

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Folkodyna jest alkaloidem morfinowym będącym pochodną morfiny z grupą 2-morfolinoetylową w pozycji 3. Jest to opiat działający bezpośrednio na rdzeń przedłużony — ośrodek kaszlu w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) — stosowany w leczeniu kaszlu i objawów przeziębienia u dzieci i dorosłych.

Folkodyna jest stosowana jako środek hamujący kaszel od lat 50. XX wieku. W Unii Europejskiej (UE) leki zawierające folkodynę są obecnie dopuszczone do obrotu w siedmiu państwach członkowskich UE: Belgii, Chorwacji, Francji, Irlandii, Litwie, Luksemburgu i Słowenii. Produkty zawierające folkodynę są również dostępne w Irlandii Północnej. Produkty zawierające folkodynę są wprowadzane do obrotu w państwach członkowskich UE we wskazaniu do leczenia objawowego ostrego suchego, nieefektywnego kaszlu u osób dorosłych i dzieci. Granica wieku stosowania u dzieci jest różna, w zależności od dopuszczonych do obrotu produktów, przy czym najniższa granica wieku została ustalona na 30 miesięcy. Produkty lecznicze zawierające folkodynę są dostępne zarówno z przepisu lekarza, jak i bez recepty. Produkty dostępne bez recepty mają czas stosowania ograniczony do kilku dni, po upływie którego należy zasięgnąć porady lekarza, co jest zgodne z ogólnymi wytycznymi dotyczącymi produktów dostępnych bez recepty. Szacowana łączna ekspozycja na wszystkie produkty we wszystkich krajach UE łącznie wynosi około 1 025 437 089 pacjentolat. Ekspozycja jest najwyższa we Francji, gdzie łączna ekspozycja wynosi około 1 022 141 456 pacjentolat.

W 2011 r. ANSM wszczęła procedurę arbitrażową na mocy art. 31 dotyczącą potencjalnego ryzyka IgE-zależnego uczulenia na środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (NMBA), takie jak atrakurium, cisatrakurium, miwakurium, pankuronium, rokuronium, suksametonium i wekuronium, po zastosowaniu folkodyny. Procedurę arbitrażową wszczęto po opublikowaniu danych literaturowych sugerujących związek między przyjmowaniem folkodyny a uwrażliwieniem krzyżowym na NMBA, co spowodowało reakcje anafilaktyczne w trakcie znieczulenia. Opublikowane dane dotyczyły głównie Norwegii i Szwecji, gdzie folkodyna nie jest już dostępna w obrocie. We Francji dane ze spontanicznych zgłoszeń sugerowały 25% wzrost liczby wstrząsów anafilaktycznych związanych z NMBA w latach 2008–2009 w porównaniu z okresem 2003–2004. Zbiegło się to z 9% wzrostem przyjmowania we Francji produktów zawierających folkodynę między tymi dwoma okresami. W rezultacie ANSM zmieniła status leków zawierających folkodynę na wydawane wyłącznie z przepisu lekarza i doprowadziła do wszczęcia procedury arbitrażowej na mocy art. 31.

Po dokładnej ocenie dostępnych danych podczas procedury arbitrażowej w 2011 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) ustalił, że dowody na istnienie związku między stosowaniem folkodyny a anafilaksją związaną z NMBA były poszlakowe, nie były w pełni spójne i nie potwierdzały wniosku, że istnieje znaczne ryzyko uwrażliwienia krzyżowego na NMBA i późniejszego wystąpienia anafilaksji w trakcie zabiegu operacyjnego. CHMP stwierdził jednak również, że potrzebne są dalsze badania dotyczące ewentualnego związku między stosowaniem folkodyny a anafilaksją związaną z NMBA. W wyniku tej procedury arbitrażowej nałożono obowiązek przeprowadzenia badania PASS (badania bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu).

Tymczasem w 2021 r. zespół australijski (Sadleir i wsp., 2021) opublikował wyniki jednoośrodkowego badania przeprowadzonego w Australii Zachodniej, w którym porównano grupę pacjentów z anafilaksją związaną z NMBA (tj. rokuronium i wekuronium) z grupą pacjentów z anafilaksją związaną z cefazoliną. Wyniki uwydatniły rolę otyłości jako czynnika ryzyka wystąpienia anafilaksji związanej z NMBA i wykazały, że przyjmowanie folkodyny wiązało się z bardzo znacznym ryzykiem wystąpienia anafilaksji z powodu leków zmiotczających NMBA. Badanie to zostało ocenione w ramach procedury pojedynczej oceny okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUSA) dotyczącej folkodyny i ukończonych w 2022 r. (PSUSA/00002396/202105). W rezultacie, niezależnie od różnych praktyk w zakresie znieczulania, a tym samym faktu, że wyników badania australijskiego nie można w pełni ekstrapolować na UE, PRAC uznał, że nie można wykluczyć związku przyczynowo-skutkowego między folkodyną a uwrażliwieniem

krzyżowym na NMBA i zalecił, w oczekiwaniu na wyniki badania ALPHO, zaktualizowanie druków informacyjnych wszystkich produktów zawierających folkodynę (w tym preparatów złożonych), w celu ostrzeżenia pacjentów i pracowników opieki zdrowotnej, że zgłaszano uwrażliwianie krzyżowe między folkodyną a NMBA prowadzące do poważnych reakcji alergicznych (anafilaksji).

W dniu 30 czerwca 2022 r. francuska agencja ds. leków (ANSM) otrzymała wstępne wyniki badania ALPHO — badania bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu (PASS), którego przeprowadzenie narzucono — oceniającego ryzyko anafilaksji związanej z NMBA po zastosowaniu folkodyny i prowadzonego jako warunek wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających folkodynę w następstwie poprzedniej procedury arbitrażowej z 2011 r. Wyniki badania wykazały statystycznie istotny związek między ekspozycją na folkodynę a ryzykiem wystąpienia okołoznieczuleniowej reakcji anafilaktycznej związanej z NMBA.

Na podstawie tych nowych danych, które są zgodne z australijskim badaniem Sadleira i wsp., ANSM rozważyła hipotezę, zgodnie z którą przyjmowanie folkodyny może wiązać się z ryzykiem wystąpienia okołoznieczuleniowej, nieprzewidywalnej reakcji anafilaktycznej związanej z NMBA, której występowanie potwierdzono. Nawet jeśli badanie australijskie wykazało, że przyjmowanie folkodyny może być czynnikiem ryzyka anafilaksji związanej z NMBA, wyników tego jednośrodkowego badania nie można w pełni ekstrapolować na UE z powodu różnych praktyk w zakresie znieczulenia. Wymóg przeprowadzenia badania ALPHO został nałożony po procedurze arbitrażowej w 2011 r. jako warunek wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE, a badanie dostarczyło bardziej wiarygodnych wyników zgodnych z metodyką (badanie wielośrodkowe przeprowadzone w UE z udziałem znacznej liczby pacjentów).

W świetle nowych danych z badania PASS, biorąc pod uwagę istotność i nieprzewidywalność tego ryzyka oraz fakt, że produkty lecznicze zawierające folkodynę są stosowane w leczeniu niezagrażających życiu objawów funkcjonalnych (nieefektywny kaszel), ANSM uznała, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających folkodynę nie jest już dodatni i rozważyła zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie tych produktów do obrotu we Francji.

W dniu 19 sierpnia 2022 r. francuska ANSM wszczęła w trybie pilnym procedurę unijną zgodną z art. 107i dyrektywy 2001/83/WE i zwróciła się do PRAC o dokonanie oceny wpływu wyżej wspomnianych obaw na stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających folkodynę oraz o wydanie opinii, czy pozwolenia na dopuszczenie tych produktów do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszone lub cofnięte.

W dniu 1 grudnia 2022 r. PRAC wydał zalecenie, które następnie zostało rozpatrzone przez CMDh zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

Wszystkie dostępne dane sugerują, że skuteczność produktów leczniczych zawierających folkodynę w objawowym leczeniu nieefektywnego kaszlu uznaje się za określoną w świetle pozwoleń na dopuszczenie do obrotu tych produktów leczniczych, jak również wniosków dotyczących skuteczności z poprzedniej procedury wyjaśniającej CHMP w 2011 r. Od czasu wspomnianej powyżej procedury arbitrażowej nie udostępniono żadnych nowych danych dotyczących skuteczności. Jeśli chodzi o ogólny profil bezpieczeństwa stosowania folkodyny, większość działań niepożądanych leku należy do zaburzeń żołądkowo-jelitowych i psychicznych, podobnie jak w przypadku innych opioidów. Jednak w ciągu ostatnich lat zgłoszenia i wyniki badań wzbudziły obawę, że u pacjentów leczonych folkodyną może wystąpić ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych, a nawet reakcji anafilaktycznej na inne substancje, zwłaszcza alergeny z czwartorzędowym jonem amoniowym, np. NMBA.

W odniesieniu do tego ryzyka w 2011 r. CHMP przeprowadził ocenę i uznał, że dowody na związek pomiędzy folkodyną a anafilaksją związaną z NMBA są poszlakowe i nie są w pełni spójne. Niemniej

jednak CHMP stwierdził, że potrzebne są dalsze badania dotyczące możliwości związku między stosowaniem folkodyny a anafilaksją związaną z NMBA. W wyniku procedury arbitrażowej nałożono obowiązek przeprowadzenia badania PASS (badania bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu). Wyniki tego badania, o nazwie ALPHO, udostępniono w 2022 r. i dokładnie oceniono w niniejszym przeglądzie bezpieczeństwa. Wyniki badania ALPHO wykazały statystycznie istotny związek między stosowaniem folkodyny w ciągu 12 miesięcy poprzedzających zastosowanie znieczulenia a ryzykiem wystąpienia okołoznieczuleniowej reakcji anafilaktycznej związanej z NMBA (skorygowany OR = 4,2 CI 95% [2,5; 6,9]). Pomimo pewnych stwierdzonych ograniczeń badania uzyskane w nim dane wskazują na związek pomiędzy ryzykiem anafilaksji związanej z NMBA a wcześniejszym stosowaniem folkodyny, którego nie można wytłumaczyć innym działaniem lub błędami. Ponadto wyniki badania ALPHO uzupełniają ogół dowodów z doniesień literaturowych i poprzednich badań epidemiologicznych, wskazujących, że folkodyna jest ważnym czynnikiem ryzyka w przypadku anafilaksji związanej z NMBA. W związku z tym PRAC jest zdania, że na podstawie wszystkich dowodów związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem folkodyny a anafilaksją związaną z NMBA uznaje się za wystarczająco udowodniony.

Należy również podkreślić, że pomimo małej liczby udokumentowanych przypadków anafilaksji, szczególnie po folkodynie, anafilaksja okołozabiegowa (w tym anafilaksja związana z NMBA) jest poważnym i zagrażającym życiu stanem, który występuje rzadko (1/10 000 zabiegów ze znieczuleniem), lecz cechuje się stosunkowo wysoką śmiertelnością (4–6%). W związku z tym należy podjąć wszelkie dostępne środki w celu zmniejszenia częstości jego występowania. Jak wspomniano w punkcie 2.2.4, zauważono, że uwrażliwienie krzyżowe na NMBA i anafilaksja związana z NMBA mogą być indukowane i powodowane przez więcej środków. W badaniu ALPHO ekspozycja na takie środki stanowiła ryzyko mylące. Jednak ekspozycja na te środki, takie jak np. narażenie zawodowe na czwartorzędowe jony amoniowe, może nie być możliwa do zidentyfikowania, ani nie można jej całkowicie zapobiec lub ją ograniczyć. Na podstawie przeanalizowanych dowodów stwierdzono, że folkodyna jest czynnikiem ryzyka wystąpienia anafilaksji związanej z NMBA, niezależnie od innych czynników ryzyka. Co ważne, badania epidemiologiczne wskazują, że po wycofaniu z obrotu produktów leczniczych zawierających folkodynę liczba przypadków anafilaksji okołozabiegowej jest znacznie mniejsza. Potwierdza to badanie przeprowadzone w Norwegii, w którym po sześciu latach od wycofania z rynku norweskiego produktów leczniczych zawierających folkodynę, w populacji norweskiej zmniejszyło się występowanie IgE-zależnego uczulenia na NMBA oraz zwiększyła się tolerancja kliniczna NMBA (De Pater, 2017). Wyniki te wskazują na możliwy wpływ działań związanych ze stosowaniem folkodyny.

W kontekście procedury i w związku z przeanalizowanymi i opisanymi powyżej dowodami PRAC omówił potencjalne środki, które zminimalizowałyby ryzyko anafilaksji związanej z NMBA do akceptowalnego poziomu, takie jak ograniczenie wskazania, aktualizacje druków informacyjnych, zmiana statusu na produkt leczniczy wydawany wyłącznie z przepisu lekarza, karta ostrzegawcza dla pacjenta i rozpowszechnianie bezpośredniego komunikatu adresowanego do pracowników opieki zdrowotnej (DHPC). Ogólnie rzecz biorąc PRAC nie uważa, by środki minimalizacji ryzyka (RMM) były właściwym i skutecznym działaniem, pozwalającym ograniczyć do akceptowalnego poziomu ryzyko anafilaksji związanej z NMBA u pacjentów leczonych wcześniej folkodyną. W ogólności omawiane środki minimalizacji ryzyka zwiększyłyby wiedzę pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów na temat istniejącego ryzyka (np. zmiany w ChPL, DHPC, karta ostrzegawcza dla pacjenta) lub zmniejszyłyby liczbę pacjentów stosujących folkodynę (np. ograniczenie wskazania lub zmiana statusu prawnego). Jednak takie środki nie minimalizują ryzyka anafilaksji związanej z NMBA w przypadku pojedynczych pacjentów po ekspozycji na folkodynę. Ponadto decyzja o zastosowaniu NMBA podczas znieczulenia jest oparta na konieczności klinicznej, a ich zastosowania nie można uniknąć w żadnej subpopulacji, niezależnie od historii stosowania folkodyny. W związku z tym pacjenci z ekspozycją na folkodynę w dalszym ciągu byłiby narażeni na ryzyko anafilaksji związanej z NMBA, którą uznaje się za poważną,

nieprzewidywalną i zagrażającą życiu. PRAC nie był również w stanie zidentyfikować środków, które pozwoliłyby pracownikom służby zdrowia na określenie, u których pacjentów leczonych folkodyną rozwinię się uwrażliwienie krzyżowe i wystąpią reakcje na NMBA. Poza tym PRAC nie mógłby określić warunków, których spełnienie umożliwiłoby wykazanie korzystnego stosunku korzyści do ryzyka dla tych produktów w konkretnej grupie pacjentów. Na koniec PRAC zauważył, że w państwach członkowskich UE dostępne są inne alternatywne terapie suchego, nieefektywnego kaszlu, takie jak kodeina, etylomorfin, dekstrometorfan, butamirat i inne.

W związku z tym PRAC stwierdził, że ryzyko wystąpienia okołoznieczuleniowej reakcji anafilaktycznej związanej z NMBA przewyższa korzyści ze stosowania produktów leczniczych zawierających folkodynę w leczeniu nieefektywnego kaszlu — stanowiącego wskazanie do stosowania objawu, który uznano za ostry, ale nieposiadający poważnego charakteru.

Dlatego też PRAC zalecił unieważnienie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających folkodynę.

Podstawy zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 107i dyrektywy 2001/83/EC w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających folkodynę.
- PRAC dokonał przeglądu całości dostępnych danych — zarówno pisemnych, jak i w formie wyjaśnień ustnych — dotyczących produktów leczniczych zawierających folkodynę pod kątem ryzyka wystąpienia okołoznieczuleniowej reakcji anafilaktycznej związanej z NMBA. Obejmowały one wyniki badań obserwacyjnych (w tym badania ALPHO), dane literaturowe, opisy przypadków zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, a także odpowiedzi przedłożone przez podmioty odpowiedzialne i zgłoszenia przedłożone przez zainteresowane strony.
- PRAC uznał, że ocenione dane potwierdzają istnienie związku między stosowaniem folkodyny a ryzykiem wystąpienia okołoznieczuleniowej reakcji anafilaktycznej związanej z NMBA, tj. sytuacji nieprzewidywalnej i potencjalnie zagrażającej życiu.
- W przypadku pacjentów leczonych folkodyną nie można było stwierdzić szczególnych cech, które pozwalałyby określić możliwość wystąpienia okołoznieczuleniowej reakcji anafilaktycznej związanej z NMBA, a więc wszystkich takich pacjentów uznaje się za narażonych na ryzyko. Ponadto PRAC nie był w stanie zidentyfikować środków minimalizacji ryzyka, które byłyby skuteczne w ograniczaniu ryzyka wystąpienia okołoznieczuleniowej reakcji anafilaktycznej związanej z NMBA u pacjentów leczonych produktami leczniczymi zawierającymi folkodynę.
- W związku z tym PRAC stwierdził, że ryzyko wystąpienia okołoznieczuleniowej reakcji anafilaktycznej związanej z NMBA przewyższa korzyści ze stosowania folkodyny w leczeniu nieefektywnego kaszlu — stanowiącego wskazanie do stosowania objawu, który uznano za ostry, ale nieposiadający poważnego charakteru.
- Poza tym PRAC nie mógłby określić warunków, których spełnienie umożliwiłoby wykazanie korzystnego stosunku korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających folkodynę w konkretnej grupie pacjentów.

W związku z powyższym PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających folkodynę nie jest już dodatni i należy takie produkty wycofać.

Opinia CMDh

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC CMDh zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Wniosek ogólny

W związku z tym CMDh uważa, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających folkodynę nie jest dodatni.

Dlatego też, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, CMDh zaleca unieważnienie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających folkodynę.