kezelésében.

A Zambon által levezetett, 2006-ban publikált, legfrissebb, a folkodint és a dextrometorfánt randomizált, vak elrendezésben összehasonlító vizsgálat eredménye szerint a két szer hasonlóan hatásos a köhögés nappali és éjszakai gyakoriságának csökkentése szempontjából, akut, száraz köhögésben szenvedő, felnőtt betegek esetében. E vizsgálat eredményei többek között a placebo kontroll kar hiánya, valamint az eredmények nem validált és szubjektív jellege (köhögés gyakorisága és intenzitása) miatt korlátozottak, de a hatás a kezelés igen korai szakaszában jelentkezett. Az eredmények alátámasztják az akut, száraz köhögés esetén alkalmazott folkodin hatásosságát.

Következtetések és ajánlások

A fentieket figyelembe véve az CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a folkodin és a neuromuszkuláris blokkoló szerekkel összefüggő anafilaxia közötti összefüggésre vonatkozó bizonyíték közvetett, nem teljesen konzisztens, és nem támasztja alá azt a következtetést, amely szerint fennállna a neuromuszkuláris blokkoló szerekkel való kereszt-szenzitizáció és az ebből következő, műtét alatti anafilaxia kialakulásának szignifikáns mértékű kockázata. A folkodin használata és a neuromuszkuláris blokkoló szerekkel összefüggő anafilaxia közötti potenciális kapcsolat tisztázásához további adatok szükségesek.

A bizottság ezért arra a következtetésre jutott, hogy a jelenleg rendelkezésre álló információ alapján a folkodinnal összefüggő előny a száraz köhögés kezelése esetében meghaladja a kockázatokat, és a folkodint tartalmazó készítmények előny-kockázat profilja rendes felhasználási feltételek mellett kedvező a száraz köhögés kezelésében. A bizottság ezért javasolta a folkodint tartalmazó készítmények forgalomba hozatali engedélyének fenntartását.

Mindemellett a bizottság azon a véleményen van, hogy a folkodin használata és a neuromuszkuláris blokkoló szerekkel összefüggő anafilaxia közötti potenciális összefüggés további vizsgálatokat tesz szükségessé. E célból a forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles a jelen bizottsági határozattól számított 3 hónapon belül kell benyújtani a CHMP részére.

Tekintettel arra, hogy ennek az eljárásnak a részeként:

- A CHMP már értékelt a kérdésre vonatkozóan a tagállamokban jelenleg hozzáférhető bizonyítékokat, és az értékelés során azonosítani tudta a hiányosságokat.
- A forgalomba hozatali engedély különböző jogosultjai által benyújtott, vizsgálati jegyzőkönyvre vonatkozó előzetes javaslatokat a CHMP e betérjesztési eljárás keretében már átnézte.

A bizottság szerint fontos az esetellenőrző vizsgálatról szóló jegyzőkönyv felülvizsgálatának koordinálása annak biztosítása érdekében, hogy a vizsgálatok olyan adatokat generáljanak, amelyek szükségesek a folkodin alkalmazása és az NMBA-vonatkozású anafilaxiás reakciók közötti lehetséges összefüggés értékeléséhez.

A forgalomba hozatali engedélyek fenntartásának indoklása

A Bizottság áttekintette a folkodin biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó, rendelkezésre álló adatokat, különös tekintettel a folkodin használat és a neuromuszkuláris blokkoló szerekkel összefüggő anafilaxia közötti kapcsolatot alátámasztó adatokra.

A Bizottság figyelembe vette, hogy a folkodin használat és a neuromuszkuláris blokkoló szerekkel kapcsolatos anafilaxia kialakulása közötti összefüggésre vonatkozó bizonyíték közvetett, nem teljesen konzisztens, és ezért nem támasztja alá azt a következtetést, amely szerint fennállna a neuromuszkuláris blokkoló szerekkel szembeni kereszt-szenzitizáció és az ebből következő, műtét alatti anafilaxia kialakulásának szignifikáns kockázata.

A Bizottság figyelembe vette továbbá, hogy a klinikai vizsgálatokból és a kiterjedt, forgalomba hozatal utáni használatból származó adatok azt igazolják, hogy a folkodin hatékony a száraz köhögés kezelésében.

Ez alapján a Bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a jelenleg rendelkezésre álló információk alapján a folkodint tartalmazó készítmények előny-kockázat profilja rendes felhasználási feltételek mellett kedvező a száraz köhögés kezelésében.

A Bizottság javasolta az I. mellékletben hivatkozott gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyeinek fenntartását.

A forgalomba hozatali engedélyeket befolyásoló feltételeket a III. melléklet tartalmazza.