

## **Allegato II**

**Conclusioni scientifiche e motivi del mantenimento delle autorizzazioni  
all'immissione in commercio presentati dall'EMA**

## Conclusioni scientifiche

**Sintesi generale della valutazione scientifica di prodotti contenenti folcodina** (vedere Allegato I)

### *Informazioni generali*

La folcodina è un oppiaceo ad azione centrale antitosse utilizzato nel trattamento della tosse e dei sintomi da raffreddamento negli adulti e nei bambini. I primi studi clinici sull'efficacia della folcodina come agente antitussivo risalgono al 1950. La folcodina è presente da decenni sul mercato nell'Unione europea; attualmente esistono autorizzazioni all'immissione in commercio, con o senza prescrizione medica, in Belgio, Francia, Irlanda, Lituania, Lussemburgo, Malta, Slovenia, Spagna e Regno Unito.

Il 28 gennaio 2011 la Francia ha avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2011/83/CE e successive modifiche. È stato richiesto al CHMP un parere circa il mantenimento, la variazione, la sospensione o il ritiro delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti folcodina.

I timori dell'agenzia francese dei medicinali erano legati al rischio potenziale che la folcodina possa provocare una sensibilizzazione delle immunoglobuline (IgE) ai bloccanti neuromuscolari (NMBA). Nel merito, alcune pubblicazioni hanno suggerito un legame tra l'assunzione di folcodina e la sensibilizzazione crociata agli NMBA, risultanti in reazioni anafilattiche in fase operatoria. I dati pubblicati fanno riferimento principalmente alla Norvegia e alla Svezia, paesi in cui la folcodina non è più in commercio. In Francia, dati derivanti da segnalazioni spontanee indicano un aumento del 25 % del numero degli shock anafilattici da NMBA nel periodo 2008-2009, rispetto al periodo 2003-2004. Il dato coincide con un aumento del consumo di medicinali contenenti folcodina pari al 9 % registrato in Francia tra i due periodi. Conseguentemente, l'agenzia francese dei medicinali ha reso obbligatoria la prescrizione medica per i medicinali contenenti folcodina e ha avviato il deferimento in oggetto.

### *Discussione scientifica*

L'ampio impiego di prodotti contenenti folcodina si è protratto per decenni, consentendo la raccolta di dati significativi sulla sicurezza. La maggioranza degli eventi avversi riportati nelle sperimentazioni cliniche, in letteratura e nell'esperienza post-immissione in commercio riguarda disturbi gastrointestinali e psichiatrici, eventi avversi già noti e comunemente rilevati con gli oppiacei. I dati esistenti sembrano indicare che la folcodina sia da ritenersi almeno altrettanto sicura della codeina, in assenza, tra l'altro, del rischio di assuefazione di quest'ultima.

Negli ultimi anni, alcune osservazioni effettuate in Norvegia hanno indotto una squadra di ricercatori a considerare la possibilità che l'assunzione consistente di antitussivi di vario genere in questi paesi fosse correlata a un incremento della prevalenza delle IgE derivanti da folcodina, morfina e suxametonio, e quindi alla maggiore incidenza di reazioni anafilattiche IgE-mediate agli NMBA<sup>1,2</sup>. In base ad analisi immunologiche rilevanti la prevalenza di anticorpi a questi principi attivi in varie popolazioni e alla percentuale di segnalazioni di shock anafilattici da NMBA in anestesia, i ricercatori hanno concluso che il ritiro dal mercato della folcodina in Norvegia ha ridotto significativamente i livelli delle IgE e delle IgE da folcodina in 1-2 anni e, in 3 anni, la frequenza di sospetta anafilassi da NMBA. Dati provenienti dalla Svezia, dove la folcodina è fuori dal mercato dagli anni '80, indicano, come in Norvegia, che il livello di sensibilizzazione alla folcodina delle IgE si è ridotto nel corso del tempo parallelamente a un calo del numero di casi di anafilassi da NMBA<sup>3</sup>.

Le prove a sostegno derivano da studi ecologici condotti da una singola squadra di ricercatori con riferimento a reazioni avverse agli NMBA segnalate spontaneamente. Sebbene i dati norvegesi e svedesi appaiano congruenti, le osservazioni possono essere spiegate anche da altri fattori. Negli ultimi anni, la promozione della rete norvegese per l'anafilassi in anestesia generale, che raccoglie queste segnalazioni, è diminuita; è possibile quindi che il decremento delle segnalazioni non corrisponda effettivamente a una minore incidenza dei casi. Va inoltre rilevato che in Norvegia,

---

<sup>1</sup> Johansson SGO et al. National pholcodine consumption and the prevalence of IgE-sensitisation; a multicenter study. *Allergy* 2010 Apr; 65 (4): 498-502.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Johansson SGO et al. Pholcodine caused anaphylaxis in Sweden 30 years ago. *Allergy* 2009; 64: 820-821.

nonostante il minore numero dei casi di anafilassi dal ritiro dal mercato della folcodina, la gravità delle reazioni segnalate non è mutata. Le reazioni di classe II e III rappresentano tuttora la maggioranza dei casi segnalati, come quando la folcodina era ancora presente sul mercato.

L'assenza in Svezia di segnalazioni relative a reazioni anafilattiche IgE-mediate agli NMBA dal 1990 solleva ulteriori dubbi circa l'affidabilità dei dati; infatti, indipendentemente dal consumo di folcodina, ci si attenderebbe comunque il riscontro di reazioni anafilattiche agli NMBA, un'incidenza di base che i dati svedesi non sembrano riflettere.

In paesi poco popolati come la Norvegia (4,8 milioni) e la Svezia (9,3 milioni), fattori di confondimento come la variazione delle procedure anestesologiche, la tipologia dei prodotti utilizzati in anestesia e l'impiego globale degli NMBA potrebbero contribuire a spiegare i risultati.

Pur considerando una plausibilità a livello biologico della sensibilizzazione alla folcodina e ritenendo che i casi segnalati spontaneamente riflettano l'effettiva prevalenza di reazioni anafilattiche in fase operatoria, è possibile attribuire la responsabilità degli eventi a una vasta gamma di altri fattori. Se effettivamente altre sostanze contenenti ioni di ammonio quaternario hanno la capacità di indurre una sensibilizzazione crociata agli NMBA, e se tali sostanze sono riscontrabili in svariati prodotti casalinghi, la specificità delle IgE verso la folcodina è da considerarsi discutibile. Ciò potrebbe spiegare perché i dati provenienti da paesi quali gli Stati Uniti o i Paesi Bassi non corrispondono all'ipotesi sulla folcodina: in questi paesi la folcodina non è in commercio e tuttavia è stata riscontrata una forte prevalenza delle IgE da folcodina e morfina. Infine, anche se la prevalenza della sensibilizzazione risulta elevata, la rilevanza clinica di questi risultati è discutibile.

Un ulteriore punto da tenere in considerazione è che le reazioni anafilattiche alla folcodina stessa risultano rare. I casi di questa natura correlati a una sostanza utilizzata ampiamente per decenni, disponibile in alcuni paesi anche senza prescrizione medica, sono molto limitati.

Sull'argomento, è stato consultato un gruppo di esperti ad hoc, composto principalmente da immunologi e anestesisti, al fine di fornire una consulenza al CHMP. Nel gruppo sono emerse visioni contrastanti sulla validità delle prove di una correlazione tra l'esposizione alla folcodina e le reazioni allergiche agli NMBA, sebbene sia stato convenuto che l'argomento vada approfondito.

La maggioranza degli esperti ha ritenuto che, nonostante la possibilità di un legame tra la sensibilizzazione alla folcodina e lo sviluppo di reazioni allergiche agli NMBA, le prove esistenti a supporto di questa ipotesi siano deboli, principalmente a causa di incongruenze e vizi di carattere metodologico. A sostegno di tale parere, alcuni esperti hanno fatto riferimento ai dati statunitensi, che evidenziano una sensibilizzazione alla folcodina anche in assenza di consumo della sostanza, il che rafforza l'opinione secondo cui altre sostanze possano innescare questo tipo di sensibilizzazione crociata. Altri esperti hanno contestato la specificità dei test condotti dalla squadra di ricercatori norvegese per individuare la sensibilizzazione delle IgE alla folcodina, facendo riferimento alla mancanza di un criterio di inclusione rigoroso per l'anafilassi (nello specifico, considerando tanto casi in remissione spontanea quanto forme "lievi") durante le indagini nonché all'uso di segnalazioni spontanee di eventi avversi per determinare l'incidenza di anafilassi correlata a NMBA. Opinioni divergenti sono state espresse circa la consistenza delle prove epidemiologiche, basate sulle esperienze svedese e norvegese e sul quasi esperimento risultante dall'interruzione del farmaco nei due paesi in momenti diversi, e circa la plausibilità biologica di questa ipotesi.

Gli esperti hanno inoltre considerato che la decisione di usare un NMBA si basa sulla necessità clinica ed è inevitabile, indipendentemente dall'uso pregresso di folcodina. Pertanto, un'indagine sull'esposizione alla folcodina precedentemente all'anestesia non viene attualmente svolta; fra l'altro si tratterebbe di un processo complesso in quanto la maggioranza dei pazienti non saprebbe o non ricorderebbe di avere assunto la sostanza. In circostanze di vita reale, in cui gli specialisti non sono in grado di considerare questo fattore nella pratica clinica, un'indagine sull'esposizione alla folcodina svolta presso singoli pazienti precedentemente all'anestesia non presenta un vantaggio in quanto non concorre a modificare la pratica anestesologica.

Un ampio settore della letteratura dimostra l'esistenza di proprietà antitussive a livello centrale degli oppiacei; la folcodina, in particolare, si utilizza con questa indicazione fin dagli anni '50. Trattandosi di un prodotto datato, la metodologia utilizzata nella maggioranza degli studi sull'efficacia della folcodina potrebbe considerarsi scadente rispetto agli standard moderni. La maggior parte degli studi non è stata sottoposta a procedure di controllo adeguate, né con placebo né con principi attivi; inoltre alcuni studi sono stati condotti utilizzando prodotti di associazione, il che rende difficile isolare e misurare l'efficacia della folcodina come singola componente. Non è stato effettuato alcuno studio

sugli effetti di lungo periodo della folcodina. Tuttavia, i dati esistenti sono congruenti e sostengono l'efficacia della folcodina nel trattamento della tosse acuta non produttiva.

Lo studio più recente condotto da Zambon e pubblicato nel 2006, che confronta la folcodina e il destrometorfano in un modello randomizzato e cieco, ha mostrato che le due sostanze hanno un'efficacia analoga nella riduzione della frequenza della tosse acuta non produttiva diurna e notturna nei pazienti adulti. Lo studio ha alcuni limiti, tra cui la mancanza di un controllo con placebo e la natura non comprovata e soggettiva degli esiti (frequenza e intensità della tosse); tuttavia è stato osservato un effetto fin dalla primissima fase del trattamento. I risultati sostengono l'efficacia della folcodina nel trattamento della tosse acuta non produttiva.

### *Conclusioni e raccomandazioni*

Considerato quanto esposto precedentemente, il CHMP ha concluso che le prove di un legame tra la folcodina e l'anafilassi da NMBA siano circostanziali e non del tutto congruenti e che non avvalorino la conclusione secondo cui esisterebbe un consistente rischio di sensibilizzazione crociata agli NMBA e di conseguente sviluppo dell'anafilassi in fase operatoria. Sono necessari ulteriori dati per chiarire la possibilità di un'associazione tra l'assunzione della folcodina e l'anafilassi da NMBA.

Pertanto, il comitato ha concluso che, sulla base delle informazioni attualmente disponibili, i benefici della folcodina nel trattamento della tosse non produttiva sono superiori ai rischi, e che il rapporto rischi-benefici dei prodotti contenenti folcodina nel trattamento della tosse non produttiva è positivo in condizioni d'uso normali. Il comitato ha quindi raccomandato il mantenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i prodotti contenenti folcodina.

Tuttavia, il comitato ha considerato che la possibilità di un'associazione tra l'uso della folcodina e l'anafilassi da NMBA richieda ulteriori indagini. A tal fine, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio condurranno uno studio caso-controllo, come descritto nell'Allegato III del presente parere. La bozza di protocollo dello studio dovrebbe essere presentata al CHMP entro tre mesi dalla decisione della Commissione.

Considerando che nell'ambito di questa procedura:

- il CHMP ha già valutato le prove attualmente disponibili fornite dagli Stati membri in materia e, durante questo processo, ha potuto individuarne le lacune;
  - le proposte preliminari relative al protocollo di studio presentate da diversi titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio sono già state esaminate dal CHMP durante questa procedura di deferimento;
- il comitato ritiene importante coordinare l'esame del protocollo dello studio caso-controllo in modo da assicurare che gli studi siano adatti a produrre i dati necessari per valutare l'eventuale associazione tra l'uso di folcodina e le reazioni anafilattiche legate agli NMBA.

## **Motivi del mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Il comitato ha esaminato i dati disponibili sulla sicurezza e sull'efficacia della folcodina e, in particolare, i dati a sostegno di un legame tra l'assunzione della folcodina e lo sviluppo di anafilassi da NMBA.

Il comitato ha considerato che le prove di un'associazione tra l'assunzione della folcodina e lo sviluppo di anafilassi da NMBA fossero circostanziali e non del tutto congruenti e che pertanto non avvalorassero la conclusione secondo cui esisterebbe un consistente rischio di sensibilizzazione crociata agli NMBA e di conseguente sviluppo di anafilassi in fase operatoria.

Il comitato ha altresì considerato che i dati emersi dagli studi clinici e dall'ampio uso post-immissione in commercio abbiano dimostrato l'efficacia della folcodina nel trattamento della tosse non produttiva.

Il comitato ha quindi concluso che, sulla base delle informazioni attualmente disponibili, il rapporto rischi-benefici dei prodotti contenenti folcodina nel trattamento della tosse non produttiva sia positivo in condizioni d'uso normali.

Il comitato ha raccomandato il mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali di cui all'Allegato I.

Le condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio figurano nell'Allegato III.