

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de handhaving van de vergunningen voor het in de handel brengen, opgesteld door het EMA

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van folcodine bevattende geneesmiddelen (zie bijlage I)

Achtergrondinformatie

Folcodine is een opiaat met een centrale hoestdempende werking, dat wordt gebruikt voor de behandeling van hoest- en verkoudheidsklachten bij kinderen en volwassenen. De eerste klinische onderzoeken naar de werkzaamheid van folcodine als hoestdempend middel dateren uit 1950. Folcodine is al tientallen jaren in de handel in de Europese Unie, waar momenteel handelsvergunningen zijn afgegeven in België, Frankrijk, Ierland, Litouwen, Luxemburg, Malta, Slovenië, Spanje en het Verenigd Koninkrijk. Het middel is daar al dan niet op recept verkrijgbaar.

Op 28 januari 2011 startte Frankrijk een verwijzingsprocedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd. Het CHMP werd verzocht om advies over de vraag of de handelsvergunningen voor folcodine bevattende geneesmiddelen moesten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst, dan wel ingetrokken.

De bedenkingen van het Franse Geneesmiddelenbureau waren gebaseerd op het mogelijke risico dat folcodine kan leiden tot IgE-sensibilisatie voor neuromusculaire blokkers (NMB's). In gepubliceerde literatuur wordt gewezen op een mogelijk verband tussen het gebruik van folcodine en kruissensibilisatie voor NMB's, leidend tot anafylactische reacties tijdens een operatie. De gepubliceerde gegevens hebben voornamelijk betrekking op Noorwegen en Zweden, waar folcodine niet meer in de handel is. In Frankrijk wijzen gegevens van spontane meldingen op een toename met 25% van het aantal anafylactische shocks voor NMB's in de periode 2008/2009 in vergelijking met de periode 2003/2004. Dit valt samen met een toename met 9% van het gebruik van folcodine bevattende geneesmiddelen in Frankrijk tussen de twee perioden. Daarom wijzigde het Franse Geneesmiddelenbureau de receptstatus van folcodine bevattende geneesmiddelen in uitsluitend op recept verkrijgbaar, en zette het deze verwijzing in gang.

Wetenschappelijke discussie

Folcodine bevattende geneesmiddelen zijn gedurende enkele decennia uitgebreid gebruikt, waardoor belangrijke veiligheidsgegevens konden worden verzameld. Het merendeel van de bijwerkingen die zijn gemeld in klinische proeven, literatuur en post-marketingervaringen zijn maag-darmstelselaandoeningen en psychische stoornissen; dit zijn bekende en vaak gemelde bijwerkingen van opiaten. De bestaande gegevens lijken erop te wijzen dat folcodine minstens even veilig is als codeïne, met het voordeel dat het niet dezelfde kans op verslaving heeft.

In de afgelopen jaren opperde een team van onderzoekers vanwege waarnemingen in Noorwegen de mogelijkheid dat het grote gebruik van hoestmengsels in deze landen verband hield met een verhoogde prevalentie van IgE-antilichamen voor folcodine, morfine en suxamethonium, en uiteindelijk met een hogere incidentie van IgE-gemedieerde anafylactische reacties op NMB's.^{1,2} Op grond van immunologische analyses ter bepaling van de prevalentie van antilichamen voor deze werkzame stoffen in verschillende populaties en de meldingspercentages voor NMB-gerelateerde anafylaxie tijdens anesthesie, concludeerden de onderzoekers dat het uit de handel nemen van folcodine in Noorwegen binnen een tot twee jaar een significante verlaging gaf van de spiegels van IgE en IgE-antilichamen voor folcodine en binnen drie jaar van de frequentie van vermoedelijk door NMB veroorzaakte anafylaxie. Gegevens van Zweden, waar folcodine net als in Noorwegen al sinds de jaren tachtig niet meer in de handel is, wijzen erop dat de mate van IgE-sensibilisatie voor

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.

folcodine in de loop der tijd is afgenomen, parallel aan een afname van het aantal NMB-gerelateerde gevallen van anafylaxie.³

Dit wordt ondersteund door bewijs uit door een enkel onderzoeksteam uitgevoerde ecologische onderzoeken gebaseerd op spontaan gemelde bijwerkingen van NMB's. Hoewel de gegevens van Zweden en Noorwegen consistent lijken te zijn, kunnen ook andere factoren de waarnemingen verklaren. Het Noorse netwerk voor anafylaxie onder algehele anesthesie, dat deze meldingen verzamelt, is de laatste jaren minder nadrukkelijk onder de aandacht gebracht. Het is daarom mogelijk dat het waargenomen lagere aantal meldingen feitelijk niet betekent dat de verschijnselen minder vaak voorkomen. Er wordt ook gesteld dat in Noorwegen, ondanks het lagere aantal meldingen van anafylaxie sinds de terugtrekking van folcodine, de ernst van de gemelde reacties niet is veranderd. Het merendeel van de gemelde gevallen bestaat nog steeds uit klasse II en III-reacties, hetzelfde als toen folcodine nog in de handel was.

Het feit dat er in Zweden sinds 1990 geen enkele melding is gedaan van IgE-gemedieerde anafylactische reacties op NMB's roept verdere vragen op over de betrouwbaarheid van de gegevens, daar ongeacht het gebruik van folcodine NMB's nog steeds anafylactische reacties zouden moeten geven, en in de Zweedse gegevens lijkt dit verwachte achtergrondpercentage niet terug te komen.

In landen met kleine bevolkingsaantallen zoals Noorwegen (4,8 miljoen) en Zweden (9,3 miljoen) zouden de bevindingen deels verklaard kunnen worden door versturende factoren zoals een wijziging in de anesthesieprocedures, de bij anesthesie gebruikte middelen en het totale gebruik van NMB's.

Zelfs aangenomen dat de folcodinesensibilisatie in enige mate biologisch aannemelijk is en dat de spontaan gemelde gevallen de werkelijke prevalentie van anafylactische reacties tijdens operaties weerspiegelen, kan een breed scala van andere middelen ook verantwoordelijk zijn. Als namelijk andere quaternaire ammoniumionen bevattende stoffen kruissensibilisatie voor NMB's kunnen induceren, en als dergelijke stoffen voorkomen in talloze huishoudelijke producten, moet de specificiteit van IgE voor folcodine in twijfel worden getrokken. Dit zou kunnen verklaren waarom gegevens van landen zoals de VS of Nederland niet kloppen met de folcodinehypothese: in deze landen is folcodine niet in de handel, en toch bleek de prevalentie van IgE voor folcodine en morfine hoog te zijn. Ten slotte: zelfs als de prevalentie van sensibilisatie hoog is, is de klinische relevantie van deze bevindingen twijfelachtig.

Een ander punt ter overweging is dat anafylactische reacties op folcodine zelf zeldzaam lijken te zijn. Er zijn zeer weinig gevallen beschreven, terwijl deze stof al tientallen jaren uitgebreid wordt gebruikt en in sommige landen zelfs zonder medisch voorschrift verkrijgbaar is.

Er werd een ad-hocgroep van deskundigen geraadpleegd, voornamelijk bestaande uit immunologen en anesthesisten, om het CHMP over deze kwestie te adviseren. Binnen de groep bestonden verschillende standpunten over de kracht van het bewijs van een verband tussen blootstelling aan folcodine en allergische reacties op NMB's, hoewel men het erover eens was dat dit een kwestie is die nader onderzoek behoeft.

De meeste deskundigen waren van oordeel dat hoewel sensibilisatie voor folcodine en de ontwikkeling van allergische reacties op NMB's een mogelijkheid is, het bestaande bewijs zwak is, voornamelijk vanwege inconsistenties en methodologische onzuiverheden. Sommige deskundigen verwezen ter ondersteuning van dit oordeel naar de gegevens van de VS waaruit blijkt dat er zelfs sprake is van sensibilisatie zonder gebruik van folcodine, wat de zienswijze versterkt dat andere stoffen dit soort kruissensibilisatie kunnen opwekken. Andere deskundigen zetten vraagtekens bij de specificiteit van de door het Noorse onderzoeksteam gebruikte testen voor de detectie van IgE-sensibilisatie voor folcodine, verwezen naar het ontbreken van een strikt inclusiecriterium voor anafylaxie (d.w.z. insluiten van gevallen die spontaan herstellen of waarbij een 'lichte' vorm

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

aanwezig is) bij de onderzoeken, en verwezen ook naar het gebruik van spontaan gemelde bijwerkingen voor de bepaling van de incidentie van NMB-gerelateerde anafylaxie. Gezien de Zweedse en Noorse ervaringen, het quasi-experiment doordat de terugtrekking van het geneesmiddel in de twee landen op verschillende tijdstippen plaatsvond, alsmede de biologische aannemelijkheid van de hypothese, waren de meningen verdeeld over de sterkte van het epidemiologische bewijs.

De deskundigen waren ook van oordeel dat het besluit om een NMB te gebruiken is gebaseerd op klinische noodzaak en niet te vermijden is, in weerwil van de gebruiksgeschiedenis van folcodine. Een onderzoek naar de blootstelling aan folcodine voorafgaand aan anesthesie is momenteel niet gaande en zal waarschijnlijk gecompliceerd zijn, omdat het merendeel van de patiënten niet weet of zich niet meer herinnert dat het middel gebruikt is. In werkelijkheid kunnen specialisten in de klinische praktijk met deze factor geen rekening houden, dus wordt onderzoek naar de blootstelling aan folcodine bij individuele patiënten voorafgaand aan anesthesie niet als zinvol beschouwd omdat het de anesthesische praktijk niet zal veranderen.

Er is zeer veel literatuur waaruit het bestaan blijkt van de centraal werkende hoestonderdrukkende eigenschappen van opiaten, en in het bijzonder folcodine wordt al sinds 1950 bij deze indicatie gebruikt. Omdat het een oud middel is, zou de toegepaste methodologie in de meeste werkzaamheidsonderzoeken met folcodine volgens de moderne normen als slecht worden beschouwd. De meeste onderzoeken werden niet adequaat gecontroleerd met werkzame of placebogeneesmiddelen, en sommige werden uitgevoerd met combinatiegeneesmiddelen, waardoor het moeilijk is de werkzaamheid van alleen folcodine te isoleren en te bepalen. Er zijn geen onderzoeken gedaan naar de langetermijneffecten van folcodine. Niettemin zijn de bestaande gegevens consistent en ondersteunen ze de werkzaamheid van folcodine bij de behandeling van acute niet-productieve hoest.

Uit het recentste onderzoek, dat werd uitgevoerd door Zambon en gepubliceerd in 2006, waarin folcodine en dextromethorfan werden vergeleken in een gerandomiseerde en geblindeerde opzet, bleek een vergelijkbare werkzaamheid ervan wat betreft de vermindering van de frequentie van overdag en 's nachts hoesten bij volwassen patiënten die last hadden van acute niet-productieve hoest. Dit onderzoek heeft beperkingen, zoals het ontbreken van een placebocontrolearm en de niet-gevalideerde en subjectieve aard van de uitkomsten (hoestfrequentie en -intensiteit), maar tijdens de behandeling werd al zeer snel een effect waargenomen. De resultaten ondersteunen de werkzaamheid van folcodine bij de behandeling van acute niet-productieve hoest.

Conclusie en aanbevelingen

Rekening houdend met al het bovenstaande concludeerde het CHMP dat het bewijs voor een verband tussen folcodine en NMB-gerelateerde anafylaxie indirect en niet geheel consistent is, en niet de conclusie ondersteunt dat er een significant risico bestaat op kruissensibilisatie voor NMB's en latere ontwikkeling van anafylaxie tijdens een operatie. Om de mogelijkheid van een verband tussen het gebruik van folcodine en NMB-gerelateerde anafylaxie te verhelderen, zijn meer gegevens nodig.

Het Comité concludeerde daarom dat op grond van de op dit moment beschikbare informatie de voordelen van folcodine bij de behandeling van niet-productieve hoest groter zijn dan de risico's ervan, en dat de baten-risicoverhouding van folcodine bevattende geneesmiddelen bij de behandeling van niet-productieve hoest positief is onder normale gebruiksvoorwaarden. Het Comité heeft daarom aanbevolen de handelsvergunningen voor folcodine bevattende geneesmiddelen te handhaven.

Niettemin oordeelde het Comité dat de mogelijkheid van een verband tussen het gebruik van folcodine en NMB-gerelateerde anafylaxie nader moet worden onderzocht. Hiertoe moeten de

houders van de handelsvergunningen een casecontrolstudie uitvoeren, zoals beschreven in bijlage III bij dit advies. Het ontwerpprotocol van de studie moet binnen drie maanden na het besluit van de Commissie aan het CHMP worden overgelegd.

Overwegende dat als onderdeel van deze procedure:

- het CHMP de tot heden beschikbare onderbouwing vanuit de lidstaten al heeft beoordeeld, en daarbij kennis heeft kunnen nemen van de tekortkomingen ervan;
 - het CHMP tijdens de verwijzingsprocedure de voorlopige voorstellen voor het door de verschillende vergunninghouders ingediende onderzoeksprotocol al heeft beoordeeld,
- is het Comité van mening dat het van belang is de toetsing van het protocol van de casecontrolstudie te coördineren, om ervoor te zorgen dat de onderzoeken geschikt zijn om de gegevens te verkrijgen die nodig zijn voor de beoordeling van het mogelijke verband tussen het gebruik van fentanyl en NMB-gerelateerde anafylaxie.

Redenen voor de handhaving van de vergunningen voor het in de handel brengen

Het Comité beoordeelde de beschikbare gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van folcodine, in het bijzonder de gegevens die een verband ondersteunen tussen het gebruik van folcodine en de ontwikkeling van NMB-gerelateerde anafylaxie.

Het Comité was van oordeel dat het bewijs voor een verband tussen het gebruik van folcodine en de ontwikkeling van NMB-gerelateerde anafylaxie indirect en niet geheel consistent is, en ondersteunt daarom niet de conclusie dat er een significant risico bestaat op kruissensibilisatie voor NMB's en latere ontwikkeling van anafylaxie tijdens een operatie.

Het Comité was ook van oordeel dat de gegevens van klinische proeven en uitgebreid post-marketinggebruik de werkzaamheid van folcodine bij de behandeling van niet-productieve hoest hebben aangetoond.

Het Comité concludeerde daarom dat op grond van de op dit moment beschikbare informatie de baten-risicoverhouding van folcodine bevattende geneesmiddelen bij de behandeling van niet-productieve hoest positief is onder normale gebruiksvoorwaarden.

Het Comité heeft aanbevolen de handelsvergunningen voor de in bijlage I genoemde geneesmiddelen te handhaven.

De voorwaarden voor de vergunningen voor het in de handel brengen zijn uiteengezet in bijlage III.