

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

La folcodina è un alcaloide morfinanico derivato dalla morfina con un gruppo 2-morfolinoetilico in posizione 3. È un oppiaceo che agisce direttamente sul midollo allungato, il centro della tosse del sistema nervoso centrale (SNC), ed è usato per il trattamento della tosse e dei sintomi del raffreddore nei bambini e negli adulti.

La folcodina è usata dagli anni '50 come soppressore della tosse. Nell'Unione europea (UE) i medicinali contenenti folcodina sono attualmente approvati in sette Stati membri (MS): Belgio, Croazia, Francia, Irlanda, Lituania, Lussemburgo e Slovenia. Medicinali contenenti folcodina sono disponibili anche in Irlanda del Nord. I medicinali contenenti folcodina sono commercializzati negli Stati membri dell'UE per il trattamento sintomatico della tosse secca e non produttiva acuta negli adulti e nei bambini. Il limite di età per l'uso nei bambini varia tra i medicinali autorizzati e 30 mesi è il limite di età più basso autorizzato. I medicinali contenenti folcodina sono disponibili sia con che senza prescrizione medica. I medicinali disponibili senza prescrizione medica hanno una durata d'uso limitata ad alcuni giorni, dopo di che è necessario consultare un medico in linea con le linee guida generali per i prodotti da banco (OTC). Una stima approssimativa dell'esposizione cumulativa per tutti i prodotti in tutti i paesi dell'UE combinati è di circa 1 025 437 089 anni-paziente. L'esposizione è più elevata in Francia, dove il valore cumulativo è di circa 1 022 141 456 anni-paziente.

Nel 2011 l'ANSM ha avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 in merito a un potenziale rischio di sensibilizzazione delle IgE agli agenti bloccanti neuromuscolari (NMBA), quali atracurio, cisatracurio, mivacurio, pancuronio, rocuronio, suxametonio e vecuronio, in seguito all'uso di folcodina. Il deferimento è stato avviato in seguito alla pubblicazione di dati di letteratura che suggeriscono un legame tra il consumo di folcodina e la sensibilizzazione crociata agli NMBA con conseguente reazione anafilattica durante l'anestesia. I dati pubblicati si riferivano principalmente a Norvegia e Svezia, dove la folcodina non era più commercializzata. In Francia, i dati provenienti da segnalazioni spontanee hanno suggerito un aumento del 25 % del numero di shock anafilattici agli NMBA nel periodo 2008/2009 rispetto al periodo 2003/2004. Ciò ha coinciso con un aumento del 9% tra i due periodi del consumo di prodotti contenenti folcodina in Francia. Di conseguenza, l'ANSM ha cambiato le condizioni di prescrizione dei medicinali contenenti folcodina in solo su prescrizione medica e ha avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31.

Dopo un esame approfondito dei dati disponibili durante la procedura di deferimento del 2011, il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha stabilito che le prove di un legame tra l'uso di folcodina e l'anafilassi correlata a NMBA erano circostanziali, non del tutto coerenti e non di supporto alla conclusione che vi fosse un rischio significativo di sensibilizzazione crociata agli NMBA e di successivo sviluppo di anafilassi durante un intervento chirurgico. Tuttavia, il CHMP ha anche concluso che era necessaria un'ulteriore indagine sulla possibilità di un'associazione tra l'uso di folcodina e l'anafilassi correlata a NMBA. A seguito di questo deferimento è stata imposta la conduzione di uno studio di sicurezza post-autorizzazione (PASS).

Nel frattempo, nel 2021, un gruppo australiano (Sadleir et al., 2021) ha pubblicato i risultati di uno studio monocentrico condotto in Australia occidentale che ha confrontato un gruppo di pazienti con anafilassi agli NMBA (cioè rocuronio e vecuronio) con un gruppo di pazienti con anafilassi a cefazolina. I risultati hanno evidenziato il ruolo dell'obesità come fattore di rischio per l'anafilassi agli NMBA e hanno dimostrato che il consumo di folcodina era associato a un rischio molto significativo di anafilassi ai miorilassanti NMBA. Questo studio è stato valutato durante la procedura di valutazione unica dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUSA) relativa alla folcodina completata nel 2022 (PSUSA/00002396/202105). Come risultato, nonostante le diverse pratiche anestetiche e quindi il fatto che i risultati dello studio australiano non potessero essere completamente estrapolati all'UE, il PRAC ha ritenuto che non fosse possibile escludere una relazione causale tra folcodina e reattività crociata

agli NMBA e ha raccomandato, in attesa dei risultati dello studio ALPHO, di aggiornare le informazioni sul prodotto di tutti i prodotti contenenti folcodina (comprese le combinazioni a dose fissa) per avvertire i pazienti e gli operatori sanitari che è stata segnalata reattività crociata con gravi reazioni allergiche (anafilassi) tra folcodina e gli NMBA.

I risultati preliminari dello studio ALPHO, lo studio sulla sicurezza post-autorizzazione (PASS) imposto, che valuta il rischio di anafilassi agli NMBA dopo l'uso di folcodina condotto come condizione per le autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali contenenti folcodina a seguito del precedente deferimento del 2011, sono stati ricevuti dall'Agenzia francese per i medicinali (ANSM) il 30 giugno 2022. I risultati dello studio hanno dimostrato un legame statisticamente significativo tra l'esposizione alla folcodina e il rischio di reazione anafilattica perianestetica correlata agli NMBA.

Sulla base di questi nuovi dati, che sono coerenti con lo studio australiano di Sadleir et al, l'ANSM ha considerato l'ipotesi che il consumo di folcodina sia probabilmente associato a un rischio di reazione anafilattica perianestetica imprevedibile correlata agli NMBA, come confermato. Anche se lo studio australiano ha dimostrato che il consumo di folcodina può essere un fattore di rischio di anafilassi agli NMBA, i risultati di questo studio monocentrico non potevano essere interamente estrapolati all'UE a causa delle diverse pratiche anestetiche. Lo studio ALPHO è stato imposto dopo il deferimento del 2011 come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE e ha fornito risultati più solidi per quanto riguarda la metodologia (studio multicentrico condotto nell'UE in un numero significativo di pazienti).

Alla luce dei nuovi dati del PASS, tenendo conto della gravità e dell'imprevedibilità di questo rischio e del fatto che i medicinali contenenti folcodina sono utilizzati per trattare sintomi funzionali non pericolosi per la vita (tosse non produttiva), l'ANSM ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti folcodina non fosse più favorevole e ha ritenuto di sospendere le autorizzazioni all'immissione in commercio di tali medicinali in Francia.

Il 19 agosto 2022 l'Agenzia francese per i medicinali (ANSM) ha avviato una procedura urgente dell'Unione ai sensi dell'articolo 107 decies della direttiva 2001/83/CE chiedendo al PRAC di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni sul rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti folcodina e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca dell'autorizzazione o delle autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali.

Il PRAC ha adottato una raccomandazione in data 1° dicembre 2022 che è stata quindi esaminata dal CMDh, ai sensi dell'articolo 107 duodecies della direttiva 2001/83/CE.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

La totalità dei dati disponibili suggerisce che l'efficacia dei medicinali contenenti folcodina nel trattamento sintomatico della tosse non produttiva sia ritenuta stabilita considerando le autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali nonché le conclusioni sull'efficacia contenute nel precedente deferimento del CHMP nel 2011. Non sono stati resi disponibili nuovi dati sull'efficacia dopo il suddetto deferimento. In termini di profilo di sicurezza generale della folcodina, la maggior parte delle reazioni avverse al farmaco appartiene ai disturbi gastrointestinali e psichiatrici, analogamente a quanto avviene per altri oppioidi. Tuttavia, nel corso degli anni, le segnalazioni di casi e i risultati di studi hanno sollevato il timore che i pazienti trattati con folcodina possano essere a rischio di reazioni allergiche e persino reazioni anafilattiche ad altre sostanze, in particolare gli allergeni con ioni di ammonio quaternario, come gli NMBA.

Per quanto riguarda questo rischio, nel 2011 il CHMP ha condotto una revisione e ha ritenuto che le prove di un legame tra folcodina e anafilassi correlata a NMBA fossero circostanziali e non del tutto coerenti. Il CHMP, tuttavia, ha concluso che era necessaria un'ulteriore indagine sulla possibilità di un'associazione tra l'uso di folcodina e l'anafilassi correlata a NMBA. A seguito del deferimento è stata

imposta la conduzione di uno studio di sicurezza post-autorizzazione (PASS). I risultati di tale studio, denominato ALPHO, sono stati resi disponibili nel 2022 e sono stati valutati attentamente nell'ambito del presente riesame della sicurezza. I risultati dello studio ALPHO hanno dimostrato un legame statisticamente significativo tra l'uso di folcodina nei 12 mesi precedenti l'anestesia e il rischio di reazione anafilattica perianestetica correlata agli NMBA (OR corretto=4,2 - IC al 95% [2,5; 6,9]). Nonostante alcune limitazioni individuate, i dati di questo studio mostrano un'associazione tra il rischio di anafilassi correlata a NMBA e il precedente uso di folcodina che non può essere confutata da altri effetti o distorsioni. Inoltre, i risultati dello studio ALPHO si aggiungono alle evidenze cumulative provenienti dalle relazioni della letteratura e da precedenti studi epidemiologici secondo cui la folcodina è un importante fattore di rischio per l'anafilassi correlata a NMBA. Pertanto, il PRAC è del parere che, sulla base della totalità delle prove, una relazione causale tra l'uso di folcodina e l'anafilassi correlata a NMBA sia considerata sufficientemente stabilita.

Va inoltre sottolineato che, nonostante il basso numero di casi di anafilassi documentati specificamente nei confronti della folcodina, l'anafilassi perioperatoria (compresa l'anafilassi agli NMBA) è una condizione medica grave e pericolosa per la vita che è rara (1/10 000 procedure di anestesia), ma con mortalità relativamente elevata (4-6 %). Pertanto, devono essere adottate tutte le misure disponibili per ridurre l'incidenza. Come discusso nel paragrafo 2.2.4, si osserva che una gamma più ampia di agenti può indurre sensibilità crociata agli NMBA e causare anafilassi correlata a NMBA. Nello studio ALPHO, l'esposizione a tali agenti era un rischio confondente. Tuttavia, l'esposizione a questi agenti, come ad esempio l'esposizione professionale a ioni di ammonio quaternario, potrebbe non essere possibile da identificare né prevenire completamente o ridurre al minimo. Sulla base delle prove esaminate, la folcodina è identificata come un fattore di rischio per l'anafilassi correlata a NMBA indipendentemente da altri fattori di rischio. È importante sottolineare che gli studi epidemiologici indicano che il numero di casi di anafilassi perioperatoria si è significativamente ridotto dopo l'eliminazione dal mercato dei medicinali contenenti folcodina. Ciò è supportato da uno studio condotto in Norvegia, quando sei anni dopo il ritiro dei medicinali contenenti folcodina dal mercato norvegese, la popolazione norvegese è diventata significativamente meno sensibilizzata alle IgE e clinicamente più tollerante agli NMBA (De Pater, 2017). Questi risultati indicano il possibile impatto dell'azione sull'uso di folcodina.

Nel contesto della procedura e a fronte delle prove esaminate e rilevate in precedenza, il PRAC ha discusso le potenziali misure che ridurrebbero il rischio di anafilassi correlata a NMBA a un livello accettabile, come la limitazione dell'indicazione, gli aggiornamenti delle informazioni sul prodotto, la modifica dello stato a su sola prescrizione medica, la scheda di allerta per il paziente e la diffusione di comunicazioni dirette agli operatori sanitari (DHPC). Nel complesso, il PRAC non considera adeguate ed efficaci le misure di minimizzazione del rischio per ridurre a un livello accettabile il rischio di anafilassi correlato a NMBA nei pazienti precedentemente trattati con folcodina. In generale, le misure di minimizzazione del rischio discusse aumenterebbero la consapevolezza degli operatori sanitari e dei pazienti in merito al rischio esistente (ad es. modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto, DHPC, scheda di allerta per il paziente) o ridurrebbero il numero di pazienti che utilizzano folcodina (ad es. restrizione dell'indicazione o modifica dello stato giuridico). Tuttavia, queste misure non ridurrebbero al minimo il rischio di anafilassi correlata a NMBA per singoli pazienti esposti a folcodina. Inoltre, la decisione di utilizzare un NMBA durante l'anestesia si basa sulla necessità clinica e non può essere evitata in alcuna sottopopolazione, indipendentemente dalla storia di utilizzo di folcodina. Pertanto, i pazienti esposti a folcodina sarebbero ancora a rischio di anafilassi correlata a NMBA, considerata grave, imprevedibile e pericolosa per la vita. Il PRAC non è stato inoltre in grado di individuare misure che consentirebbero agli operatori sanitari di identificare quali pazienti trattati con folcodina svilupperanno sensibilità crociata e reazioni agli NMBA. Inoltre, il PRAC non è stato in grado di individuare una o più condizioni tali da dimostrare, qualora soddisfatte, un rapporto rischi/benefici positivo per questi medicinali in una determinata popolazione di pazienti. Infine, il PRAC ha osservato

che negli Stati membri dell'UE sono disponibili altre alternative terapeutiche per il trattamento della tosse secca non produttiva, quali codeina, etilmorfina, destrometorfano, butamirato e altro.

Di conseguenza, il PRAC ha concluso che il rischio di reazione anafilattica perianestetica correlata agli NMBA supera i benefici dei medicinali contenenti folcodina nel trattamento della tosse non produttiva, un'indicazione sintomatica considerata acuta e non grave.

Pertanto, il PRAC ha raccomandato la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti folcodina.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerato che

- Il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 107 decies della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti folcodina.
- Il PRAC ha riesaminato tutti i dati disponibili per i medicinali contenenti folcodina in relazione al rischio di reazione anafilattica perianestetica correlata agli NMBA, per iscritto e in una spiegazione orale, tra cui i risultati di studi osservazionali (compreso lo studio ALPHO), i dati della letteratura, le relazioni di casi post-immissione in commercio nonché le risposte presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e le osservazioni delle parti interessate.
- Il PRAC ha ritenuto che i dati esaminati confermino un'associazione tra l'uso di folcodina e il rischio di reazione anafilattica perianestetica agli NMBA, una situazione imprevedibile e potenzialmente pericolosa per la vita.
- Non è stato possibile identificare alcuna caratteristica specifica per la reazione anafilattica perianestetica a NMBA nei pazienti trattati con folcodina e, pertanto, tutti questi pazienti sono considerati a rischio. Inoltre, il PRAC non è stato in grado di individuare le misure di minimizzazione del rischio che sarebbero efficaci nel ridurre il rischio di reazione anafilattica perianestetica correlata agli NMBA nei pazienti trattati con medicinali contenenti folcodina.
- Il PRAC ha pertanto concluso che il rischio di reazione anafilattica perianestetica correlata agli NMBA supera il beneficio di folcodina nel trattamento della tosse non produttiva, un'indicazione sintomatica considerata acuta e non grave.
- Inoltre, il PRAC non è stato in grado di individuare condizioni che, se soddisfatte, potrebbero dimostrare un rapporto rischi/benefici positivo per i medicinali contenenti folcodina in una determinata popolazione di pazienti.

Alla luce di quanto sopra, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti folcodina non sia più favorevole e che l'autorizzazione all'immissione in commercio debba essere revocata.

Posizione del CMDh

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Conclusioni generali

Il CMDh ritiene, di conseguenza, che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti folcodina non sia favorevole.

Pertanto, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il CMDh raccomanda la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti folcodina.