

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Folkodín je morfinový alkaloid, ktorý je derivátom morfinu s 2-morfolínoetylovou skupinou na 3-pozícii. Je to opiát, ktorý pôsobí priamo na predĺženú miechu, centrum kašľa v centrálnom nervovom systéme (CNS), a používa sa na liečbu kašľa a príznakov nádchy u detí a dospelých.

Folkodín sa používa na potlačenie kašľa od 50. rokov 20. storočia. V Európskej únii (EÚ) sú lieky obsahujúce folkodín v súčasnosti povolené v siedmich členských štátoch EÚ: Belgicko, Chorvátsko, Francúzsko, Írsko, Litva, Luxembursko a Slovinsko. Lieky obsahujúce folkodín sú dostupné aj v Severnom Írsku. Lieky obsahujúce folkodín sú uvedené na trh v členských štátoch EÚ na symptomatickú liečbu akútneho suchého, neproduktívneho kašľa u dospelých a detí. Veková hranica na použitie u detí sa v prípade jednotlivých povolených liekov líši, pričom najnižšia povolená veková hranica je 30 mesiacov. Lieky obsahujúce folkodín sú dostupné na lekárske predpis aj bez neho. Lieky, ktoré sú dostupné bez lekárskeho predpisu, majú dĺžku používania obmedzenú na niekoľko dní, po ktorých sa má vyhľadať lekárska pomoc, čo je v súlade so všeobecným usmernením pre lieky bez lekárskeho predpisu (OTC). Hrubý odhad kumulatívnej expozície pre všetky lieky vo všetkých krajinách EÚ spolu je približne 1 025 437 089 paciento-rokov. Expozícia je najvyššia vo Francúzsku, kde kumulatívna expozícia dosahuje približne 1 022 141 456 paciento-rokov.

V roku 2011 iniciovala agentúra ANSM postúpenie veci podľa článku 31 týkajúce sa potenciálneho rizika senzibilizácie IgE na neuromuskulárne blokátory (NMBA), ako sú atrakúrium, cisatrakúrium, mivakúrium, pankurónium, rokurónium, suxametónium a vekurónium, pri užívaní folkodínu. K postúpeniu veci došlo po uverejnení údajov z literatúry, ktoré poukazujú na súvislosť medzi užívaním folkodínu a krížovou senzibilizáciou na NMBA, ktorá vedie k anafylaktickým reakciám počas anestézie. Uverejnené údaje sa týkali najmä Nórska a Švédska, kde folkodín už nebol uvedený na trh. Údaje zo spontánnych hlásení vo Francúzsku poukazovali na 25 % zvýšenie počtu anafylaktických šokov vyvolaných NMBA v období rokov 2008 – 2009 oproti obdobiu rokov 2003 – 2004. To sa časovo zhodovalo s 9 % zvýšením spotreby liekov obsahujúcich folkodín vo Francúzsku medzi týmito dvomi obdobiami. Agentúra ANSM preto zmenila predpisovanie liekov obsahujúcich folkodín na výdaj viazaný na lekárske predpis a iniciovala postúpenie veci podľa článku 31.

Po dôkladnom preskúmaní dostupných údajov v rámci konania o postúpenej veci v roku 2011 Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) stanovil, že dôkazy o súvislosti medzi použitím folkodínu a anafylaxiou súvisiacou s NMBA sú nepriame, nie úplne konzistentné a nepodporujú záver, že existuje významné riziko krížovej senzibilizácie voči NMBA a následného vzniku anafylaxie počas operácie. Výbor CHMP však dospel tiež k záveru, že je potrebné ďalšie preskúmanie možnej súvislosti medzi užívaním folkodínu a anafylaxiou súvisiacou s NMBA. Ako výsledok tohto postúpenia veci bolo nariadené vykonanie štúdie PASS (štúdie bezpečnosti lieku po registrácii).

Medzitým austrálsky tím (Sadleir a kol. 2021) v roku 2021 publikoval výsledky monocentrickej štúdie uskutočnenej v západnej Austrálii, v ktorej sa porovnávala skupina pacientov s anafylaktickou reakciou na NMBA (t. j. rokurónium a vekurónium) so skupinou pacientov, ktorí mali anafylaktickú reakciu na cefazolín. Výsledky poukázali na úlohu obezity ako rizikového faktora pre anafylaxiu vyvolanou NMBA a ukázali, že užívanie folkodínu sa spájalo s veľmi významným rizikom anafylaxie vyvolanej svalovými relaxanciami NMBA. Táto štúdia sa hodnotila v rámci postupu jednotného hodnotenia periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti (PSUSA) folkodínu ukončeného v roku 2022 (PSUSA/00002396/202105). Na jeho základe výbor PRAC usúdil, že napriek rôznym postupom anestézie, a teda aj skutočnosti, že výsledky austrálskej štúdie nemožno úplne extrapolovať na EÚ, príčinný vzťah medzi folkodínom a krížovou reaktivitou na NMBA nemožno vylúčiť, a odporúčal, aby sa počas čakania na výsledky štúdie ALPHO aktualizovali informácie o lieku pre všetky lieky obsahujúce folkodín (vrátane kombinácií s pevnou dávkou) s cieľom upozorniť pacientov a zdravotníckych

pracovníkov, že medzi folkodínom a NMBA bola hlásená krížová reaktivita vedúca k závažným alergickým reakciám (anafylaxii).

Francúzska agentúra pre lieky (ANSM) dostala 30. júna 2022 predbežné výsledky štúdie ALPHO, nariadenej štúdie bezpečnosti lieku po registrácii (PASS), v ktorej sa posudzovalo riziko anafylaxie vyvolanej NMBA po užívaní folkodínu a ktorá sa uskutočnila ako podmienka vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce folkodín na základe predchádzajúceho postúpenia veci v roku 2011. Výsledky štúdie preukázali štatisticky významnú súvislosť medzi expozíciou folkodínu a rizikom perianestetickú anafylaktickú reakcie súvisiacej s NMBA.

Na základe týchto nových údajov, ktoré sú konzistentné s austrálskou štúdiou autorov Sadleir a kol., agentúra ANSM zohľadnila hypotézu, že užívanie folkodínu je pravdepodobne spojené s rizikom nepredvídateľnej perianestetickú anafylaktickú reakcie súvisiacej s NMBA, ako sa potvrdilo. Aj keď sa v austrálskej štúdii preukázalo, že užívanie folkodínu môže byť rizikovým faktorom anafylaxie vyvolanej NMBA, výsledky tejto monocentrickej štúdie nemožno z dôvodu rôznych anestetických postupov úplne extrapolovať na EÚ. Štúdia ALPHO bola nariadená po postúpení veci v roku 2011 ako podmienka povolenia na uvedenie na trh v EÚ a poskytla spoľahlivejšie výsledky podľa stanovenej metodiky (multicentrická štúdia vykonaná v EÚ s významným počtom pacientov).

Vzhľadom na nové údaje zo štúdie PASS a s prihliadnutím k závažnosti a nepredvídateľnosti tohto rizika a k skutočnosti, že lieky obsahujúce folkodín sa používajú na liečbu funkčných symptómov neohrožujúcich život (neproduktívny kašeľ), dospela agentúra ANSM k názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich folkodín už nie je priaznivý a zvažila pozastavenie povolení na uvedenie týchto liekov na trh vo Francúzsku.

Francúzska agentúra pre lieky (ANSM) 19. augusta 2022 začala naliehavý postup Únie podľa článku 107i smernice 2001/83/ES a požiadala výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich folkodín a aby vydal odporúčanie, či sa povolenie (povolenia) na uvedenie na trh pre tieto lieky má (majú) zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Výbor PRAC 1. decembra 2022 prijal odporúčanie, ktoré následne posúdila koordinačná skupina CMDh v súlade s článkom 107k smernice 2001/83/ES.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Z celkových dostupných údajov vyplýva, že účinnosť liekov obsahujúcich folkodín pri symptomatickej liečbe neproduktívneho kašľa sa považuje za preukázanú vzhľadom na povolenia na uvedenie týchto liekov na trh, ako aj na závery o účinnosti v predchádzajúcom postúpení veci výboru CHMP v roku 2011. Od uvedeného postúpenia veci nie sú k dispozícii žiadne nové údaje o účinnosti. Pokiaľ ide o celkový bezpečnostný profil folkodínu, väčšina nežiaducich reakcií na liek patrí ku gastrointestinálnym a psychiatrickým poruchám, podobne ako v prípade iných opioidov. V priebehu rokov však kazuistiky a výsledky štúdií postupne viedli k obave, že pacienti liečení folkodínom môžu byť vystavení riziku alergických reakcií a dokonca aj anafylaktickú reakcie na iné látky, najmä alergény s kvartérnym amóniovým iónom, napr. NMBA.

V súvislosti s týmto rizikom vykonal výbor CHMP v roku 2011 preskúmanie a usúdil, že dôkazy o súvislosti medzi folkodínom a anafylaxiou súvisiacou s NMBA sú nepriame a nie sú úplne konzistentné. Výbor CHMP však dospel k záveru, že je potrebné ďalšie preskúmanie možnej súvislosti medzi použitím folkodínu a anafylaxiou súvisiacou s NMBA. Ako výsledok postúpenia veci bolo nariadené vykonanie štúdie PASS (štúdia bezpečnosti lieku po registrácii). Výsledky tejto štúdie nazvanej ALPHO boli k dispozícii v roku 2022 a v rámci súčasného preskúmania bezpečnosti boli dôkladne posúdené. Výsledky štúdie ALPHO preukázali štatisticky významnú súvislosť medzi užívaním folkodínu v priebehu 12 mesiacov pred anestéziou a rizikom perianestetickú anafylaktickú reakcie súvisiacej s NMBA (upravené OR = 4,2 IS 95 % [2,5; 6,9]). Napriek určitým zisteným obmedzeniam štúdie z jej údajov

vyplýva súvislosť medzi rizikom anafylaxie súvisiacej s NMBA a predchádzajúcim užívaním folkodínu, ktorú nemožno vyvrátiť inými účinkami alebo skresleniami. Zistenia v štúdií ALPHO navyše dopĺňajú pribúdajúce dôkazy zo správ z literatúry a predchádzajúcich epidemiologických štúdií, že folkodín je významným rizikovým faktorom pre anafylaxiu súvisiacu s NMBA. Výbor PRAC preto dospel k názoru, že na základe všetkých dôkazov sa príčinná súvislosť medzi užívaním folkodínu a anafylaxiou súvisiacou s NMBA považuje za dostatočne preukázanú.

Treba tiež zdôrazniť, že aj keď je počet zdokumentovaných prípadov anafylaxie konkrétne voči folkodínu nízky, perioperačná anafylaxia (vrátane anafylaxie na NMBA) je závažný a život ohrozujúci zdravotný stav, ktorý je zriedkavý (1/10 000 anestetických postupov), ale s relatívne vysokou mortalitou (4 – 6 %). Preto sa majú prijať všetky dostupné opatrenia na zníženie jeho výskytu. Ako je uvedené v časti 2.2.4, konštatuje sa, že krížovú senzibilizáciu voči NMBA môže navodiť a anafylaxiu súvisiacu s NMBA môže spôsobiť širší rad látok. V štúdií ALPHO bolo vystavenie takýmto látkam matúcim rizikom. Expozíciu týmto látkam, napríklad expozičnú kvartérnym amóniovým iónom na pracovisku, však nie je vždy možné zistiť, ani jej úplne zabrániť či ju minimalizovať. Na základe preskúmaných dôkazov je folkodín identifikovaný ako rizikový faktor pre anafylaxiu súvisiacu s NMBA bez ohľadu na ďalšie rizikové faktory. Dôležité je, že podľa epidemiologických štúdií sa počet prípadov perioperačnej anafylaxie významne znížil po stiahnutí liekov obsahujúcich folkodín z trhu. Podporuje to štúdiá realizovaná v Nórsku, podľa ktorej sa šesť rokov po stiahnutí liekov obsahujúcich folkodín z nórskeho trhu výrazne znížila IgE citlivosť nórskej populácie a klinicky sa zvýšila tolerancia NMBA (De Pater, 2017). Tieto výsledky poukazujú na možný vplyv opatrení týkajúcich sa užívania folkodínu.

V kontexte tohto postupu a vzhľadom na preskúmané a uvedené dôkazy diskutoval výbor PRAC o možných opatreniach, ktoré by minimalizovali riziko anafylaxie súvisiacej s NMBA na prijateľnú úroveň, ako sú obmedzenie indikácie, aktualizácia informácií o lieku, zmena na výdaj viazaný na lekársky predpis, pohotovostná karta pacienta a rozoslanie priameho oznámenia zdravotníckym pracovníkom (DHPC). Výbor PRAC celkovo nepovažuje opatrenia na minimalizáciu rizík (RMM) za vhodné a účinné opatrenia na zníženie rizika anafylaxie súvisiacej s NMBA u pacientov, ktorí boli predtým liečení folkodínom, na prijateľnú úroveň. Diskutované RMM by všeobecne zvýšili informovanosť zdravotníckych pracovníkov a pacientov o existujúcom riziku [napr. zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku, priame oznámenia zdravotníckym pracovníkom (DHPC), pohotovostná karta pacienta] alebo by znížili počet pacientov užívajúcich folkodín (napr. obmedzenie indikácie alebo zmena právneho stavu). Tieto opatrenia by však neminimalizovali riziko anafylaxie súvisiacej s NMBA pre individuálneho pacienta s expozičiou folkodínu. Navyše rozhodnutie o použití NMBA počas anestézie vychádza z klinickej potreby a nedá sa mu vyhnúť v žiadnej subpopulácii bez ohľadu na užívanie folkodínu v anamnéze. Pacientom s expozičiou folkodínu by preto naďalej hrozilo riziko anafylaxie súvisiacej s NMBA, ktorá sa považuje za závažnú, nepredvídateľnú a život ohrozujúcu. Výbor PRAC tiež nemohol určiť opatrenia, ktoré by zdravotníckym pracovníkom umožnili identifikovať, u ktorých pacientov liečených folkodínom sa vyskytne krížová senzibilizácia a reakcia na NMBA. Výbor PRAC okrem toho nemohol identifikovať podmienky, pri ktorých, ak by boli splnené, by sa preukázal pozitívny pomer prínosu a rizika týchto liekov v definovanej populácii pacientov. Výbor PRAC nakoniec konštatoval, že v členských štátoch EÚ sú k dispozícii iné terapeutické alternatívy na liečbu neproduktívneho suchého kašľa, ako sú kodeín, etylmorfín, dextrometorfán, butamirát a ďalšie.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že riziko perianestetickkej anafylaktickej reakcie súvisiacej s NMBA prevyšuje prínosy liekov obsahujúcich folkodín pri liečbe neproduktívneho kašľa, symptomatickej indikácie považovanej za akútnu a nie závažnú.

Výbor PRAC preto odporučil zrušenie povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce folkodín.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- Výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 107i smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce folkodín.
- Výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje o liekoch obsahujúcich folkodín v súvislosti s rizikom perianestetickú anafylaktickú reakcie súvisiacej s NMBA, a to písomne a v rámci ústneho vysvetlenia. Patrili k nim výsledky z pozorovacích štúdií (vrátane štúdie ALPHO), údaje z literatúry, kazuistiky po uvedení na trh a tiež odpovede, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, a podania zainteresovaných strán.
- Výbor PRAC usúdil, že preskúmané údaje potvrdzujú súvislosť medzi užívaním folkodínu a rizikom perianestetickú anafylaktickú reakcie na NMBA, nepredvídateľnej a potenciálne život ohrozujúcej situácie.
- U pacientov, ktorí boli liečení folkodínom, nebolo možné identifikovať žiadne konkrétne charakteristiky s ohľadom na perianestetickú anafylaktickú reakciu na NMBA, a preto sa všetci títo pacienti považujú za rizikových. Výbor PRAC nemohol identifikovať ani opatrenia na minimalizáciu rizika, ktoré by boli účinné pri znižovaní rizika perianestetickú anafylaktickú reakcie súvisiacej s NMBA u pacientov liečených v minulosti liekmi obsahujúcimi folkodín.
- Výbor PRAC preto dospel k záveru, že riziko perianestetickú anafylaktickú reakcie súvisiacej s NMBA prevyšuje prínos folkodínu pri liečbe neproduktívneho kašľa, symptomatickej indikácie považovanej za akútnu a nie závažnú.
- Výbor PRAC okrem toho nemohol identifikovať podmienky, pri ktorých, ak by boli splnené, by sa preukázal pozitívny pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich folkodín v definovanej populácii pacientov.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti dospel výbor PRAC k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich folkodín už nie je priaznivý a má sa zrušiť.

Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Celkový záver

Koordinačná skupina CMDh preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich folkodín nie je priaznivý.

Koordinačná skupina CMDh preto podľa článku 116 smernice 2001/83/ES odporúča zrušenie povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce folkodín.