

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Folcodine is een morfine-alkaloïde die een derivaat is van morfine met een 2-morfolino-ethylgroep op de 3-positie. Het is een opiaat dat rechtstreeks inwerkt op de medulla oblongata, waar het hoestcentrum van het centrale zenuwstelsel (CZS) is gelokaliseerd, en wordt gebruikt voor de behandeling van hoest en verkoudheidssymptomen bij kinderen en volwassenen.

Folcodine wordt sinds de jaren 50 gebruikt als hoestonderdrukker. In de Europese Unie (EU) zijn geneesmiddelen die folcodine bevatten momenteel goedgekeurd in zeven EU-lidstaten: België, Frankrijk, Ierland, Kroatië, Litouwen, Luxemburg en Slovenië. Producten die folcodine bevatten zijn ook verkrijgbaar in Noord-Ierland. Producten die folcodine bevatten worden in de EU-lidstaten in de handel gebracht voor symptomatische behandeling van acute droge, niet-productieve hoest bij volwassenen en kinderen. De leeftijdsgrens voor gebruik van de goedgekeurde middelen bij kinderen varieert, waarbij 30 maanden de laagste goedgekeurde leeftijdsgrens is. Geneesmiddelen die folcodine bevatten zijn zowel met als zonder medisch voorschrift verkrijgbaar. De middelen die zonder medisch voorschrift verkrijgbaar zijn, hebben een beperkte gebruiksduur van maximaal enkele dagen. Daarna moet een arts worden geraadpleegd, wat in overeenstemming is met de algemene richtlijnen voor over-the-counter geneesmiddelen. Een ruwe schatting van de cumulatieve blootstelling voor alle producten in alle EU-landen bij elkaar is ongeveer 1 025 437 089 patiëntjaren. De blootstelling is het hoogst in Frankrijk, waar de cumulatieve blootstelling ongeveer 1 022 141 456 patiëntjaren is.

In 2011 werd door het ANSM een verwijzing krachtens artikel 31 in gang gezet met betrekking tot een potentieel risico op IgE-sensibilisatie voor neuromusculaire blokkers (NMBA's) zoals atracurium, cisatracurium, mivacurium, pancuronium, rocuronium, suxamethonium en vecuronium, bij gebruik van folcodine. De verwijzing werd in gang gezet na publicatie van literatuurgegevens die wijzen op een verband tussen het gebruik van folcodine en kruissensibilisatie voor NMBA's met als gevolg anafylactische reacties tijdens anesthesie. De gepubliceerde gegevens hadden voornamelijk betrekking op Noorwegen en Zweden, waar folcodine niet langer in de handel was. In Frankrijk wezen gegevens van spontane meldingen op een toename van het aantal anafylactische shocks voor NMBA's met 25 % in de periode 2008/2009 ten opzichte van de periode 2003/2004. Dit viel samen met een toename van 9 % van het gebruik van producten die folcodine bevatten in Frankrijk tussen de twee perioden. Als gevolg hiervan wijzigde het ANSM de voorschrijfstatus van geneesmiddelen die folcodine bevatten in receptplichtig en zette het een verwijzing uit hoofde van artikel 31 in gang.

Na een grondige beoordeling van de beschikbare gegevens tijdens de verwijzingsprocedure in 2011 heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) vastgesteld dat het bewijs voor een verband tussen het gebruik van folcodine en NMBA-gerelateerde anafylaxie indirect was, niet geheel consistent was en geen ondersteuning bood voor de conclusie dat er een significant risico bestond op kruissensibilisatie voor NMBA's en de daaropvolgende ontwikkeling van anafylaxie tijdens een operatie. Het CHMP concludeerde echter ook dat verder onderzoek naar een mogelijk verband tussen het gebruik van folcodine en NMBA-gerelateerde anafylaxie nodig was. Als uitkomst van deze verwijzing werd de uitvoering van een PASS (veiligheidsonderzoek na toelating) opgelegd.

Ondertussen publiceerde een Australisch team (Sadleir et al. 2021) in 2021 de resultaten van een monocentrisch onderzoek, uitgevoerd in West-Australië, waarin een groep patiënten met anafylaxie voor NMBA's werd vergeleken (d.w.z. rocuronium en vecuronium) met een groep patiënten met anafylaxie voor cefazoline. De resultaten benadrukten de rol van obesitas als risicofactor voor NMBA-gerelateerde anafylaxie en toonden aan dat het gebruik van folcodine gepaard ging met een zeer significant risico op anafylaxie voor NMBA-spijerrelaxantia. Dit onderzoek werd beoordeeld tijdens de veiligheidsbeoordeling in het kader van de PSUSA-procedure voor folcodine die in 2022 werd afgerond (PSUSA/00002396/202105). Ondanks de verschillende anesthesiepraktijken en het feit dat de resultaten van het Australische onderzoek derhalve niet volledig naar de EU konden worden

geëxtrapoleerd, was het PRAC van oordeel dat een oorzakelijk verband tussen folcodine en kruisreactiviteit met NMBA's niet kon worden uitgesloten en adviseerde het om, in afwachting van de resultaten van het ALPHO-onderzoek, de productinformatie van alle producten die folcodine bevatten (met inbegrip van vaste-dosiscombinaties) bij te werken om patiënten en professionele zorgverleners te waarschuwen dat er melding is gemaakt van kruisreactiviteit tussen folcodine en NMBA's met ernstige allergische reacties (anafylaxie).

De voorlopige resultaten van het ALPHO-onderzoek, het opgelegde veiligheidsonderzoek na toelating (PASS) ter beoordeling van het risico op anafylaxie voor NMBA's na gebruik van folcodine dat naar aanleiding van de eerdere verwijzing in 2011 was uitgevoerd als voorwaarde voor de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die folcodine bevatten, zijn op 30 juni 2022 ontvangen door het Franse geneesmiddelenbureau (ANSM). De onderzoeksresultaten lieten een statistisch significant verband zien tussen blootstelling aan folcodine en het risico op een perianesthetische NMBA-gerelateerde anafylactische reactie.

Op basis van deze nieuwe gegevens die overeenkomen met de resultaten van het Australische onderzoek van Sadleir et al., bestudeerde het ANSM de hypothese dat het gebruik van folcodine waarschijnlijk gepaard gaat met een risico op een onvoorspelbare perianesthetische NMBA-gerelateerde anafylactische reactie, zoals bevestigd. Hoewel uit het Australische onderzoek bleek dat het gebruik van folcodine een risicofactor voor NMBA-gerelateerde anafylaxie kan zijn, konden de resultaten van dit monocentrische onderzoek vanwege verschillende anesthesiepraktijken niet volledig naar de EU worden geëxtrapoleerd. Het ALPHO-onderzoek werd na de verwijzing in 2011 opgelegd als voorwaarde voor de handelsvergunning voor de EU en leverde op basis van de toegepaste methodologie (multicentrisch onderzoek uitgevoerd in de EU bij een significant aantal patiënten) robuustere resultaten op.

In het licht van deze nieuwe PASS-gegevens, rekening houdend met de ernst en de onvoorspelbaarheid van dit risico en het feit dat geneesmiddelen die folcodine bevatten worden gebruikt voor de behandeling van niet-levensbedreigende functionele symptomen (niet-productieve hoest), was het ANSM van mening dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die folcodine bevatten niet gunstig meer was en overwoog het de vergunningen voor het in de handel brengen van deze middelen in Frankrijk te schorsen.

Op 19 augustus 2022 heeft het Franse geneesmiddelenbureau (ANSM) een urgente Unieprocedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG in gang gezet en het PRAC verzocht het effect van de bovenstaande bedenkingen op de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die folcodine bevatten te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de vergunning(en) voor het in de handel brengen van deze middelen moet(en) worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het PRAC heeft op 1 december 2022 een aanbeveling vastgesteld die vervolgens is beoordeeld door de CMD(h), in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Het geheel aan beschikbare gegevens wijst erop dat de werkzaamheid van geneesmiddelen die folcodine bevatten bij de symptomatische behandeling van niet-productieve hoest geacht wordt te zijn vastgesteld, rekening houdend met de vergunningen voor het in de handel brengen van deze geneesmiddelen en de conclusies over de werkzaamheid in de eerdere verwijzing van het CHMP in 2011. Er waren sinds de eerder genoemde verwijzing geen nieuwe werkzaamheidsgegevens beschikbaar gekomen. Wat het algehele veiligheidsprofiel van folcodine betreft, vallen de meeste bijwerkingen, net als bij andere opioïden, onder maagdarmsstelselaandoeningen en psychische stoornissen. In de loop der jaren leidden case reports en resultaten van onderzoeken echter tot

bezorgdheid over het feit dat met folcodine behandelde patiënten mogelijk een risico lopen op allergische reacties en zelfs een anafylactische reactie op andere stoffen, met name allergenen met een quaternair ammoniumion, bijv. NMBA's.

Met betrekking tot dit risico voerde het CHMP in 2011 een beoordeling uit en was het van oordeel dat het bewijs voor een verband tussen folcodine en NMBA-gerelateerde anafylaxie indirect en niet volledig consistent was. Het CHMP concludeerde niettemin dat verder onderzoek naar een mogelijk verband tussen het gebruik van folcodine en NMBA-gerelateerde anafylaxie nodig was. Als uitkomst van de verwijzing werd de uitvoering van een PASS (veiligheidsonderzoek na toelating) opgelegd. De resultaten van dit onderzoek, ALPHO genaamd, kwamen in 2022 beschikbaar en werden grondig beoordeeld in de huidige veiligheidsbeoordeling. De resultaten van het ALPHO-onderzoek wezen op een statistisch significant verband tussen het gebruik van folcodine gedurende de 12 maanden voorafgaand aan anesthesie en het risico op een perianesthetische NMBA-gerelateerde anafylactische reactie (aangepaste OR=4,2 BI 95 % [2,5; 6,9]). Ondanks enkele vastgestelde onderzoeksbeperkingen duiden de gegevens van dit onderzoek op een verband tussen het risico op NMBA-gerelateerde anafylaxie en eerder gebruik van folcodine dat niet door andere effecten of vertekeningen kan worden weerlegd. Bovendien sluiten de bevindingen van het ALPHO-onderzoek aan bij het cumulatieve bewijs uit literatuurrapporten en eerdere epidemiologische onderzoeken dat folcodine een belangrijke risicofactor is voor NMBA-gerelateerde anafylaxie. Daarom is het PRAC van mening dat op basis van het geheel aan bewijs een oorzakelijk verband tussen het gebruik van folcodine en NMBA-gerelateerde anafylaxie voldoende is vastgesteld.

Ook moet worden benadrukt dat, ondanks het geringe aantal gedocumenteerde gevallen van anafylaxie specifiek voor folcodine, perioperatieve anafylaxie (waaronder anafylaxie voor NMBA's) een ernstige en levensbedreigende medische aandoening is die zeldzaam is (1/10 000 anesthesieprocedures) maar een relatief hoge mortaliteit heeft (4-6 %). Daarom moeten alle beschikbare maatregelen worden genomen om de incidentie te verlagen. Zoals besproken in rubriek 2.2.4, wordt opgemerkt dat een breder scala aan middelen kruissensibilisatie voor NMBA's kan induceren en NMBA-gerelateerde anafylaxie kan veroorzaken. In het ALPHO-onderzoek was blootstelling aan dergelijke middelen een verstoring risico. Het is echter mogelijk dat blootstelling aan deze middelen, zoals beroepsmatige blootstelling aan quaternaire ammoniumionen, niet kan worden vastgesteld of volledig kan worden voorkomen of tot een minimum kan worden beperkt. Op basis van het beoordeelde bewijs wordt folcodine aangewezen als een risicofactor voor NMBA-gerelateerde anafylaxie, ongeacht andere risicofactoren. Bovendien wijzen epidemiologische onderzoeken erop dat het aantal gevallen van perioperatieve anafylaxie significant afneemt wanneer geneesmiddelen die folcodine bevatten uit de handel worden genomen. Dit wordt ondersteund door een in Noorwegen uitgevoerd onderzoek waaruit blijkt dat de Noorse populatie zes jaar na het in Noorwegen uit de handel nemen van geneesmiddelen die folcodine bevatten aanzienlijk minder gevoelig werd voor IgE en klinisch toleranter werd voor NMBA's (De Pater, 2017). Deze resultaten wijzen op het mogelijke effect van het gebruik van folcodine.

In de context van de procedure en in het licht van het hierboven beoordeelde en in aanmerking genomen bewijs besprak het PRAC mogelijke maatregelen die het risico op NMBA-gerelateerde anafylaxie tot een aanvaardbaar niveau zouden beperken, zoals beperking van de indicatie, updates van de productinformatie, wijziging van de voorschrijfsstatus in receptplichtig, een waarschuwingskaart voor patiënten en verspreiding van een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners (DHPC). Over het geheel genomen beschouwt het PRAC de risicobeperkende maatregelen niet als passende en effectieve maatregelen om het risico op NMBA-gerelateerde anafylaxie bij patiënten die eerder met folcodine werden behandeld, tot een aanvaardbaar niveau te beperken. Over het algemeen zouden de besproken risicobeperkende maatregelen professionele zorgverleners en patiënten bewuster maken van het bestaande risico (bijvoorbeeld wijzigingen in de SPC, een DHPC, een waarschuwingskaart voor

patiënten) of zouden ze het aantal patiënten dat folcodine gebruikt verminderen (bijvoorbeeld beperking van de indicatie of wijziging van de wettelijke status). Deze maatregelen zouden het risico op NMBA-gerelateerde anafylaxie bij een individuele patiënt die aan folcodine wordt blootgesteld echter niet tot een minimum beperken. Bovendien is de beslissing om tijdens anesthesie een NMBA te gebruiken gebaseerd op klinische noodzaak en kan deze in geen enkele subpopulatie worden vermeden, ongeacht de voorgeschiedenis van folcodine-gebruik. Daarom lopen patiënten die aan folcodine worden blootgesteld nog steeds het risico op NMBA-gerelateerde anafylaxie, die als ernstig, onvoorspelbaar en levensbedreigend wordt beschouwd. Het PRAC kon ook geen maatregelen aanwijzen die professionele zorgverleners in staat zouden stellen vast te stellen welke met folcodine behandelde patiënten kruissensibilisatie en reacties op NMBA's zullen ontwikkelen. Verder kon het PRAC geen voorwaarde(n) aanwijzen op basis waarvan voor een bepaalde patiëntenpopulatie een positieve baten-risicoverhouding voor deze geneesmiddelen zou kunnen worden aangetoond als aan deze voorwaarde(n) werd voldaan. Tot slot merkte het PRAC op dat er in de EU-lidstaten andere therapeutische alternatieven voor de behandeling van niet-productieve droge hoest beschikbaar zijn, zoals codeïne, ethylmorphine, dextromethorfan, butamiraat en andere.

Het PRAC concludeerde daarom dat het risico op een perianesthetische NMBA-gerelateerde anafylactische reactie groter is dan de voordelen van geneesmiddelen die folcodine bevatten bij de behandeling van niet-productieve hoest, een symptomatische indicatie die acuut en niet ernstig wordt geacht.

Daarom adviseerde het PRAC de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die folcodine bevatten in te trekken.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG voor geneesmiddelen die folcodine bevatten in aanmerking genomen;
- het PRAC heeft het geheel aan beschikbare gegevens voor geneesmiddelen die folcodine bevatten met betrekking tot het risico op een perianesthetische NMBA-gerelateerde anafylactische reactie, die schriftelijk en in een mondelinge toelichting werden verstrekt, beoordeeld. Dit omvatte de resultaten van observationele onderzoeken (waaronder het ALPHO-onderzoek), literatuurgegevens, meldingen van gevallen na het in de handel brengen, alsmede door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen ingediende antwoorden en door de belanghebbenden ingediende gegevens;
- het PRAC was van oordeel dat de beoordeelde gegevens een verband bevestigen tussen het gebruik van folcodine en het risico op een perianesthetische anafylactische reactie op NMBA's, een onvoorspelbare en potentieel levensbedreigende situatie;
- er konden geen specifieke kenmerken voor een perianesthetische anafylactische reactie op NMBA worden aangewezen bij patiënten die met folcodine zijn behandeld, en daarom worden al deze patiënten geacht een risico te lopen. Bovendien kon het PRAC geen risicobeperkende maatregelen aanwijzen die effectief zouden zijn bij het verminderen van het risico op een perianesthetische NMBA-gerelateerde anafylactische reactie bij patiënten die zijn behandeld met geneesmiddelen die folcodine bevatten;
- het PRAC concludeerde daarom dat het risico op een perianesthetische NMBA-gerelateerde anafylactische reactie groter is dan het voordeel van folcodine bij de behandeling van niet-productieve hoest, een symptomatische indicatie die acuut en niet ernstig wordt geacht;

- verder kon het PRAC geen voorwaarden aanwijzen op basis waarvan voor een bepaalde patiëntenpopulatie een positieve baten-risicoverhouding voor geneesmiddelen die folcodine bevatten zou kunnen worden aangetoond als aan deze voorwaarden werd voldaan;

concludeerde het PRAC, gezien het bovenstaande, dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die folcodine bevatten niet gunstig meer is en dat de vergunningen voor het in de handel brengen ervan moeten worden ingetrokken.

Standpunt van de CMD(h)

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Algemene conclusie

De CMD(h) is derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die folcodine bevatten niet gunstig is.

De CMD(h) beveelt daarom uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG de intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen aan voor geneesmiddelen die folcodine bevatten.