

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A folkodin egy morfin-alkaloid, ami a 3-as pozícióban egy 2-morfolinoetil-csoporttal rendelkező morfin származéka. Ez egy olyan opiát, amely közvetlenül a nyúltagyra, a központi idegrendszer köhögési központjára fejt ki hatását, és amelyet gyermekeknél és felnőtteknél a köhögés és megfázás tüneteinek kezelésére alkalmaznak.

A folkodint az 1950-es évek óta alkalmazzák köhögés-csillapítóként. Az Európai Unióban (EU) a folkodint tartalmazó gyógyszerek jelenleg hét uniós tagállamban engedélyezettek: Belgium, Franciaország, Horvátország, Írország, Litvánia, Luxemburg és Szlovénia. A folkodint tartalmazó készítmények Észak-Írországban is elérhetők. A folkodint tartalmazó készítményeket az EU-tagállamokban felnőtteknél és gyermekeknél az akut, száraz, nem produktív köhögés tüneti kezelésére forgalmazzák. A gyermekekre vonatkozó korhatár a különböző engedélyezett készítmények esetén változó, a legalacsonyabb engedélyezett korhatár a 30 hónap. A folkodint tartalmazó gyógyszerek orvosi rendelvényre és anélkül is kaphatók. Az orvosi rendelvény nélkül kapható készítmények alkalmazási ideje korlátozott, legfeljebb néhány nap. Ezután a vény nélkül kapható készítményekre vonatkozó általános iránymutatással összhangban orvoshoz kell fordulni. Az összes készítmény kumulatív expozíciójának hozzávetőleges becslése az Európa Unió összes országában összesen mintegy 1 025 437 089 betegév. Az expozíció Franciaországban a legnagyobb mértékű, ahol a kumulatív expozíció körülbelül 1 022 141 456 betegév.

2011-ben az ANSM a 31. cikk szerinti betérjesztést kezdeményezett a neuromuszkuláris blokkolókkal (például atrakurium, ciszatrakurium, mivakurium, pankurónium, rokurónium, szuxametonium és vekurónium) szembeni IgE-szenzibilizáció lehetséges kockázatára vonatkozóan a folkodin alkalmazása esetén. A betérjesztést a folkodin-fogyasztás és a neuromuszkuláris blokkolókkal szembeni keresztérzékenység közötti, az anesztézia során anafilaxiás reakciókat eredményező kapcsolatra utaló szakirodalmi adatok közzétételét követően kezdeményezték. A közzétett adatok főként Norvégiára és Svédországra vonatkoztak, ahol a folkodint már nem forgalmazzák. Franciaországban a spontán jelentésekből származó adatok arra utaltak, hogy a 2008/2009-es időszakban 25%-kal nőtt a neuromuszkuláris blokkolókkal szembeni anafilaxiás sokkok száma a 2003/2004-es időszakhoz képest. Ez egybeesett a folkodint tartalmazó készítmények fogyasztásának 9%-os növekedésével Franciaországban a két időszak között. Ennek következtében az ANSM a folkodint tartalmazó gyógyszerek felírási státuszát „vénykötelesre” változtatta, és 31. cikk szerinti betérjesztést kezdeményezett.

A 2011-es betérjesztési eljárás során rendelkezésre álló adatok alapos áttekintését követően az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) megállapította, hogy a folkodin alkalmazása és a neuromuszkuláris blokkolókkal összefüggő anafilaxia közötti kapcsolatra vonatkozó bizonyíték közvetett, nem teljesen következetes és nem támasztja alá azt a következtetést, hogy jelentős a neuromuszkuláris blokkolókkal szembeni kereszt-szenzibilizáció és ezt követően a műtétek során az anafilaxia kialakulásának kockázata. A CHMP azonban azt is megállapította, hogy további vizsgálatra van szükség a folkodin alkalmazása és a neuromuszkuláris blokkolókkal összefüggő anafilaxia közötti lehetséges összefüggés vonatkozásában. A betérjesztés eredményeként egy engedélyezés utáni biztonságossági vizsgálat (PASS) elvégzését írták elő.

Eközben 2021-ben egy ausztrál csapat (Sadleir és mtsai., 2021) publikálta egy Nyugat-Ausztráliában végzett monocentrikus vizsgálat eredményeit, amely neuromuszkuláris blokkolókkal (azaz rokuróniummal és vekuróniummal) szemben anafilaxiát mutató betegek egy csoportját hasonlította össze egy olyan betegcsoporttal, akik cefazolinnal szemben mutattak anafilaxiás reakciót. Az eredmények rámutattak, hogy az elhízás kockázati tényező a neuromuszkuláris blokkolókkal szembeni anafilaxia kialakulásában, és igazolták, hogy a folkodin-fogyasztáshoz a neuromuszkuláris blokkoló izomlazítókkal szembeni anafilaxia nagyon jelentős kockázata társul. Ezt a vizsgálatot a folkodinra

vonatkozó, 2022-ben véglegesített időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés egységes értékelő eljárásának (Periodic Safety Update Report Single Assessment, PSUSA) (PSUSA/00002396/202105) keretében értékelték. Ennek eredményeként az eltérő aneszteziológiai gyakorlatok ellenére, és így azon tény ellenére, hogy az ausztrál vizsgálat eredményeit nem lehetett teljes mértékben extrapolálni az EU-ra, a PRAC úgy ítélte meg, hogy a folkodin és a neuromuszkuláris blokkolókkal szembeni keresztreaktivitás közötti ok-okozati kapcsolat nem zárható ki, és azt javasolta, hogy az ALPHO vizsgálat eredményeire várva frissítsék az összes folkodint tartalmazó készítmény (beleértve a fix dózisú kombinációkat) kísérőiratait, hogy figyelmeztessék a betegeket és az egészségügyi szakembereket, hogy a folkodin és a neuromuszkuláris blokkolók között súlyos allergiás reakciókhoz (anafilaxiához) vezető keresztreaktivitásról számoltak be.

A francia gyógyszerügynökség (ANSM) 2022. június 30-án kapta meg az ALPHO vizsgálat, a folkodint tartalmazó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek feltételeként az előző, 2011-es betérjesztés után végzett, a folkodin alkalmazását követően a neuromuszkuláris blokkolókkal szembeni anafilaxia kockázatát értékelő, előírt, engedélyezés utáni biztonságossági vizsgálat (PASS) előzetes eredményeit. A vizsgálat eredményei statisztikailag szignifikáns összefüggést mutattak a folkodinexpozíció és a neuromuszkuláris blokkolókkal összefüggő perianesztetikus anafilaxiás reakció kockázata között.

Ezen új adatok alapján, amelyek összhangban állnak a Sadleir és mtsai. ausztráliai vizsgálatával, az ANSM megvizsgálta azt a feltételezést, miszerint a folkodin-fogyasztás valószínűleg neuromuszkuláris blokkolókkal összefüggő, kiszámíthatatlan perianesztetikus anafilaxiás reakció kockázatával jár, ahogyan az megerősítést is nyert. Annak ellenére, hogy az ausztrál vizsgálat kimutatta, hogy a folkodin-fogyasztás a neuromuszkuláris blokkolókkal szembeni anafilaxia kockázati tényezője lehet, e monocentrikus vizsgálat eredményeit az eltérő aneszteziológiai gyakorlatok miatt nem lehetett teljes mértékben az EU-ra extrapolálni. Az ALPHO vizsgálatot a 2011-es betérjesztés után írták elő az európai uniós forgalombahozatali engedély feltételeként, és az alkalmazott módszertannak megfelelően (az EU-ban jelentős számú beteg részvételével végzett, multicentrikus vizsgálat) megbízhatóbb eredményeket adott.

A PASS-ból származó új adatok fényében, figyelembe véve e kockázat súlyosságát és kiszámíthatatlanságát, valamint azt, hogy a folkodint tartalmazó gyógyszereket nem életveszélyes funkcionális tünetek (nem produktív köhögés) kezelésére alkalmazzák, az ANSM azon a véleményen volt, hogy a folkodint tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat aránya már nem kedvező, és fontolóra vette ezen készítmények forgalombahozatali engedélyeinek felfüggesztését Franciaországban.

2022. augusztus 19-én a francia gyógyszerügynökség (ANSM) sürgős uniós eljárást kezdeményezett a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerint, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a folkodint tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profiljára, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy ezen készítmények forgalombahozatali engedélyeit fenntartsák, módosítsák, felfüggeszték vagy visszavonják-e.

2022. december 1-jén a PRAC ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CMDh megvizsgált a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkének megfelelően.

A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése

A rendelkezésre álló adatok összessége arra utal, hogy a folkodint tartalmazó gyógyszerek hatásossága a nem produktív köhögés tüneti kezelésében igazoltnak tekinthető, figyelembe véve ezen gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeit, valamint a CHMP korábbi, 2011-es betérjesztésében a hatásosságra vonatkozóan levont következtetéseket. A korábban említett betérjesztés óta nem állnak rendelkezésre új hatásossági adatok. A folkodin általános biztonságossági profilját tekintve a gyógyszermellékhatások többsége a gasztrointesztinális és pszichiátriai rendellenességek körébe tartozik, hasonlóan az egyéb opioidoknál tapasztaltakhoz. Az évek során azonban az esettanulmányok

és a vizsgálatok eredményei aggályokat vetettek fel azzal kapcsolatban, hogy a folkodinnal kezelt betegeknel fennállhat az allergiás reakciók, sőt az egyéb anyagok, különösen a kvaterner ammóniumionot tartalmazó allergének, például a neuromuszkuláris blokkolók által kiváltott anafilaxiás reakció kockázata.

Ezen kockázatot illetően 2011-ben a CHMP felülvizsgálatot végzett, és úgy ítélte meg, hogy a folkodin és az neuromuszkuláris blokkolókhoz kötődő anafilaxia közötti kapcsolatra vonatkozó bizonyíték közvetett, és nem teljesen következtetés. A CHMP ennek ellenére arra a következtetésre jutott, hogy további vizsgálatra van szükség a folkodin alkalmazása és a neuromuszkuláris blokkolókkal összefüggő anafilaxia közötti lehetséges összefüggés vonatkozásában. A betérjesztés eredményeként egy PASS (engedélyezés utáni biztonságossági vizsgálat) elvégzését írták elő. Egy ilyen vizsgálat, az ALPHO nevű vizsgálat eredményei 2022-ben váltak elérhetővé, és azokat a jelen biztonságossági felülvizsgálatban mélyrehatóan értékelték. Az ALPHO vizsgálat eredményei statisztikailag szignifikáns összefüggést mutattak a folkodinnak az anesztéziát megelőző 12 hónapban történő alkalmazása és a neuromuszkuláris blokkolókkal összefüggő perianesztetikus anafilaxiás reakció kockázata között (korrigált OR =4,2 95%-os CI [2,5; 6,9]). A vizsgálat bizonyos felismert korlátai ellenére az ebből a vizsgálatból származó adatok összefüggést mutatnak a neuromuszkuláris blokkolókkal összefüggő anafilaxia kockázata és a folkodin korábbi alkalmazása között, amely más hatások vagy torzítások révén nem cáfolható. Továbbá az ALPHO vizsgálat eredményei hozzáadódnak a szakirodalmi jelentésekből és korábbi epidemiológiai vizsgálatokból származó, folyamatosan gyűlő bizonyítékokhoz arra vonatkozóan, hogy a folkodin a neuromuszkuláris blokkolókkal összefüggő anafilaxia fontos kockázati tényezője. Ezért a PRAC azon a véleményen van, hogy a bizonyítékok összessége alapján a folkodin alkalmazása és a neuromuszkuláris blokkolókkal összefüggő anafilaxia közötti ok-okozati kapcsolat kellőképpen bizonyítottnak tekinthető.

Azt is ki kell emelni, hogy a kifejezetten a folkodinnal szembeni, dokumentált anafilaxiás esetek alacsony száma ellenére a perioperatív anafilaxia (beleértve a neuromuszkuláris blokkolókkal szembeni anafilaxiát) súlyos és életveszélyes egészségügyi állapot, amely ritka (1/10 000 anesztéziái eljárás), de viszonylag magas mortalitással (4-6%) jár. Ezért minden rendelkezésre álló intézkedést meg kell tenni az előfordulási gyakoriság csökkentése érdekében. Amint azt a 2.2.4. pontban tárgyaltuk, megállapították, hogy a szerek szélesebb köre képes keresztérzékenységet kiváltani a neuromuszkuláris blokkolókkal szemben és az ezen szerekhez kötődő anafilaxiát okozni. Az ALPHO vizsgálatban az ilyen szerekkel szembeni expozíció zavaró hatású kockázatot jelentett. Az ezen szerekkel szembeni expozíció, például a kvaterner ammóniumionokkal szembeni foglalkozási expozíció azonban nem feltétlenül azonosítható, illetve teljes mértékben nem előzhető meg vagy minimalizálható. Az áttekintett bizonyítékok alapján a folkodint más kockázati tényezőktől függetlenül a neuromuszkuláris blokkolókkal összefüggő anafilaxia kockázati tényezőjeként azonosították. Fontos megjegyezni, hogy az epidemiológiai vizsgálatok arra utalnak, hogy a folkodint tartalmazó gyógyszerek forgalomból történő kivonása után jelentősen csökken a perioperatív anafilaxiás esetek száma. Ezt támasztja alá egy Norvégiában végzett vizsgálat, amelyben a folkodint tartalmazó gyógyszerek norvég piacról való kivonása után hat évvel a norvég népesség szignifikánsan kisebb mértékű IgE-szenzibilizációt mutatott, és klinikailag toleránsabbá vált a neuromuszkuláris blokkolókkal szemben (De Pater, 2017). Ezek az eredmények a folkodin-használatra vonatkozó intézkedések esetleges hatását jelzik.

Az eljárás keretében, valamint a fent áttekintett és észlelt bizonyítékok fényében a PRAC megvitatta azokat a lehetséges intézkedéseket, amelyek elfogadható szintre csökkentenék a neuromuszkuláris blokkolókkal összefüggő anafilaxia kockázatát, mint például a javallat korlátozása, a kísérőiratok frissítése, a vényköteles státuszra való módosítás, a betegfigyelmeztető kártya bevezetése, valamint az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás terjesztése. Összességében a kockázatminimalizáló intézkedéseket a PRAC nem tartja megfelelőnek és hatékonyak a

neuromuszkuláris blokkolókkal összefüggő anafilaxia kockázatának elfogadható szintre csökkentésére a korábban folkodinnal kezelt betegeknek. Általánosságban a tárgyalt kockázatminimalizáló intézkedések fokozták az egészségügyi szakemberek tudatosságát és a betegek tájékozottságát a fennálló kockázattal kapcsolatban (például az alkalmazási előírás módosítása, az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás és a betegfigyelmeztető kártya), illetve csökkentenék a folkodint használó betegek számát (például a javallat korlátozása vagy a jogi státusz módosítása). Ezek az intézkedések azonban nem minimalizálnák a neuromuszkuláris blokkolókkal összefüggő anafilaxia kockázatát a folkodinnal kitett egyes betegeknek. Ezenfelül a neuromuszkuláris blokkolók anesztézia során történő alkalmazására vonatkozó döntés klinikai szükségességen alapul, és nem kerülhető el egyetlen alpopulációban sem, függetlenül a folkodin korábbi alkalmazásától. Ezért a folkodinnal kitett betegek továbbra is ki lennének téve a neuromuszkuláris blokkolókkal összefüggő anafilaxia kockázatának, amelyet súlyos, előre nem látható és életveszélyes állapotnak tekintenek. A PRAC nem tudott olyan intézkedéseket azonosítani, amelyek lehetővé tennék az egészségügyi szakemberek számára annak megállapítását, hogy a folkodinnal kezelt betegek közül mely betegek esetén alakul ki keresztérzékenység és neuromuszkuláris blokkolókkal szembeni reakció. A PRAC ezenkívül nem tudott olyan feltétel(ek)e)t meghatározni, amely(ek) teljesítése esetén az előny-kockázat profil pozitív lenne ezen készítmények esetében egy meghatározott betegcsoportnál. Végül a PRAC megállapította, hogy az EU tagállamokban a nem produktív, száraz köhögés kezelésében egyéb terápiás alternatívák is rendelkezésre állnak, mint például a kodein, az etilmorfin, a dextrometorfán, a butamirát, stb.

Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a neuromuszkuláris blokkolókkal összefüggő perianesztetikus anafilaxiás reakció kockázata meghaladja a folkodint tartalmazó gyógyszerek előnyeit a nem produktív köhögés kezelésében, amely egy akutnak tekinthető, nem súlyos tüneti javallat.

A PRAC ezért a folkodint tartalmazó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek visszavonását javasolta.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC figyelembe vette a folkodint tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerint indított eljárást.
- A PRAC áttekintette a folkodint tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan írásban és szóbeli magyarázat formájában rendelkezésre álló adatok összességét a neuromuszkuláris blokkolókkal összefüggő perianesztetikus anafilaxiás reakció kockázatával kapcsolatosan. Ez magában foglalta a megfigyeléses vizsgálatok eredményeit (beleértve az ALPHO vizsgálatot), a szakirodalmi adatokat, a forgalomba hozatal utáni esetjelentéseket, valamint a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott válaszokat és az érdekelt felek beadványait.
- A PRAC úgy vélte, hogy az áttekintett adatok megerősítik az összefüggést a folkodin alkalmazása és a neuromuszkuláris blokkolókkal szembeni perianesztetikus anafilaxiás reakció kockázata között, amely egy előre nem látható és potenciálisan életveszélyes helyzet.
- A folkodinnal kezelt betegeknek nem lehetett specifikus jellemzőket azonosítani a neuromuszkuláris blokkolókkal szembeni perianesztetikus anafilaxiás reakcióra vonatkozóan, és ezért ezek a betegek mind kockázatnak vannak kitéve. Ezenfelül a PRAC nem tudott olyan kockázatminimalizáló intézkedéseket azonosítani, amelyek hatékonyak lennének a folkodint tartalmazó gyógyszerekkel kezelt betegeknek a neuromuszkuláris blokkolók alkalmazásával összefüggő perianesztetikus anafilaxiás reakció kockázatának csökkentésében.

- Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a neuromuszkuláris blokkolókkal összefüggő perianesztetikus anafilaxiás reakció kockázata meghaladja a folkodin előnyeit a nem produktív köhögés kezelésében, amely egy akutnak tekinthető, nem súlyos tüneti javallat.
- A PRAC ezenkívül nem tudott olyan feltételeket meghatározni, amelyek teljesítése pozitív előny-kockázat profilt mutatna a folkodint tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan egy meghatározott betegpopulációban.

A fentiek alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a folkodint tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja a továbbiakban nem tekinthető kedvezőnek, és azokat vissza kell vonni.

A CMDh álláspontja

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

Átfogó következtetés

A CMDh következőképpen megállapította, hogy a folkodint tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja többé nem kedvező.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikke alapján a CMDh a folkodint tartalmazó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek visszavonását javasolja.