

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para el mantenimiento de las autorizaciones de comercialización presentadas por la EMA

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de los productos que contienen folcodina (véase el Anexo I)

Información general

La folcodina es un opiáceo con acción antitusígena central, empleado para el tratamiento de la tos y los síntomas catarrales en niños y adultos. Los primeros estudios clínicos sobre la eficacia de la folcodina como agente antitusígeno datan de 1950. La folcodina se ha comercializado durante décadas en la Unión Europea, donde actualmente existen autorizaciones de comercialización en Bélgica, Eslovenia, España, Francia, Irlanda, Lituania, Luxemburgo, Malta y el Reino Unido, bien sujetas a prescripción médica o como medicamentos sin receta.

El 28 de enero de 2011, Francia puso en marcha un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada. Se solicitó que el CHMP emitiera un dictamen sobre si las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen folcodina se deberían mantener, modificar, suspender o retirar.

La inquietud de la Agencia Francesa de Medicamentos surgió por el riesgo potencial de que la folcodina pueda provocar sensibilización por IgE a los bloqueantes neuromusculares (BNM). Se han publicado datos en la bibliografía médica que insinúan una relación entre el consumo de folcodina y la sensibilización cruzada a los BNM, que deriva en reacciones anafilácticas durante una intervención quirúrgica. Los datos publicados se refieren principalmente a Noruega y Suecia, donde ya no se comercializa la folcodina. En Francia, los datos de notificación espontánea apuntan a un aumento del 25 % en el número de choques anafilácticos frente a BNM en el período 2008/2009 en comparación con el período 2003/2004. Esto coincide con un aumento del 9 % en el consumo de productos con folcodina en Francia entre ambos períodos. En consecuencia, la Agencia Francesa de Medicamentos cambió el estado de prescripción de los medicamentos que contienen folcodina a únicamente con receta médica y puso en marcha este procedimiento de arbitraje.

Debate científico

A lo largo de varias décadas se han utilizado ampliamente productos que contenían folcodina, lo cual ha permitido la recopilación de datos de seguridad relevantes. La mayor parte de los acontecimientos adversos registrados en los ensayos clínicos, la bibliografía médica y la experiencia posterior a la comercialización son trastornos gastrointestinales y trastornos psiquiátricos, que son acontecimientos adversos conocidos y registrados frecuentemente con los opiáceos. Los datos existentes parecen indicar que la folcodina es al menos tan segura como la codeína, con la ventaja de que no comparte el mismo potencial de adicción.

En los últimos años, ciertas observaciones realizadas en Noruega llevaron a un grupo de investigadores a sugerir la posibilidad de que el elevado consumo de jarabes contra la tos en estos países tuviera relación con la mayor frecuencia de anticuerpos IgE contra la folcodina, la morfina y el suxametonio, y finalmente la mayor incidencia de reacciones anafilácticas mediadas por la IgE contra los BNM^{1,2}. Basándose en los análisis inmunológicos que determinan la frecuencia de anticuerpos contra estos principios activos en diferentes poblaciones, y en las tasas de comunicación de anafilaxia relacionada con los BNM durante la anestesia, los investigadores concluyeron que la retirada de la folcodina del mercado en Noruega redujo de forma significativa los niveles de IgE y de anticuerpos IgE contra la folcodina en el plazo de 1-2 años, y la frecuencia de anafilaxia atribuida a los BNM en el plazo de 3 años. Los datos de Suecia, donde la folcodina no se ha comercializado desde la década de 1980, son indicativos, como en Noruega, de que el nivel

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

de sensibilización por IgE a la folcodina ha estado disminuyendo con el tiempo en paralelo al número de casos de anafilaxia relacionada con los BNM³.

Las pruebas que lo respaldan se derivan de estudios ecológicos llevados a cabo por un solo equipo de investigación que se basó en las reacciones adversas a los BNM de notificación espontánea. Aunque los datos de Suecia y Noruega parecen ser consistentes, otros factores pueden explicar las observaciones. En los últimos años la promoción de la red noruega para la anafilaxia bajo anestesia general, que recopila estos informes, ha sido menos intensa, y por tanto es posible que la disminución observada de las notificaciones no refleje en realidad una incidencia menor. Se señala también que en Noruega, pese a que el número de notificaciones ha disminuido desde que se retiró la folcodina, la intensidad de las reacciones notificadas no ha cambiado. Las reacciones de clase II y III siguen representando la mayoría de los casos notificados, igual que cuando todavía se comercializaba la folcodina.

La ausencia de notificación alguna de reacción anafiláctica a los BNM mediada por IgE en Suecia desde 1990 plantea nuevas dudas acerca de la fiabilidad de los datos ya que, independientemente del uso de la folcodina, todavía cabría esperar que los BNM provocasen reacciones anafilácticas, y los datos suecos no parecen reflejar esta tasa espontánea previsible.

En los países con una población pequeña como Noruega (4,8 millones de habitantes) y Suecia (9,3 millones), los factores de confusión como un cambio en los procedimientos de anestesia, el tipo de productos empleados en la anestesia y el uso total de BNM podrían incidir en la explicación de estos hallazgos.

Incluso suponiendo que la sensibilización por la folcodina tiene cierta verosimilitud biológica y que los casos notificados espontáneamente reflejan la frecuencia real de reacciones anafilácticas durante las intervenciones quirúrgicas, hay muchos otros agentes que pueden ser responsables. Si de hecho otras sustancias que contienen iones amonio cuaternarios tienen capacidad para inducir sensibilización cruzada a los BNM, y si dichas sustancias se pueden hallar en numerosos productos domésticos, hay que cuestionar la especificidad de la IgE para la folcodina. Esto podría explicar por qué los datos de países como EE. UU. o los Países Bajos no se ajustan a la hipótesis de la folcodina: en estos países no se comercializa folcodina, y sin embargo se halló que la prevalencia de IgE para la folcodina y la morfina era elevada. Finalmente, aunque la frecuencia de sensibilización sea elevada, la relevancia clínica de estos hallazgos es cuestionable.

Otra cuestión que debe considerarse es que las reacciones anafilácticas a la propia folcodina parecen ser raras. Se han descrito muy pocos casos con una sustancia que se ha utilizado ampliamente durante décadas y que incluso está disponible sin receta en algunos países.

Se consultó a un grupo especial de expertos compuesto principalmente por inmunólogos y anestesiólogos para asesorar al CHMP sobre esta cuestión. El grupo tuvo opiniones encontradas acerca de la solidez de las pruebas sobre una asociación entre la exposición a la folcodina y las reacciones alérgicas a los BNM, aunque estuvo de acuerdo en que se trata de una cuestión que justifica nuevas investigaciones.

La mayoría de los expertos consideraba que aunque la sensibilización a la folcodina y la aparición de reacciones alérgicas a los BNM es una posibilidad, las pruebas existentes carecen de consistencia, principalmente debido a las incoherencias y al sesgo metodológico. Para respaldar esta opinión, algunos expertos hicieron referencia a los datos de EE. UU. que muestran que existe sensibilización incluso en ausencia de consumo de folcodina, lo cual refuerza la tesis de que otras sustancias pueden desencadenar este tipo de sensibilización cruzada. Otros expertos cuestionaron la especificidad de las pruebas analíticas utilizadas por el equipo de investigación noruego para

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

detectan la presencia de sensibilización por IgE a la folcodina, señalaron la ausencia de un criterio de inclusión estricto para la anafilaxia (es decir, permitir casos con recuperación espontánea, o una presentación "leve") en las investigaciones, y se apuntó también al uso de acontecimientos adversos notificados espontáneamente para determinar la incidencia de anafilaxia relacionada con los BNM. Se expresaron opiniones divergentes acerca de la solidez de las pruebas epidemiológicas, basadas en las experiencias suecas y noruegas y en el cuasi experimento resultante de la retirada del medicamento en ambos países en momentos diferentes y en la verosimilitud biológica de la hipótesis.

Los expertos consideraron también que la decisión de utilizar un BNM está basada en la necesidad clínica y no se puede evitar, cualesquiera que sean los antecedentes de uso de folcodina. Por consiguiente, en la actualidad no se investiga la exposición a la folcodina antes de la anestesia, y probablemente sería un proceso complicado, ya que la mayoría de los pacientes no sabrán o no recordarán si la han tomado. En una situación real donde los especialistas no pueden tener en cuenta este factor en la práctica clínica, no se considera que merezca la pena investigar la exposición a la folcodina en cada paciente antes de la anestesia, ya que ello no va a modificar la práctica anestésica.

Existe una extensa bibliografía que demuestra la existencia de propiedades supresoras de la tos de acción central en los opiáceos, y la folcodina en particular se ha utilizado para esta indicación desde la década de 1950. Al tratarse de un producto antiguo, la metodología empleada en la mayor parte de los estudios de eficacia de la folcodina se consideraría inadecuada según las normas actuales. La mayoría de los estudios carecieron de un control adecuado, tanto con medicamentos activos como con placebo, y algunos se llevaron a cabo utilizando productos combinados, lo que dificulta el aislamiento y la medición de la eficacia del componente aislado folcodina. No se ha realizado ningún estudio sobre los efectos a largo plazo de la folcodina. No obstante, los datos existentes son consistentes y respaldan la eficacia de la folcodina para el tratamiento de la tos aguda no productiva.

El estudio más reciente llevado a cabo por Zambon y publicado en 2006, para comparar la folcodina y el dextrometorfano con un diseño aleatorizado y enmascarado, mostró que tenían una eficacia similar para reducir la frecuencia diurna y nocturna de la tos en pacientes adultos que padecían tos aguda no productiva. Este estudio tuvo limitaciones, como la falta de una rama de control con placebo y la naturaleza subjetiva y no validada de los criterios de valoración (frecuencia e intensidad de la tos), pero se observó un efecto muy tempranamente en el tratamiento. Los resultados respaldan la eficacia de la folcodina para el tratamiento de la tos aguda no productiva.

Conclusiones y recomendaciones

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el CHMP concluyó que las pruebas de una relación entre la folcodina y la anafilaxia relacionada con los BNM son circunstanciales, no son del todo consistentes y no respaldan la conclusión de que exista un riesgo significativo de sensibilización cruzada a los BNM y posterior aparición de anafilaxia durante una intervención quirúrgica. Es necesario generar más datos para aclarar la posibilidad de una asociación entre el uso de folcodina y la anafilaxia relacionada con los BNM.

El Comité concluyó por tanto que, basándose en la información disponible actualmente, los beneficios de la folcodina para el tratamiento de la tos no productiva compensan los riesgos, y que la relación riesgo/beneficio de los productos que contienen folcodina para el tratamiento de la tos no productiva es positiva en condiciones normales de utilización. El Comité recomendó por tanto el mantenimiento de la autorización de comercialización para los productos que contienen folcodina.

No obstante, el Comité consideró que se debe seguir investigando la posibilidad de una asociación entre el uso de folcodina y la anafilaxia relacionada con los BNM. Para este fin, los titulares de la autorización de comercialización llevarán a cabo un estudio de casos y testigos del modo descrito

en el Anexo III de este dictamen. El proyecto de protocolo del estudio deberá presentarse al CHMP en el plazo de 3 meses desde la decisión de la Comisión.

Considerando que, como parte de este procedimiento:

El CHMP ya evaluó las pruebas en la materia aportadas por los Estados miembros hasta la fecha, y durante la evaluación ha logrado identificar sus deficiencias

Las propuestas preliminares para el protocolo de estudio presentadas por los diferentes titulares de la autorización de comercialización ya han sido analizadas por el CHMP durante el presente procedimiento de arbitraje

El Comité considera importante coordinar el análisis del protocolo del estudio de casos y controles con el fin de garantizar que los estudios son adecuados para generar los datos necesarios que permitan evaluar la posible asociación entre el uso de la folcodina y las reacciones anafilácticas relacionadas con los BNM.

Motivos para el mantenimiento de las autorizaciones de comercialización

El Comité examinó los datos disponibles acerca de la seguridad y eficacia de la folcodina, en particular los datos que respaldan la existencia de una relación entre la folcodina y la aparición de anafilaxia relacionada con los BNM.

El Comité consideró que las pruebas de una asociación entre el uso de la folcodina y la aparición de anafilaxia relacionada con los BNM son circunstanciales, no son del todo coherentes y por lo tanto no respaldan la conclusión de que exista un riesgo significativo de sensibilización cruzada a los BNM y posterior aparición de anafilaxia durante una intervención quirúrgica

El Comité consideró también que los datos de los ensayos clínicos y la amplia utilización posterior a la comercialización han demostrado la eficacia de la folcodina para el tratamiento de la tos no productiva

El Comité consideró también que, basándose en la información disponible actualmente, la relación riesgo/beneficio de los productos que contienen folcodina para el tratamiento de la tos no productiva es positiva en condiciones normales de utilización

El Comité recomendó el mantenimiento de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos indicados en el Anexo I.

Las conclusiones relativas a las autorizaciones de comercialización figuran en el Anexo III.