



Til: Sagen
Fra: Steffen Thirstrup, GOD
Kopi til: IRF / Dorte Glinthorg

NOTAT

Hostemidler – revurdering af Risk/Benefit

10. juni 2004

Journal nr:
2202-947

I januar 2003 satte IRF fokus på effektiviteten af hostemidler ved akutte øvre luftvejsinfektioner¹. Konklusionen var, at der ikke forelå god evidens for effektiviteten af diverse hostemidler til behandling af *akutte* hostetilstande. Instituttets artikel tog udgangspunkt i et Cochrane Review², der konkluderede at der hverken forelå god evidens for eller imod effektiviteten af håndkøbslægemidler til akut hoste. IRF's artikel fik stor pressebevågenhed, og Lægemedelstyrelsen (LMS) initierede efterfølgende en gennemgang af samtlige hostemidlers risk/benefit (R/B), idet man i december 2003 kontaktede alle indehavere af markedsføringstilladelser for de berørte produkter³. I denne henvendelse forespurgte man indehaverne af markedsføringstilladelserne, om de var bekendte med ny information vedr. effekten af deres lægemiddel, idet man henviste til Lægemedellovens §15 b, stk. 1 ifølge hvilken indehaveren af en markedsføringstilladelse er forpligtet til at underrette Lægemedelstyrelsen om enhver væsentlig ny oplysning af betydning for vurderingen af lægemidlets R/B.

Per 10. februar 2004 have LMS modtaget svar fra samtlige indehavere af markedsføringstilladelser. En del producenter meddelte, at de ikke var bekendte med nye informationer, mens de resterende fremsendte dokumentation i form af allerede publicerede data (inkl. ovenfor anførte Cochrane Review²) og periodiske sikkerheds opdateringer (PSUR).

Undertegnede har udbedt sig materialet til votering, og har i den forbindelse tillige fremskaffet oversigt over indberettede bivirkninger for de enkelte lægemidler. I vurderingen er der lagt vægt på den allerede godkendte indikation kombineret med fremsendt eller anden nyere dokumentation afvejet i forhold til indberettede bivirkninger. Effektiviteten er ikke alene vurderet for *akut* hoste, men også andre for behandlingskrævende hostetilstande. Endvidere er der ved afgørelsen lagt vægt på

¹ Månedstidsskriftet Rationel Farmakoterapi Nr. 1, januar 2003

² Scroeder K, Fahey T. *Over-the-counter medication for acute cough in children and adults in ambulatory settings*. The Cochrane Library.

³ Benylan®, Bisolvon®, Bromhexin®, Demulcin®, Dexofan®, Granon®, Kodein®, Erdotin® (tidl. Lucof®), Mucolysin®, Mucomyst®, Noskapin®, Paradryl m/efedrin®, Pectyl® Siran®, Toclose®

at skelne mellem fravær af dokumentation udover det, som oprindeligt dannede grund for udstedelse af markedsføringstilladelse, og dokumentation af manglende virkning (fx sammenlignet med placebo). Førstnævnte forhold kan **ikke** danne grundlag for ændringer i en allerede udstedt markedsføringstilladelse, hvorimod det modsatte gør sig gældende for sidstnævnte. Omfang og kvalitet af den dokumentation, som oprindeligt dannede grundlag for udstedelse af markedsføringstilladelse, har **ikke** indgået i vurderingen.

Vurdering af R/B for de enkelte indholdsstoffer

(N-)acetylcystein

Den godkendte indikation er 'ekspektorerende'. Der er fremsendt et Cochrane Review⁴ samt protokol for et andet review⁵. Herudover PSUR for perioden 1. oktober 1999 – 30. september 2001. Det fremsendte Cochrane Review dokumenter en mindre, men klinisk relevant forebyggende effekt mod akutte exacerbationer hos patienter med COPD (KOL) og hyppige exacerbationer. Review'et indeholder ingen oplysninger om en hostestillende eller ekspektorerende effekt af acetylcystein. De fremsendte PSUR anfægter ikke sikkerheden ved anvendelse af perorale produkter indeholdende acetylcystein.

Til det danske bivirkningsregister er der i alt indberettet 77 bivirkninger ved anvendelse af produkter indeholdende acetylcystein (inkl. produkter til parenteral anvendelse). Af disse 77 bivirkninger blev 7 klassificeret som alvorlige. Hyppigste bivirkning er overfølsomhedsreaktioner overvejende i form af udslet efterfulgt af bivirkninger fra mave-tarmkanalen. Der er ikke rapporteret dødsfald.

R/B forholdet er uændret.

Erdostein

Den godkendte indikation er 'ekspektorerende: Akut exacerbation af kronisk bronchitis hos voksne; Nedre luftvejsinfektioner hos børn'. Præparatet er i øjeblikket ikke markedsført i DK. Den fremsendte dokumentation omfatter data vedr. forebyggelse af akut exacerbation i KOL, anvendelse under akut exacerbation i KOL samt anvendelse ved akut bronkitisk og nedre luftvejsinfektion hos børn. De fremsendte data har ang. dannet grundlag for den udstedte markedsføringstilladelse, og anfægter derfor ikke lægemidlets effekt. Der foreligger ikke yderligere sikkerhedsdata.

R/B forholdet er uændret.

⁴ Poole PJ, Black PN. *Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease*. The Cochrane Library

⁵ Chalmuneau M et al. *Acetylcystein and carbocystein for acute respiratory tract infections in paediatric patients without chronic bronchopulmonary disease*. [protocol]. The Cochrane Library

Diphenhydramin

Den godkendte indikationer er 'Hostestillende middel. Allergiske sygdomme, især urticaria, høfeber og allergisk rinit'. Den fremsendte dokumentation, som spænder over tidsrummet 1960-1991, synes at dokumentere en vis hostestillende virkning ved såvel kronisk som akut hoste samt hoste induceret i raske forsøgspersoner. Den kliniske relevans af de anvendte endpoints kan anfægtes, men ingen undersøgelser gennemført efter udstedelse af markedsføringstilladelse synes sikkert at modvise en mindre hostestillende virkning. Antihistaminer anses generelt ikke at besidde hostestillende virkning, men et studie fra 1970'erne i decerebrerede katte synes at dokumentere at den hostestillende effekt af diphenhydramin skyldes stofets generelle CNS deprimerende virkning.

Bivirkningsregisteret indeholder i alt 118 rapporter, heraf 47 alvorlige. En stor del af bivirkningerne er relateret til lægemidlets CNS aktivitet (fx eufori og hallucinationer). En fjerdedel (26) af bivirkningsrapporterne omhandler overdosis med to afregistrerede lægemidler (Anautin® og Koffinautin®). Der er ikke rapporteret overdosering med de aktuelt markedsførte præparater, ligesom der ikke er rapporteret dødsfald.

R/B forholdet er uændret.

Bromhexin

Den godkendte indikationer 'Ekspektorerede samt Sjögrens sygdom'. I det fremsendte svar fra producenten refereres til undersøgelser i patienter med bronkieektasier samt et mindre placebokontrolleret undersøgelse (38 personer) med kronisk hoste⁶. Sidstnævnte synes i nogen grad at underbygge den ekspektorerede virkning, idet der fandtes en signifikant større volumen af ekspektorat samt en kortere latenstid mellem hosteanfaldene for bromhexin sammenlignet med placebo.

Der er indberettet 52 bivirkninger, heraf 6 alvorlige. Hyppigst rapporteret er hududslæt, men også hoste er rapporteret som bivirkning! Ingen dødsfald er rapporteret.

R/B forholdet er uændret.

Dextromethorfan

Den godkendte indikation er 'hostestillende'. Producenten referer i sit svar primært til Cochrane review², men fremhæver desuden specifikt resultatet fra én af undersøgelserne som indgik heri⁷. I denne undersøgelse er effekten af 30 mg dex-

⁶ Parvez L et al. *Pulm. Pharmacol* 1996, 9:299-308

⁷ Tukiainen et al. *Eur J Respir Dis* 1986; 69: 95-9

tromethorfan sammenlignet med hhv. placebo eller kombinationen dextromethorfan 30 mg + salbutamol 2mg. Producenten fremhæver at sidstnævnte kombination er fundet at være bedre end dextromethorfan alene, men udelader at oplyse at begge behandlinger ikke var bedre end placebo. Resultaterne af de øvrige undersøgelser med dextromethorfan, som indgik i Cochrane review'et, skal herefter kort gennemgås. Data fra producentens reference⁶ indgår i den poolede analyse af udvalgte studier gennemført af Pavesi et al.⁸. Denne undersøgelse omfatter sammenlagt 710 personer med hoste som led i ukompliceret øvre luftvejsinfektion randomiseret til enten placebo eller en enkelt dosis dextromethorfan 30 mg. Den anden undersøgelse⁹ omfattede 64 personer ligeledes med hoste som led i øvre luftvejsinfektion randomiseret til enten placebo eller 30 mg dextromethorfan som enkelt-dosis. Den tredje undersøgelse¹⁰ er gennemført på 57 børn med akut hoste randomiseret til fire forskellige behandlinger hvoraf de to var hhv. placebo eller dextromethorfan før sengetid i tre konsekutive dage. Undersøgelsen af Lee et al.⁹ fandt ingen statistisk signifikant forskel mellem placebo og dextromethorfan mht. hoste frekvens eller subjektiv oplevelse, men dog mht. hoste lydtrykket. Den kliniske relevans af sidstnævnte kan i høj grad anfægtes, men undersøgelsens væsentligste achilleshæl er en manglende statistisk styrke. Den poolede analyse af Pavesi et al.⁸ mangler til gengæld ikke statistisk styrke, og påviser en 12-17% reduktion i hoste frekvensen efter en enkelt dosis dextromethorfan 30 mg. Undersøgelsen blandt børn¹⁰ har statistisk styrke til at påvise en symptomatisk effekt svarende til den, som indtræder over 3 døgn ved spontan helbredelse af hoste. Undersøgelsen kan imidlertid ikke påvise at behandling med dextromethorfan medfører en hurtigere indsættende bedring end placebo.

Alt i alt foreligger der noget modstridende nyere resultater af varierende kvalitet mht. den hostestillende effekt af dextromethorfan ved akut hoste. Der foreligger ingen nyere undersøgelser på andre hostetilstande. Den kliniske relevans af de ovennævnte fund ved akut hoste kan selvfølgelig diskuteres, men synes dog ikke fundamentalt at anfægte den godkendte indikation.

Misbrug af dextromethorfan (bl.a. i kombination med alkohol) er rapporteret, men ingen tilfælde er indberettet som bivirkning til Lægemiddelstyrelsens bivirkningsregister. Der er i alt rapporteret 77 bivirkninger inkl. 7 alvorlige. Hovedparten af bivirkningerne er relateret CNS i form af svimmelhed, kvalme, sløvhed/somnolens og synsforstyrrelser. Der er ikke rapporteret tilfælde af afhængighed eller misbrug ligesom dødsfald ej heller er rapporteret.

R/B forholdet er uændret.

Kodein

⁸ Pavesi et al. Chest 2001; 120: 1121-8

⁹ Lee et al. J Pharm Pharmacol 2000; 52: 1137-42

¹⁰ Taylor et al. J Pediatr 1993; 122: 799-802

De godkendte indikationer er 'hostestillende' og 'svage smerter'. Med henvisning til Cochrane review² omtales to undersøgelser af den hostestillende virkning^{11, 12} blandt patienter med hoste som led i øvre luftvejsinfektion. De undersøgte doser er hhv. 30 og 50 mg som enkelt dosis samt 120 mg dagl. fordelt på 4 doser. Ingen af undersøgelserne er i stand til at påvise en statistisk signifikant effekt af kodein sammenlignet med placebo. Begge undersøgelser mangler fuldstændigt en beregning af statistisk styrke og diskussion af den mindste relevante differens for de kliniske endepunkter. Det er generelt tvivlsomt om undersøgelserne overhovedet besidder styrke til at detektere en klinisk relevant forskel mellem placebo og aktivt stof, hvorfor undersøgelserne må betragtes som inkonklusive. Der er ikke fremkommet undersøgelser af kodeins virkning ved andre hostetilstande.

Til bivirkningsregisteret er i alt indberettet 39 bivirkninger ved anvendelse af kodein, heraf 3 alvorlige (agranulocytose, generaliseret ødem og pancreatitis). Flertallet af de resterende bivirkninger følger af lægemidlets farmakologiske virkning og omfatter overvejende bivirkninger fra CNS og mave-tarm kanalen. Der er ikke rapporteret dødsfald.

R/B forholdet er uændret.

Noskapin

Der er ikke fremsendt ny klinisk dokumentation, med der refereres til to non-kliniske undersøgelser på hhv. ungarsk og japansk. Der er indberettet 18 bivirkninger, herunder 1 alvorlig (urticaria).

R/B forholdet uændret.

Pectyl®, *Toclase®*, *Paradryl m/efedrin®*, *Demulcin®*

Der er ikke fremsendt eller fundet nye informationer som ændrer på R/B forholdet.

Samlet konklusion

Den kliniske effekt af hostemidlerne ved akut hoste som led i øvre luftvejsinfektion er generelt beskeden. Der er i det væsentligste ikke fremkommet nye informationer vedr. den kliniske effektivitet eller sikkerhed som ændre substantielt ved R/B forholdene for ovennævnte hostemidler. For en lang række af præparaterne er der slet ikke fremkommet nye informationer om den kliniske effekt, hvorfor opretholdelse af nuværende markedsføringstilladelsen alene hviler på tidligere fremsendte data. Omfang og kvalitet af disse data vil formentlig i en række tilfælde ikke leve op til nugældende krav. Gældende lovgivning giver imidlertid ikke mulighed for at

¹¹ Eccles R et al. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1992, 17:175-80

¹² Freestone and Eccles. J. Pharm Pharmacol 1997, 49: 1045-9

ændre/inddrage en tidligere udstedt markedsføringstilladelse med baggrund i det forhold, at data ikke lever op til nugældende krav. Fravær af nyere dokumentation kan ej heller retfærdiggøre en ændring/inddragelse af markedsføringstilladelsen. Alene nye data af **god kvalitet**, som påviser fravær af effekt eller nye sikkerhedsoplysninger kan ændre R/B forholdet således at ændring/inddragelse af markedsføringstilladelse kan komme på tale.

Sagens videre forløb

Med baggrund i den offentlige interesse for sagen findes det relevant at Lægemiddelstyrelsen offentliggør sin konklusion eventuelt med link til dette notat på hjemmesiden. Det er endvidere aftalt med IRF, at den videre information om anvendelse af hostemidlerne varetages derfra.

27. maj 2004
Steffen Thirstrup
Overlæge, PhD
Lægemiddelgodkendelse