

Bilaga II

**EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till
fortsatt godkännande för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av produkter som innehåller folkodin (se bilaga I)

Bakgrund

Folkodin är ett opiat med central antitussiv (hostdämpande) effekt som används för att behandla hosta och förkylningssymtom hos barn och vuxna. De första kliniska studierna om effekten av folkodin som antitussivt medel är från 1950. Folkodin har saluförts i EU i decennier, och idag finns det godkännanden för försäljning i Belgien, Frankrike, Irland, Litauen, Luxemburg, Malta, Slovenien, Spanien och Storbritannien, antingen för receptbelagda eller receptfria läkemedel.

Den 28 januari 2011 inledde Frankrike ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse. CHMP ombads avge ett yttrande om huruvida godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller folkodin ska kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller dras in.

Den franska läkemedelsmyndighetens betänkligheter berodde på den potentiella risken att folkodin kan leda till IgE-sensibilisering mot neuromuskulärt blockerande medel. Det finns utgiven litteratur där en koppling föreslås mellan intag av folkodin och korsensibilisering mot neuromuskulärt blockerande medel, med anafylaktiska reaktioner under kirurgi som följd. De publicerade uppgifterna härrör främst från Norge och Sverige, där folkodin inte längre säljs. I Frankrike tyder spontant rapporterade uppgifter på att antalet anafylaktiska chocker mot neuromuskulärt blockerande medel ökade med 25 procent under perioden 2008/2009 jämfört med 2003/2004. Detta sammanfaller med en ökning med 9 procent av intaget av läkemedel som innehåller folkodin i Frankrike mellan de två perioderna. Därför ändrade den franska läkemedelsmyndigheten statusen för läkemedel som innehåller folkodin från receptfritt till uteslutande receptbelagt och inledde detta hänskjutningsförfarande.

Vetenskaplig diskussion

Användningen av läkemedel som innehåller folkodin har varit stor i flera decennier, vilket har gjort att relevanta säkerhetsdata kunnat samlas in. De flesta oönskade händelser som rapporterats vid kliniska prövningar, i litteraturen och efter att medlet började saluföras är gastrointestinala störningar och psykiatriska störningar, som är kända och vanligen rapporterade biverkningar till opiater. Enligt befintliga data är folkodin minst lika säkert som kodein, med den fördelen att folkodin inte har samma potential för missbruk.

De senaste åren har iakttagelser i Norge gjort att en grupp forskare framfört möjligheten att höga intag av hostdämpande medel i dessa länder stod i samband med en ökad prevalens av IgE-antikroppar mot folkodin, morfin och suxameton, och i sista hand högre incidens av IgE-medierade anafylaktiska reaktioner mot neuromuskulärt blockerande medel ⁽¹⁾,⁽²⁾. Utifrån immunologiska analyser för bestämning av prevalensen av antikroppar mot dessa aktiva substanser i olika populationer, och rapporteringsintervall för anafylaxi relaterad till neuromuskulärt blockerande medel under anestesi, fann forskarna att indragning av folkodin från marknaden i Norge inom 1 till 2 år signifikant sänkte nivåerna av IgE och IgE-antikroppar mot folkodin och, inom 3 år, frekvensen av anafylaxi som misstänks uppstå av neuromuskulärt blockerande medel. Data från Sverige där folkodin inte saluförts sedan 1980-talet tyder som i Norge på att nivån av IgE-sensibilisering mot folkodin minskat över tid parallellt med minskat antal fall av anafylaxi relaterat till neuromuskulärt blockerande medel ⁽³⁾.

Bevisen till stöd för detta hämtas från ekologiska studier utförda av en enda grupp forskare som hänvisar till spontant rapporterade biverkningar av neuromuskulärt blockerande medel. Medan

⁽¹⁾ Johansson SGO et al. National pholcodine consumption and the prevalence of IgE-sensitisation; a multicenter study. *Allergy* 2010 April, 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.

⁽³⁾ Johansson SGO et al. Pholcodine caused anaphylaxis in Sweden 30 years ago. *Allergy* 2009, 64: 820–821.

uppgifterna från Sverige och Norge verkar vara förenliga, kan andra faktorer förklara iakttagelserna. De senaste åren har det norska nätverket för anafylaxi under allmän anestesi, som samlar in dessa rapporter, varit föremål för en mindre intensiv spridningsverksamhet, och det är därför möjligt att den iakttagna minskade rapporteringen inte återspeglar en lägre faktisk frekvens. Det noteras också att svårighetsgraden hos de rapporterade reaktionerna inte har förändrats i Norge, trots att rapporterna om anafylaxi blivit färre efter att folkodin drogs in. Biverkningar av klass II och III utgör fortfarande majoriteten av alla rapporterade fall, liksom när folkodin ännu salufördes.

Avsaknaden av rapporter om IgE-medierade anafylaktiska reaktioner mot neuromuskulärt blockerande medel i Sverige sedan 1990 väcker fler frågor om uppgifternas tillförlitlighet, eftersom neuromuskulärt blockerande medel, oavsett användning av folkodin, ändå skulle förväntas leda till anafylaktiska reaktioner, och de svenska uppgifterna verkar inte återspegla denna förväntade bakgrundsfrekvens.

I länder med liten befolkning som Norge (4,8 miljoner) och Sverige (9,3 miljoner) skulle störfaktorer såsom förändrade anestesiförfaranden, typen av läkemedel som används vid anestesi och allmän användning av neuromuskulärt blockerande medel delvis kunna förklara fynden.

Också om man accepterar en viss biologisk sannolikhet för folkodinsensibiliseringen och för att de spontant rapporterade fallen återspeglar de anafylaktiska reaktionernas faktiska prevalens under kirurgi, kan en stor mängd andra medel också vara orsak till detta. Om andra substanser som innehåller kvartära ammoniumjoner faktiskt har förmågan att inducera korssensibilisering mot neuromuskulärt blockerande medel, och om sådana substanser kan påträffas i många olika hushållsprodukter, så måste specificiteten av IgE mot folkodin ifrågasättas. Detta skulle kunna förklara varför data från länder som USA eller Nederländerna inte passar in i folkodinhypotesen: i dessa länder saluförs inte folkodin, och ändå var prevalensen av IgE mot folkodin och morfin hög. Också om sensibiliseringen har en hög prevalens är ändå den kliniska relevansen av dessa fynd tveksam.

En annan fråga som behöver övervägas är att anafylaktiska reaktioner mot folkodin i sig självt verkar vara sällsynta. Mycket få fall har beskrivits med en substans som haft en utbredd användning i flera decennier och som i vissa länder till och med kan köpas receptfritt.

En ad hoc-expertgrupp bestående främst av immunologer och narkosläkare konsulterades för att ge CHMP råd i denna fråga. Gruppen hade delade åsikter om hur starka bevisen var för ett samband mellan exponering för folkodin och allergiska reaktioner mot neuromuskulärt blockerande medel, men enades om att frågan måste undersökas närmare.

De flesta experter fann att sensibilisering mot folkodin och utveckling av allergiska reaktioner mot neuromuskulärt blockerande medel är en möjlighet, men att de befintliga bevisen är svaga främst till följd av oförenligheter och systematiska metodfel. Till stöd för denna åsikt hänvisade vissa experter till data från USA som visade att sensibilisering också förekommer i frånvaro av intag av folkodin, vilket stärker iakttagelsen att vissa substanser har förmågan att utlösa denna typ av korssensibilisering. Andra experter ifrågasatte specificiteten hos de tester som den norska gruppen av forskare använt för att detektera IgE-sensibilisering mot folkodin, hänvisade till avsaknaden av rigorösa inklusionskriterier för anafylaxi (dvs. att fall tillåts som genomgick spontant tillfrisknande, eller var "lindriga") i undersökningarna, och hänvisade även till användningen av spontant rapporterade oönskade händelser för att bestämma incidensen av anafylaxi relaterad till neuromuskulärt blockerande medel. Avvikande åsikter uttrycktes utifrån de epidemiologiska fynden, baserat på de svenska och norska erfarenheterna och det kvasiexperiment som var följden av att läkemedlet sattes ut i de två länderna vid olika tidpunkter och den biologiska sannolikheten för hypotesen.

Experterna fann även att beslutet att använda ett neuromuskulärt blockerande medel är baserat på kliniskt behov och inte går att undvika, oavsett tidigare användning av folkodin. Därför sker för närvarande ingen folkodinexponering inför anestesi, och detta skulle troligen vara en komplicerad process eftersom de flesta patienter antingen inte skulle veta eller inte skulle minnas om de tagit medlet. I en verklig situation där specialister inte förmår ta hänsyn till denna faktor på kliniken anses det inte vara en fördel att undersöka enskilda patienters folkodinexponering inför anestesi eftersom detta inte skulle förändra den anestesiska praxisen.

Det finns rikligt med litteratur som styrker opiaternas centralverkande hostdämpande egenskaper, och särskilt folkodin har använts med denna indikation sedan 1950-talet. Folkodin är ett gammalt läkemedel och den metod som använts i de flesta effektstudier skulle med dagens mått anses vara undermålig. De flesta studier var inte tillräckligt kontrollerade, varken med aktiva läkemedel eller med placebo, och vissa utfördes med kombinationsläkemedel, vilket gör det svårt att isolera och mäta effekten av den enskilda komponenten folkodin. Ingen studie har genomförts av folkodins långvariga effekter. Trots detta är befintliga data förenliga med och stödjer folkodins effekt vid behandling av akut icke-produktiv hosta.

I den senaste studien, utförd av Zambon och publicerad 2006, där folkodin jämfördes med dextrometorfan i en randomiserad och blind studiedesign, visades att dessa hade liknande effekt i reduceringen av hostfrekvenser under dag och natt hos vuxna patienter med akut icke-produktiv hosta. Även om denna studie är ofullkomlig genom sin avsaknad av en placebokontrollerad del och den icke-validerade och subjektiva typen av resultat (hostfrekvens och -intensitet), iaktogs en effekt mycket tidigt under behandlingen. Resultaten stödjer folkodins effekt vid behandling av akut icke-produktiv hosta.

Slutsatser och rekommendationer

CHMP:s slutsatser utifrån ovanstående är att bevisen för en koppling mellan folkodin och anafylaxi relaterad till neuromuskulärt blockerande medel är baserade på indicier, inte helt förenliga och inte stödjer slutsatsen att det finns en signifikant risk för korsensibilisering mot neuromuskulärt blockerande medel och efterföljande utveckling av anafylaxi under kirurgi. Ytterligare data behöver tas fram för att klargöra möjligheten för ett samband mellan användning av folkodin och anafylaxi relaterad till neuromuskulärt blockerande medel.

Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter fann därför kommittén att nyttan med folkodin är större än riskerna vid behandling av icke-produktiv hosta, och att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller folkodin vid behandling av icke-produktiv hosta är positivt under normala användningsförhållanden. Kommittén rekommenderar därför att godkännandet för försäljning av läkemedel som innehåller folkodin ska kvarstå.

Trots detta fann kommittén att det var nödvändigt att närmare undersöka om det finns ett samband mellan användning av folkodin och anafylaxi relaterad till neuromuskulärt blockerande medel. För att göra detta ska innehavarna av godkännandet för försäljning utföra en fallkontrollstudie i enlighet med beskrivningen i bilaga III till detta yttrande. Förslag till protokoll för studien ska lämnas in till CHMP inom tre månader efter kommissionens beslut.

Följande har gjorts inom ramen för detta förfarande:

- CHMP har bedömt de bevis i frågan som hittills finns tillgängliga från alla medlemsstater, och har under bedömningen kunnat fastställa bristerna.
 - CHMP har under hänskjutningsförfarandet granskat de preliminära förslagen till protokoll för studien som olika innehavare av godkännande för försäljning har lämnat.
- Kommittén anser därför att det är viktigt att samordna granskningen av protokollet för fallkontrollstudien för att säkerställa att studierna lämpar sig för att få fram de uppgifter som behövs för att bedöma det möjliga sambandet mellan användning av folkodin och anafylaktiska reaktioner relaterade till neuromuskulärt blockerande medel.

Skäl till fortsatt godkännande för försäljning

Kommittén granskade de tillgängliga uppgifterna om folkodins säkerhet och effekt, i synnerhet uppgifter till stöd för en koppling mellan användning av folkodin och utveckling av anafylaxi relaterad till neuromuskulärt blockerande medel.

Kommittén fann att bevisen för ett samband mellan användning av folkodin och utveckling av anafylaxi relaterad till neuromuskulärt blockerande medel är baserat på indicier, inte helt förenliga och därför inte stödjer slutsatsen att det finns en signifikant risk för korsensibilisering mot neuromuskulärt blockerande medel och efterföljande utveckling av anafylaxi under kirurgi.

Kommittén fann även att data från kliniska prövningar och omfattande användning efter att medlet började saluföras har påvisat folkodins fördelar vid behandling av icke-produktiv hosta.

Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter fann kommittén därför att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller folkodin vid behandling av icke-produktiv hosta är positivt under normala användningsförhållanden.

Kommittén rekommenderar därför att godkännandena för försäljning för de läkemedel som innehåller folkodin som anges i bilaga I ska kvarstå.

De villkor som ska gälla för godkännandena för försäljning anges i bilaga III.