

## **Anexa II**

**Concluzii științifice și motive pentru menținerea autorizațiilor de punere  
pe piață prezentate de către EMA**

## Concluzii științifice

### Rezumat general al evaluării științifice a produselor ce conțin folcodină (vezi anexa I)

#### Informații de bază

Folcodina este un opioid cu acțiune antitusivă prin inhibarea centrilor nervoși cerebrali, utilizat pentru tratarea simptomelor tusei și răcelii la copii și adulți. Primele studii clinice privind eficacitatea folcodinei ca agent antitusiv datează din 1950. Folcodina este comercializată de zeci de ani în Uniunea Europeană, unde există în prezent autorizații de punere pe piață în Belgia, Franța, Irlanda, Lituania, Luxemburg, Malta, Slovenia, Spania și Regatul Unit și unde este eliberată fie pe bază de rețetă, fie ca medicament eliberat și fără prescripție medicală.

La 28 ianuarie 2011, Franța a înaintat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată. S-a solicitat avizul Comitetului pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) cu privire la păstrarea, modificarea, suspendarea sau retragerea de pe piață a autorizațiilor de punere pe piață pentru produsele medicamentoase care conțin folcodină.

Preocupările Agenției Franceze a Medicamentelor au fost determinate de riscul potențial ca folcodina să conducă la o sensibilizare alergică produsă de imunoglobulina IgE la agenții de blocare neuromusculară (NMBA). Literatura de specialitate publicată sugerează o legătură între consumul de folcodină și sensibilizarea încrucișată la agenții de blocare NMBA, ceea ce are ca rezultat apariția unor reacții anafilactice în timpul intervențiilor chirurgicale. Datele publicate se referă în principal la Norvegia și Suedia, unde folcodina nu mai este comercializată. În Franța, datele din rapoartele spontane sugerează o creștere cu 25% a numărului de șocuri anafilactice la agenții de blocare NMBA în perioada 2008/2009, în comparație cu perioada 2003/2004. Acest lucru coincide cu o creștere cu 9% a consumului de produse ce conțin folcodină în Franța, pe durata cuprinsă între cele două perioade. Prin urmare, Agenția Franceză a Medicamentelor a modificat statutul de prescriere a medicamentelor ce conțin folcodină la eliberare numai pe bază de rețetă și a înaintat această sesizare.

#### Dezbaterea științifică

Produsele ce conțin folcodină au fost utilizate pe larg de-a lungul câtorva decenii, ceea ce a permis colectarea unor date de siguranță relevante. Majoritatea efectelor adverse raportate în studiile clinice, în literatura de specialitate și din experiența ulterioară comercializării constau în afecțiuni gastrointestinale și psihiatrice, care reprezintă efecte adverse cunoscute și raportate în mod obișnuit în ceea ce privește opioidele. Datele existente par să indice faptul că folcodina este cel puțin la fel de sigură ca și codeina, cu avantajul că nu are același potențial de inducere a dependenței ca aceasta din urmă.

În ultimii ani, în urma observațiilor din Norvegia, o echipă de cercetători a emis ipoteza că un consum ridicat de amestecuri antitusive în aceste țări a fost asociat cu prevalența crescută a anticorpilor IgE la folcodină, morfină și suxametoniu și, în cele din urmă, cu o incidență mai mare a reacțiilor anafilactice mediate de anticorpii IgE la agenții de blocare neuromusculară (NMBA)<sup>1,2</sup>. Pe baza testelor imunologice ce determină prevalența anticorpilor față de aceste substanțe active la diferite populații, precum și a ratelor de raportare a șocului anafilactic cauzat de agenții NMBA în timpul anesteziei, cercetătorii au conchis că retragerea folcodinei de pe piața din Norvegia a redus în mod semnificativ nivelurile IgE și ale anticorpilor IgE față de folcodină într-o perioadă de 1-2 ani, iar după o perioadă de 3 ani a redus frecvența șocului anafilactic suspectat de a fi fost provocat de NMBA. Datele din Suedia, unde folcodina nu mai este comercializată din anii 1980, indică, la fel ca și în Norvegia, faptul că nivelul sensibilizării mediate de IgE la folcodină a scăzut de-a lungul timpului, în paralel cu descreșterea numărului de cazuri de șoc anafilactic legat de NMBA<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Johansson SGO et al. National pholcodine consumption and the prevalence of IgE-sensitisation; a multicenter study (Consumul național de folcodină și prevalența sensibilizării mediate de IgE; un studiu multicentric). *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 (Sensibilizarea mediată de IgE la folcodină ca antitusiv și efectele retragerii produsului de pe piața norvegiană). *Allergy* 2011; 66: 955-960.

<sup>3</sup> Johansson SGO et al. Pholcodine caused anaphylaxis in Sweden 30 years ago (Folcodina a produs șoc anafilactic în Suedia acum 30 de ani). *Allergy* 2009; 64: 820-821.

Dovezile în sprijinul acestei ipoteze derivă din studiile ecologice efectuate de o singură echipă de cercetare pe baza raportărilor spontane privind reacțiile adverse la agenții de blocare NMBA. În timp ce datele din Suedia și Norvegia par a fi compatibile, alți factori pot explica aceste observații. În ultimii ani, rețeaua norvegiană privind șocul anafilactic apărut sub anestezia generală, care colectează aceste raportări, a fost supusă unei promovări mai puțin intense și, prin urmare, este posibil ca numărul redus al raportărilor să nu reflecte în mod real o incidență mai mică a acestor cazuri. S-a observat de asemenea că, în Norvegia, deși există un număr mai mic de raportări privind șocul anafilactic de când folcodina a fost retrasă de pe piață, severitatea reacțiilor raportate nu s-a schimbat. Reacțiile din clasa II și III încă reprezintă majoritatea cazurilor raportate, la fel ca atunci când folcodina era încă comercializată.

În Suedia, absența, din 1990, a oricărui raport privind reacția anafilactică mediată de IgE la agenții de blocare NMBA ridică întrebări suplimentare privind exactitatea datelor deoarece, independent de utilizarea folcodinei, încă este de așteptat ca agenții de blocare NMBA să provoace reacții anafilactice, iar datele din Suedia nu par să reflecte acest procent de fond așteptat.

În țările cu populație redusă, cum sunt Norvegia (4,8 milioane) și Suedia (9,3 milioane), factori echivoci, cum ar fi modificările procedurilor de anestezie, tipul de produs utilizat în anestezie, precum și utilizarea agenților de blocare NMBA în general ar putea juca un rol în explicarea acestor rezultate.

Chiar dacă s-ar presupune că există o oarecare plauzibilitate biologică pentru sensibilizarea la folcodină și că acele cazuri raportate spontan reflectă prevalența reală a reacțiilor anafilactice apărute în timpul intervențiilor chirurgicale, există o mare varietate de alți agenți care ar mai putea să determine acest lucru. Dacă și alte substanțe care conțin ioni de amoniu cuaternar au capacitatea de a induce sensibilizarea încrucișată la agenții de blocare NMBA și dacă aceste substanțe pot fi găsite în numeroase produse casnice, trebuie pusă sub semnul întrebării specificitatea IgE la folcodină. Acest lucru poate explica motivul pentru care datele din țări precum SUA sau Țările de Jos nu sunt compatibile cu ipoteza despre folcodină: în aceste țări nu se comercializează folcodina și totuși prevalența IgE la folcodină și morfină este mare. În final, chiar dacă prevalența sensibilizării este mare, relevanța clinică a acestor rezultate trebuie pusă sub semnul întrebării.

Un alt aspect ce trebuie luat în considerare este faptul că reacțiile anafilactice la folcodina însăși par să fie rare. Au fost descrise foarte puține cazuri referitoare la o substanță care a fost utilizată pe larg timp de decenii și care este disponibilă în unele țări chiar și fără prescripție medicală.

Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) a consultat un grup de experți ad-hoc, compus mai ales din specialiști imunologi și anesteziști, pentru a oferi consultanță în acest domeniu. Grupul a avut păreri divergente despre forța dovezilor privind asocierea dintre expunerea la folcodină și reacțiile alergice la agenții de blocare NMBA, deși au fost de acord că această problemă necesită investigații suplimentare.

Majoritatea experților a considerat că, deși sensibilizarea la folcodină și dezvoltarea unor reacții alergice la agenții de blocare NMBA este o posibilitate, dovezile existente sunt slabe, mai ales din cauza neconcordanțelor și a distorsiunilor metodologice. Pentru a susține această opinie, unii experți au făcut referire la datele din SUA, arătând că există o sensibilizare chiar și în absența consumului de folcodină, ceea ce întărește părerea conform căreia și alte substanțe pot determina acest fel de sensibilizare încrucișată. Alți experți au pus sub semnul întrebării specificitatea testelor utilizate de către echipa de cercetare norvegiană pentru a detecta sensibilitatea mediată de IgE la folcodină, au menționat lipsa unui criteriu de includere riguros pentru șocul anafilactic (de exemplu, permițând includerea cazurilor care au suferit o vindecare spontană sau o manifestare "blândă") în cadrul investigațiilor și, de asemenea, au menționat utilizarea unor evenimente adverse raportate spontan pentru a determina incidența șocului anafilactic legat de agenții de blocare NMBA. Au fost exprimate păreri divergente cu privire la tăria dovezilor epidemiologice, pe baza experienței

cazurilor norvegiene și suedeze și a quasi-experimentului ce a rezultat din întreruperea comercializării medicamentului în cele două țări în perioade diferite, precum și la plauzibilitatea biologică a ipotezei.

De asemenea, experții au considerat că decizia de a utiliza un agent de blocare NMBA se bazează pe necesitatea clinică și nu poate fi evitată, indiferent de istoricul utilizării folcodinei. Prin urmare, în prezent nu se efectuează o investigație a expunerii la folcodină înainte de anestezie și probabil că ar fi un proces complicat, deoarece majoritatea pacienților fie nu știu, fie nu-și amintesc să o fi luat. În situații reale, când specialiștii nu pot să ia acest factor în considerare în practica clinică, investigarea expunerii la folcodină pentru fiecare pacient înainte de anestezie nu este privită ca fiind folositoare, deoarece ea nu va schimba practica de anestezie.

Există un mare număr de studii de specialitate ce demonstrează existența proprietăților opioidelor de suprimare a tusei prin inhibarea centrilor nervoși cerebrali, iar folcodina în sine a fost utilizată cu această indicație încă din anii 1950. Fiind un produs vechi, metodologia utilizată în cele mai multe studii privind eficacitatea tratamentului cu folcodină ar putea fi considerată deficientă din punct de vedere al standardelor moderne. Majoritatea studiilor nu au fost controlate corespunzător, fie cu medicație activă, fie cu placebo, iar unele studii au fost efectuate utilizând combinații de produse, ceea ce face dificilă izolarea și determinarea eficacității unui singur component, cum ar fi folcodina. Nu s-a efectuat niciun studiu privind efectele pe termen lung ale folcodinei. Totuși, datele existente sunt consecvente și susțin eficacitatea folcodinei în tratamentul tusei acute neproductive.

Studiul cel mai recent efectuat de Zambon și publicat în 2006, care compară folcodina cu dextrometorfanul într-un model aleatoriu și orb, a arătat că aceste medicamente au o eficacitate similară în reducerea frecvenței tusei din timpul zilei și al nopții la pacienții adulți care suferă de tuse acută neproductivă. Acest studiu are limitări, cum ar fi lipsa grupului martor placebo și natura nevalidată și subiectivă a rezultatelor (frecvența și intensitatea tusei), dar s-a observat un efect într-o etapă incipientă a tratamentului. Rezultatele susțin eficacitatea folcodinei în tratamentul tusei acute neproductive.

#### *Concluzii și recomandări*

Luând în considerare toate aspectele de mai sus, CHMP a concluzionat că dovezile privind existența unei legături între folcodină și șocul anafilactic legat de agenții de blocare NMBA sunt conjuncturale, nu sunt în totalitate consecvente și nu susțin concluzia că există un risc semnificativ de sensibilizare încrucișată la agenții de blocare NMBA și de producere ulterioară a șocului anafilactic în timpul intervenției chirurgicale. Este necesară obținerea unor date suplimentare pentru a clarifica posibilitatea unei asocieri între utilizarea folcodinei și șocul anafilactic legat de agenții de blocare NMBA.

Prin urmare, comitetul a concluzionat că, pe baza informațiilor disponibile în prezent, beneficiile folcodinei în tratamentul tusei neproductive sunt mai mari decât riscurile asociate și că raportul beneficiu - risc al produselor ce conțin folcodină în tratamentul tusei neproductive este pozitiv în condiții normale de utilizare. Prin urmare, comitetul a recomandat menținerea autorizației de punere pe piață pentru produsele ce conțin folcodină.

Totuși, Comitetul a considerat că posibilitatea unei asocieri între utilizarea folcodinei și șocul anafilactic legat de agenții de blocare NMBA necesită investigații suplimentare. În acest scop, deținătorii autorizației de punere pe piață vor efectua un studiu de caz controlat, după cum este descris în anexa III a acestui aviz. Proiectul de protocol de studiu trebuie înaintat CHMP spre aprobare în termen de 3 luni de la decizia Comisiei.

Întrucât, în cadrul procedurii,

- CHMP a evaluat deja dovezile disponibile în prezent de la statele membre pe acest subiect și a reușit să identifice neajunsurile acestora în timpul evaluării;

- propunerile preliminare pentru protocolul de studiu înaintate de diferiți DAPP au fost deja analizate de CHMP în timpul acestei proceduri de sesizare, Comitetul consideră că este importantă coordonarea analizei protocolului studiului de caz controlat pentru a asigura că studiile sunt potrivite pentru a genera datele necesare pentru evaluarea unei posibile asocieri între utilizarea folcodinei și reacțiile anafilactice la agenții de blocare NMBA.

## **Motive pentru menținerea autorizațiilor de punere pe piață**

Comitetul a analizat datele existente referitoare la siguranța și eficacitatea folcodinei, mai ales datele ce susțin legătura dintre utilizarea folcodinei și apariția șocului anafilactic legat de agenții de blocare NMBA.

Comitetul a considerat că dovezile privind existența unei asocieri între utilizarea folcodinei și apariția șocului anafilactic legat de agenții de blocare NMBA sunt conjuncturale, nu sunt în totalitate consecvente și, deci, nu susțin concluzia că există un risc semnificativ de sensibilizare încrucișată la agenții de blocare NMBA și de producere ulterioară a șocului anafilactic în timpul intervenției chirurgicale.

De asemenea, comitetul a considerat că datele provenite din testele clinice și cele obținute din utilizarea pe larg în perioada ulterioară punerii pe piață au demonstrat eficacitatea folcodinei în tratarea tusei neproductive.

Prin urmare, comitetul a concluzionat că, pe baza informațiilor disponibile în prezent, raportul beneficiu-risc al produselor ce conțin folcodină în tratarea tusei neproductive este pozitiv în condiții normale de utilizare.

Comitetul a recomandat menținerea autorizațiilor de punere pe piață pentru produsele medicamentoase la care se face referire în anexa I.

Condițiile ce afectează autorizațiile de punere pe piață sunt expuse în anexa III.