

Anness II

**Konkluzjonijiet xjentifici u ragunijiet għaż-żamma tal-awtorizzazzjonijiet
għat-tqegħid fis-suq ippreżentati mill-EMA**

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' prodotti li fihom il-folkodina (ara Anness I)

Informazzjoni ta' sfond

Il-folkodina hija sustanza li fiha l-loppju (opiate) b'azzjoni ċentrali kontra s-sogħla, użata għall-kura tas-sogħla u tas-sintomi tal-irjihat fit-tfal u fl-adulti. L-ewwel studji kliniċi dwar l-effikaċja tal-folkodina bħala sustanza kontra s-sogħla jmorru lura għall-1950. Il-folkodina ilha mqiegħda fis-suq għal għexieren ta' snin fl-Unjoni Ewropea, fejn attwalment jeżistu awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq fil-Belġju, fi Franza, fl-Irlanda, fil-Litwanja, fil-Lussemburgu, f'Malta, fis-Slovenja, fi Spanja, u fir-Renju Unit, kemm soġġetti għar-riċetta ta' tabib kif ukoll bħala mediċini mingħajr riċetta ta' tabib.

Fit-28 ta' Jannar 2011, Franza tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 3 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata. Is-CHMP intalab jagħti l-opinjoni tiegħu dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom il-folkodina għandhomx jinżammu, jinbidlu, jiġu sospiżi jew irtirati.

It-tħassib tal-Aġenzija Franċiża għall-Mediċini tqajjem mir-riskju potenzjali li l-folkodina tista' twassal għas-sensitizzazzjoni tal-IgE għal sustanzi li jimblukaw in-nervituri u l-muskoli (neuromuscular blocking agents - NMBAs). Gew ippubblikati xogħlijiet li jissuġġerixxu rabta bejn il-konsum tal-folkodina u s-sensitizzazzjoni parallela għal NMBAs, li jikkawżaw reazzjonijiet anafilattiċi waqt il-kirurgija. Id-dejta ppubblikata tirreferi l-aktar għan-Norveġja u għall-Isvezja, fejn il-folkodina ma għadhiex fis-suq. Fi Franza, id-dejta minn rapportar spontanju tissuġġerixxi żieda ta' 25% fl-għadd ta' reazzjonijiet anafilattiċi għal NMBAs fil-perjodu 2008/2009 meta mqabbel mal-perjodu 2003/2004. Dan jikkoinċidi ma' żieda ta' 9% fil-konsum ta' prodotti mediċinali li fihom il-folkodina fi Franza bejn iż-żewġ perjodi. B'konsegwenza ta' dan, l-Aġenzija Franċiża għall-Mediċini bidlet l-istatus tar-riċetti tal-mediċini li fihom il-folkodina għal mediċini bir-riċetta biss u tat bidu għal dan ir-riferiment.

Diskussjoni xjentifika

Kien hemm użu estensiv ta' prodotti mediċinali li fihom il-folkodina matul diversi għexieren ta' snin, li ppermetta l-ġbir ta' dejta rilevanti dwar is-sigurtà. Il-parti l-kbira tal-avvenimenti avversi rrapportati fil-provi kliniċi, fid-dokumentazzjoni u fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma disturbi gastrointestinali u disturbi psikjatriċi, li huma avvenimenti avversi magħrufa u rrapportati spiss fil-każ ta' sustanzi li fihom il-loppju. Id-dejta eżistenti tidher li tindika li l-folkodina hija mill-inqas sigura daqs il-codeine, bil-vantaġġ li m'għandhiex l-istess potenzjal ta' dipendenza.

F'dawn l-aħħar snin, l-osservazzjonijiet fin-Norveġja wasslu biex grupp ta' riċerkaturi qajmu l-possibbiltà li konsum għoli ta' taħlitiet ta' kontra s-sogħla f'dawn il-pajjiżi kien relatat maż-żieda fil-prevalenza ta' antikorpi IgE għall-folkodina, għall-morfina u għas-sucċinilkolina, u eventwalment incidenza ogħla ta' reazzjonijiet anafilattiċi medjati mill-IgE għal NMBAs^{1 2}. Skont analizijiet immunoloġiċi li jiddeterminaw il-prevalenza ta' antikorpi għal dawn is-sustanzi attivi f'popolazzjonijiet differenti, u r-rati ta' rapportar għall-anafilassi relatata mal-NMBAs waqt il-loppju, ir-riċerkaturi kkonkludew li t-tneħħija tal-folkodina mis-suq fin-Norveġja baxxiet b'mod sinifikanti, fi żmien sena sa sentejn, il-livelli ta' IgE u ta' antikorpi IgE għall-folkodina u, fi żmien tliet snin, il-frekwenza ta' anafilassi possibbilment ikkawżata minn NMBAs. Id-dejta mill-Isvezja fejn il-folkodina ilha ma tkun fis-suq sa mis-snin tmenin tindika, bħal fil-każ tan-Norveġja, li l-livell ta' sensitizzazzjoni tal-IgE għall-folkodina naqas maż-żmien fl-istess waqt li naqas l-għadd ta' każijiet ta' anafilassi relatata mal-NMBAs³.

Il-provi li jappoġġaw dan ġejjin minn studji ekoloġiċi li saru minn tim wiehed ta' riċerkaturi li jiddependu fuq reazzjonijiet avversi għal NMBAs irrapportati b'mod spontanju. Filwaqt li d-dejta mill-Isvezja u min-Norveġja tidher li hija konsistenti, fatturi oħrajn jistgħu jispjegaw l-osservazzjonijiet. F'dawn l-aħħar snin in-netwerk Norveġiż għall-anafilassi taħt anestezija ġenerali,

¹ Johansson SGO et al. National pholcodine consumption and the prevalence of IgE-sensitisation; a multicenter study. (Il-konsum nazzjonali tal-folkodina u l-prevalenza ta' sensitizzazzjoni tal-IgE; studju bejn diversi ċentri) *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. (Is-sensitizzazzjoni tal-IgE għall-folkodina li trażzan is-sogħla u l-effetti tal-irtirar tagħha mis-suq Norveġiż) *Allergy* 2011; 66: 955-960.

³ Johansson SGO et al. Pholcodine caused anaphylaxis in Sweden 30 years ago. (Il-folkodina kkawżat l-anafilassi fl-Isvezja 30 sena ilu) *Allergy* 2009; 64: 820-821.

li jiġbor dawn ir-rapporti, kien soġġett għal promozzjoni inqas intensiva, u għalhekk jista' jkun li t-tnaqqis osservat fir-rapportar mhux bilfors jirrifletti tnaqqis fl-okkorrenza. Huwa nnotat ukoll li fin-Norveġja, għalkemm hemm numru aktar baxx ta' rapporti ta' anafilassi minn meta tneħħiet il-folkodina, is-severità tar-reazzjonijiet irrapportati ma nbidlitx. Ir-reazzjonijiet ta' Klassi II u Klassi III għadhom jirrapprezentaw il-parti l-kbira tal-każijiet irrapportati, l-istess bħal meta l-folkodina kienet għadha fis-suq.

In-nuqqas ta' kwalunkwe rapport ta' reazzjoni anafilattika medjata mill-IgE għal NMBAs fl-Isvezja mill-1990 iqajjem aktar mistoqsijiet rigward l-affidabbiltà tad-dejta, peress li rrispettivament mill-użu tal-folkodina l-NMBAs huma xorta waħda mistennija li jikkawżaw reazzjonijiet anafilattici u d-dejta Svediza ma tidhirx li tirrifletti din ir-rata ta' sfond mistennija.

F'pajjiżi b'popolazzjonijiet żgħar bħan-Norveġja (4.8 miljuni) u l-Isvezja (9.3 miljuni), fatturi li jistgħu jfixxlu bħall-bidla fil-proċeduri tal-anestezija, it-tipi ta' prodotti użati fl-anestezija u l-użu globali ta' NMBAs jistgħu jkollhom rwol fl-ispjegazzjoni ta' dawn is-sejbiet.

Anki jekk wieħed jassumi li hemm xi plawsibbiltà bijoloġika għas-sensitizzazzjoni minħabba l-folkodina u li l-każi rrapportati b'mod spontanju jirriflettu l-prevalenza reali ta' reazzjonijiet anafilattici waqt il-kirurgija, hemm firxa wiesgħa ta' sustanzi oħrajn li jistgħu jkunu responsabbli ukoll. Jekk tabilhaq sustanzi oħrajn li fihom joni tal-ammonju kwaternarju għandhom il-kapaċità li jikkawżaw sensitizzazzjoni parallela għal NMBAs, u jekk dawn is-sustanzi jistgħu jinstabu f'diversi prodotti tad-dar, l-ispeċifità ta' IgE għall-folkodina hija dubjuża. Dan jista' jispjega r-raġuni għalfejn id-dejta minn pajjiżi bħall-Istati Uniti tal-Amerika jew il-Pajjiżi l-Baxxi ma taqbilx mal-ipotesi tal-folkodina: f'dawn il-pajjiżi l-folkodina ma tinbiegħx, u xorta waħda nstab li l-prevalenza ta' IgE għall-folkodina u għall-morfina hija għolja. Finalment, anki jekk il-prevalenza tas-sensitizzazzjoni hija għolja, ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet hija dubjuża.

Kwistjoni oħra li għandha tkun ikkunsidrata hija li r-reazzjonijiet anafilattici għall-folkodina innifisha jidhru li huma rari. Ftit każi biss ġew deskritti b'sustanza li ntużat b'mod estensiv għal għexieren ta' snin u li saħansitra hija disponibbli f'ċerti pajjiżi mingħajr ir-riċetta tat-tabib.

Grupp ta' esperti *ad-hoc* magħmul prinċipalment minn esperti fl-immunità u fl-anestezija ġew ikkonsultati sabiex jagħtu parir lis-CHMP dwar din il-kwistjoni. Il-grupp kellu fehmiet maqsuma dwar is-saħħa tal-provi ta' assoċjazzjoni bejn l-espożizzjoni għall-folkodina u reazzjonijiet allergici għal NMBAs, għalkemm kien hemm qbil li din hija kwistjoni li teħtieġ aktar investigazzjoni.

Il-maġġoranza tal-esperti kkunsidraw li għalkemm is-sensitizzazzjoni għall-folkodina u l-iżvilupp ta' reazzjonijiet allergici għal NMBAs hija possibbli, l-evidenza eżistenti hija dgħajfa l-aktar minħabba nuqqas ta' konsistenza u preġudizzji metodoloġici. Biex jappoġġaw din l-opinjoni, uħud mill-esperti rreferew għad-dejta mill-Istati Uniti tal-Amerika li turi li hemm sensitizzazzjoni anki fin-nuqqas ta' konsum tal-folkodina, li ssaħħaħ il-fehma li sustanzi oħrajn huma kapaċi joħolqu dan it-tip ta' sensitizzazzjoni parallela. Esperti oħrajn urew dubji rigward l-ispeċifità tat-testijiet użati mit-tim ta' riċerka Norveġiż sabiex jindividwaw is-sensitizzazzjoni tal-IgE għall-folkodina, semmew in-nuqqas ta' kriterju strett ta' inkluzjoni għall-anafilassi (jiġifieri li jippermetti każi li għaddejjin minn irkupru spontanju, jew preżentazzjoni 'ħafifa') fl-investigazzjonijiet, u saret ukoll referenza għall-użu ta' avvenimenti avversi rrapportati b'mod spontanju sabiex tiġi ddeterminata l-inkidenza ta' anafilassi relatata mal-NMBAs. Ġew espressi opinjonijiet differenti dwar is-saħħa tal-evidenza epidemjoloġika, ibbażata fuq l-esperjenzi Svedizi u Norveġiżi u l-kważi esperiment li rriżulta mill-waqfien tal-medicina fiż-żewġ pajjiżi fi żminijiet differenti u l-plawsibbiltà bijoloġika tal-ipotesi.

L-esperti kkunsidraw ukoll li d-deċiżjoni li tintuża NMBA hija bbażata fuq il-ħtieġa klinika u ma tistax tkun evitata, minkejja l-istorja tal-użu tal-folkodina. Għaldaqstant l-investigazzjoni tal-espożizzjoni għall-folkodina qabel jingħata l-loppju fil-preżent ma ssirx u aktarx li tkun proċess ikkumplikat, minħabba li l-maġġoranza tal-pazjenti jew ma jkunux jafu jew ma jiftakrux jekk hađuhiex. F'sitwazzjoni reali tal-ħajja fejn l-ispeċjalisti ma jkunux jistgħu jikkunsidraw dan il-fattur fil-prattika klinika, l-investigazzjoni tal-espożizzjoni għall-folkodina f'pazjenti individwali qabel ma jingħataw il-loppju ma titqiesx ta' benefiċċju u m'hijiex sejra tibdel il-prattika tal-anestezija.

Hemm volum kbir ta' dokumentazzjoni li turi l-eżistenza ta' karatteristiċi li jrażżnu s-sogħla li jaġixxu b'mod ċentrali fis-sustanzi li jkun fihom il-loppju, u l-folkodina b'mod partikolari ntużat f'din l-indikazzjoni sa mis-snin ħamsin. Minħabba li huwa prodott antik, il-metodoloġija użata fil-parti l-kbira tal-istudji tal-effikaċja bil-folkodina titqies fqira skont l-istandards moderni. Il-parti l-kbira tal-istudji ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat, b'medicini attivi jew placebo, u xi wħud saru permezz ta' prodotti kkombinati, li jagħmilha diffiċli li wieħed jiżola u jkejjel l-effikaċja tal-komponent

waħdieni folkodina. Ma sar l-ebda studju dwar l-effetti fit-tul tal-folkodina. Madankollu d-dejta eżistenti hija konsistenti u tappoġġa l-effikaċja tal-folkodina fil-kura ta' sogħla akuta mhux produttiva.

L-aktar studju reċenti li sar minn Zambon u li kien ippubblikat fl-2006, li qabbel il-folkodina mad-destrometorfanu f'metodu każwali u mingħajr l-għarfien ta' dawk involuti, wera li kellhom effikaċja simili fit-tnaqqis tal-frekwenza tas-sogħla kemm ta' bil-lejl kif ukoll ta' bi nhar f'pazjenti adulti li jbatu minn sogħla akuta mhux produttiva. Dan l-istudju għandu xi limitazzjonijiet bħan-nuqqas ta' studju ta' kontroll bi placebo u n-natura mhux validata u soġġettiva tal-eżiti (il-frekwenza u l-intensità tas-sogħla), iżda kien osservat effett minn kmieni fil-kura. Ir-riżultati jappoġġaw l-effikaċja tal-folkodina fil-kura ta' sogħla akuta mhux produttiva.

Konklużjonijiet u rakkomandazzjonijiet

Wara li kkunsidra dan kollu, is-CHMP ikkonkluda li l-evidenza ta' rabta bejn il-folkodina u l-anafilassi relatata mal-NMBAs hija ċirkostanzjali, mhux għal kollox konsistenti u ma tappoġġax il-konklużjoni li hemm xi riskju sinifikanti ta' sensitizzazzjoni parallela għal NMBAs u żvilupp sussegwenti ta' *anafilassi* waqt il-kirurgija. Jeħtieġ li tiġi ġġenerata aktar dejta biex tiġi ċċarata l-possibbiltà ta' assoċjazzjoni bejn l-użu tal-folkodina u l-anafilassi relatata mal-NMBAs.

Il-Kumitat għaldaqstant ikkonkluda li, skont l-informazzjoni disponibbli attwalment, il-benefiċċji tal-folkodina fil-kura ta' sogħla mhux produttiva huma akbar mir-riskji, u li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom il-folkodina fil-kura tas-sogħla mhux produttiva huwa pożittiv f'kundizzjonijiet normali tal-użu. Għaldaqstant il-Kumitat irrakkomanda ż-żamma tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom il-folkodina.

Madankollu l-Kumitat ikkunsidra li l-possibbiltà ta' rabta bejn l-użu tal-folkodina u anafilassi relatata mal-NMBAs teħtieġ tiġi investigata aktar. Għal dan il-għan, id-Detenturi tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq għandhom iwettqu studju ta' kontroll tal-każ kif deskritt fl-Anness III għal din l-opinjoni. L-abbozz tal-protokoll tal-istudju għandu jiġi ppreżentat lis-CHMP fi żmien tliet (3) xhur mid-Deċiżjoni tal-Kummissjoni.

Meta jitqies li bħala parti minn din il-proċedura:

- Is-CHMP diġà evalwa l-evidenza disponibbli s'issa minn madwar l-Istati Membri dwar dan is-sugġett, u matul il-valutazzjoni seta' jidentifika n-nuqqasijiet tagħha

- Il-proposti preliminari għall-protokoll tal-istudju ppreżentati minn MAHs differenti diġà ġew riveduti mis-CHMP matul din il-proċedura ta' riferiment

Il-Kumitat jikkunsidra li huwa importanti li tiġi kkoordinata r-reviżjoni tal-protokoll tal-istudju ta' kontroll tal-każ biex jiġi żgurati li l-istudji huma adatti biex jiġġeneraw id-dejta meħtieġa biex tiġi vvalutata r-rabta possibbli bejn l-użu tal-folkodina u r-reazzjonijiet anafilassi relatati mal-NMBA.

Raġunijiet għaż-żamma tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Il-Kumitat irreveđa d-dejta disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja tal-folkodina, b'mod partikolari d-dejta li tappoġġa r-rabta bejn l-użu tal-folkodina u l-iżvilupp ta' anafilassi relatata mal-NMBAs.

Il-Kumitat ikkunsidra li l-evidenza ta' assoċjazzjoni bejn l-użu tal-folkodina u l-iżvilupp ta' anafilassi relatata mal-NMBAs hija ċirkostanzjali, mhux għal kollox konsistenti u għaldaqstant ma tappoġġax il-konkluzjoni li hemm xi riskju sinifikanti ta' sensitizzazzjoni parallela għal NMBAs u żvilupp sussegwenti ta' anafilassi waqt il-kirurgija.

Il-Kumitat ikkunsidra wkoll li d-dejta mill-provi kliniċi u l-użu estensiv wara t-tqegħid fis-suq urew l-effikaċja tal-folkodina fil-kura ta' sogħla mhux produttiva.

Il-Kumitat għaldaqstant ikkonkluda li, skont informazzjoni disponibbli attwalment, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom il-folkodina fil-kura tas-sogħla mhux produttiva huwa pożittiv f'kundizzjonijiet normali tal-użu.

Il-Kumitat irrakkomanda ż-żamma tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Anness I.

Il-kundizzjonijiet li jaffettwaw l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq huma stabbiliti fl-Anness III.