

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a manutenção das
Autorizações de Introdução no Mercado apresentados pela EMA**

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo folcodina (ver Anexo I)

Antecedentes

A folcodina é um opiáceo com ação antitússica central utilizado para o tratamento da tosse e sintomas de constipação em crianças e adultos. Os primeiros estudos clínicos realizados sobre a eficácia da folcodina enquanto agente antitússico datam da década de 50. A folcodina é comercializada há décadas na União Europeia onde, atualmente, existem Autorizações de Introdução no Mercado na Bélgica, Eslovénia, Espanha, França, Irlanda, Lituânia, Luxemburgo, Malta e Reino Unido, como medicamento sujeito a receita médica ou medicamento de venda livre.

Em 28 de Janeiro de 2011, a França desencadeou um procedimento de consulta previsto no artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada. Foi solicitado ao CHMP a emissão de um parecer sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo folcodina deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

As preocupações da Agência de Medicamentos de França decorreram do potencial risco de a folcodina poder conduzir a sensibilização pela IgE aos agentes bloqueadores neuromusculares (NMBA). Tem sido publicada literatura que sugere a existência de uma ligação entre o consumo da folcodina e a sensibilização cruzada aos NMBA, resultando em reações anafiláticas durante cirurgias. Os dados publicados referem-se essencialmente à Noruega e à Suécia, onde a folcodina deixou de ser comercializada. Em França, dados de notificações espontâneas sugerem um aumento de 25% do número de choques anafiláticos aos NMBA no período 2008/2009 em comparação com o período 2003/2004. Isto coincide com um aumento de 9% a nível do consumo de medicamentos contendo folcodina em França entre os dois períodos. Em consequência disto, a Agência de Medicamentos de França mudou o estatuto de prescrição dos medicamentos contendo folcodina para medicamentos sujeitos a receita médica exclusivamente e desencadeou o presente procedimento de consulta.

Discussão científica

Tem-se assistido a uma extensa utilização dos medicamentos contendo folcodina ao longo de várias décadas, o que permitiu a recolha de dados de segurança relevantes. A maioria dos acontecimentos adversos notificados nos ensaios clínicos, literatura e experiência pós-introdução no mercado consiste em distúrbios gastrointestinais e distúrbios psiquiátricos, que são acontecimentos adversos conhecidos e notificados com frequência com os opiáceos. Os dados existentes parecem indicar que a folcodina é pelo menos tão eficaz quanto a codeína, com a vantagem de não partilhar o mesmo potencial de criação de dependência.

Nos últimos anos, observações na Noruega levaram uma equipa de investigadores a levantar a possibilidade de o consumo elevado de misturas para a tosse nestes países estar relacionado com o aumento da prevalência dos anticorpos IgE anti folcodina, morfina e suxametónio e, em última análise, uma incidência mais elevada de reações anafiláticas mediadas pela IgE aos NMBA^{1,2}. Com base em análises imunológicas que determinam a prevalência dos anticorpos contra estas substâncias ativas em diferentes populações, assim como nas taxas de notificação de anafilaxia relacionada com os NMBA durante as anestésias, os investigadores concluíram que a retirada da folcodina do mercado na Noruega baixou significativamente, no espaço de 1 a 2 anos, os níveis de IgE e anticorpos IgE contra a folcodina e, no espaço de 3 anos, a frequência de anafilaxia suspeita com NMBA. Os dados da Suécia onde a folcodina não é comercializada desde a década de 80 são indicativos, tal como na Noruega, de que o nível de sensibilização da IgE à folcodina tem vindo a diminuir com o tempo, paralelamente a uma diminuição do número de casos de anafilaxia relacionados com NMBA³.

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.

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

As evidências que suportam este dado provêm de estudos ecológicos realizados por uma única equipa de investigação com base em reações adversas aos NMBA notificadas espontaneamente. Apesar de os dados da Suécia e da Noruega parecerem ser consistentes, outros fatores podem explicar as observações. Nos últimos anos, a rede norueguesa para a anafilaxia sob anestesia geral, que recolhe estas notificações, tem estado sujeita a uma promoção menos intensa e, por conseguinte, é possível que a diminuição observada em termos de notificação não reflita verdadeiramente uma ocorrência mais baixa. Nota-se também que, na Noruega, apesar de se constatar um número menor de notificações de anafilaxia desde a retirada da folcodina, a gravidade das reações notificadas não sofreu qualquer alteração. As reações de classe II e III continuam a representar a maioria dos casos notificados, tal como quando a folcodina era comercializada.

A ausência de qualquer notificação de reação anafilática mediada pela IgE aos NMBA na Suécia desde 1990 levanta questões adicionais sobre a fiabilidade dos dados já que, independentemente da utilização da folcodina, seria de esperar que os NMBA causassem reações anafiláticas e, aparentemente, os dados suecos não refletem essa taxa de fundo prevista.

Em países com pequenas populações como a Noruega (4,8 milhões) e a Suécia (9,3 milhões), fatores de confundimento, como uma mudança dos procedimentos anestésicos, do tipo de medicamentos utilizados nas anestésias e da utilização global dos NMBA, podem ser importantes na explicação dos achados.

Mesmo pressupondo que existe alguma plausibilidade biológica para a sensibilização à folcodina e que os casos notificados de forma espontânea refletem a prevalência real de reações anafiláticas durante as cirurgias, uma ampla gama de outros agentes pode ser também responsável. Se, na realidade, outras substâncias contendo íons de amónio quaternário têm capacidade para induzir sensibilização cruzada aos NMBA e se tais substâncias podem ser encontradas em inúmeros produtos de uso doméstico, a especificidade da IgE à folcodina tem de ser questionada. Isto pode explicar o que faz com que dados de países como os EUA ou os Países Baixos não encaixem na hipótese da folcodina: nestes países, a folcodina não é comercializada e, ainda assim, a prevalência da IgE anti folcodina e morfina foi considerada alta. Em última análise, mesmo se a prevalência da sensibilização for elevada, a relevância clínica destes achados continua a ser questionável.

Uma questão adicional a ter em conta é o facto de as reações anafiláticas à folcodina em si parecerem ser raras. São muito poucos os casos descritos com uma substância extensamente utilizada durante décadas e que está até disponível em alguns países sem necessidade de receita médica.

Consultou-se um grupo *ad-hoc* de peritos composto maioritariamente por imunologistas e anesthesiologistas para aconselharem o CHMP nesta questão. O grupo teve opiniões divididas acerca da força das evidências de uma associação entre a exposição à folcodina e as reações alérgicas aos NMBA, apesar de se ter acordado que esta é uma questão que requer investigação adicional.

A maioria dos peritos considerou que, apesar de a sensibilização à folcodina e de o desenvolvimento de reações alérgicas aos NMBA ser uma possibilidade, as evidências existentes são fracas devido, essencialmente, a inconsistências e enviesamento metodológico. Para fundamentar este parecer, alguns peritos referiram-se aos dados dos EUA, que mostram que existe uma sensibilização mesmo na ausência do consumo de folcodina, o que reforça a opinião de que outras substâncias são capazes de desencadear este tipo de sensibilização cruzada. Outros peritos questionaram a especificidade dos testes utilizados pela equipa de investigação norueguesa para a deteção da sensibilização da IgE à folcodina, referiram-se à ausência de um critério de inclusão rigoroso para a anafilaxia (ou seja, permitindo casos com recuperação espontânea ou com uma apresentação «ligeira») nas investigações, e foi também feita referência à utilização de acontecimentos adversos notificados de forma espontânea para determinar a incidência de

anafilaxia relacionada com os NMBA. Foram apresentados pareceres divergentes relativamente à força das evidências epidemiológicas, com base nas experiências sueca e norueguesa e na quase experiência resultante da descontinuação do fármaco nos dois países, em momentos diferentes, e na plausibilidade biológica da hipótese.

Os peritos consideraram também que a decisão de utilizar um NMBA se baseia na necessidade clínica e, como tal, não pode ser evitada, independentemente do historial de utilização da folcodina. Por conseguinte, atualmente, a exposição à folcodina antes de uma anestesia não está a ser estudada e o mais provável é que este fosse um processo complicado, na medida em que a maioria dos doentes não saberá ou não se lembrará que a tomaram. Numa situação real em que os especialistas não têm possibilidade de tomar este fator em linha de conta na prática clínica, o estudo da exposição à folcodina em doentes individuais antes de uma anestesia não é considerado benéfico na medida em que não alterará a prática anestésica.

Existe um vasto conjunto de referências da literatura que demonstra a existência de propriedades supressoras da tosse de ação central dos opiáceos e folcodina, mais especificamente, tem vindo a ser utilizada nesta indicação desde a década de 50. Na medida em que se trata de um medicamento antigo, a metodologia empregue na maioria dos estudos sobre a eficácia com a folcodina seria considerada fraca pelos padrões modernos. Grande parte dos estudos não foram adequadamente controlados, nem com medicações ativas nem com placebo, e alguns foram realizados utilizando medicamentos de associação, o que dificulta o isolamento e a determinação da eficácia do componente simples folcodina. Não foi realizado qualquer estudo sobre os efeitos a longo prazo da folcodina. Não obstante, os dados existentes são consistentes e fundamentam a eficácia da folcodina no tratamento da tosse não produtiva aguda.

O estudo mais recente realizado por Zambon e publicado em 2006, que comparou a folcodina e o dextrometorfano segundo um desenho aleatorizado e com ocultação, veio mostrar que estes dois medicamentos tinham uma eficácia semelhante na redução das frequências tússicas diurna e noturna em doentes adultos com tosse não produtiva aguda. Ainda que com limitações, como a ausência de um braço de controlo com placebo e a natureza não-validada e subjetiva dos resultados (frequência e intensidade da tosse), observou-se um efeito neste estudo logo no início do tratamento. Os resultados suportam a eficácia da folcodina no tratamento da tosse não produtiva aguda.

Conclusão e recomendações

Tendo em conta o acima exposto, o CHMP concluiu que as evidências de uma ligação entre a folcodina e a anafilaxia relacionada com um NMBA são circunstanciais, não totalmente consistentes e não sustentam a conclusão de que existe um risco significativo de sensibilização cruzada aos NMBA e subsequente desenvolvimento de anafilaxia durante uma cirurgia. São necessários dados adicionais para esclarecer a possibilidade de uma associação entre a utilização de folcodina e a anafilaxia relacionada com NMBA.

Por conseguinte, o Comité concluiu que, com base nas informações atualmente disponíveis, os benefícios da folcodina no tratamento da tosse não produtiva são superiores aos riscos e que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo folcodina no tratamento da tosse não produtiva é positiva em condições normais de utilização. Por conseguinte, o Comité recomendou a manutenção da Autorização de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo folcodina.

Não obstante, o Comité considerou que há necessidade de estudar mais aprofundadamente a possibilidade de existência de uma associação entre a utilização da folcodina e a anafilaxia relacionada com os NMBA. Para este efeito, os titulares da Autorização de Introdução no Mercado realizarão um estudo de caso-controlo, conforme descrito no Anexo III do presente parecer. O protocolo preliminar do estudo será apresentado ao CHMP no espaço de 3 meses a contar da decisão da Comissão.

Considerando que, no âmbito do presente procedimento:

- O CHMP já procedeu à avaliação das evidências disponibilizadas até à data pelos Estados-Membros sobre a questão vertente e que essa avaliação lhe permitiu identificar insuficiências;
- As propostas preliminares relativas ao protocolo do estudo apresentadas por diversos titulares da Autorização de Introdução no Mercado já foram examinadas pelo CHMP no decurso do procedimento de consulta;

O Comité considera importante coordenar a revisão do protocolo do estudo de caso-controlo, por forma a assegurar que os estudos sejam de molde a gerar os dados necessários à avaliação da eventual associação entre a utilização da folcodina e a anafilaxia relacionada com os NMBA.

Fundamentos para a manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado

O Comité reviu os dados disponíveis relacionados com a segurança e eficácia da folcodina, mais especificamente os dados que fundamentam a existência de uma ligação entre a utilização da folcodina e o desenvolvimento de anafilaxia relacionada com os NMBA.

O Comité considerou que as evidências de uma associação entre a utilização da folcodina e o desenvolvimento de anafilaxia relacionada com os NMBA são circunstanciais, não totalmente consistentes e, por conseguinte, não sustentam a conclusão de que existe um risco significativo de sensibilização cruzada aos NMBA e subsequente desenvolvimento de anafilaxia durante uma cirurgia.

O Comité considerou também que os dados obtidos em ensaios clínicos e a utilização extensa pós-introdução no mercado demonstraram a eficácia da folcodina no tratamento da tosse não produtiva.

Por conseguinte, o Comité concluiu que, com base nas informações atualmente disponíveis, a relação benefício-risco dos medicamentos contendo folcodina no tratamento da tosse não produtiva é positiva em condições normais de utilização.

O Comité recomendou a manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos referidos no Anexo I.

As condições que afetam as Autorizações de Introdução no Mercado são apresentadas no Anexo III.