

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Folcodina este un alcaloid de tip morfinanic care este un derivat al morfinei ce conține un grup de 2-morfolinoetil în poziția a 3-a. Este un opiaceu cu acțiune directă asupra bulbului rahidian, centrul tusei la nivelul sistemului nervos central (SNC), utilizat pentru tratamentul tusei și al simptomelor răcelii la copii și adulți.

Folcodina se utilizează ca antitusiv din anii 1950. În Uniunea Europeană (UE), medicamentele care conțin folcodină sunt aprobate în prezent în șapte state membre ale UE: Belgia, Croația, Franța, Irlanda, Lituania, Luxemburg și Slovenia. Medicamentele care conțin folcodină sunt disponibile și în Irlanda de Nord. Medicamentele care conțin folcodină sunt comercializate în statele membre ale UE pentru tratamentul simptomatic al tusei acute uscate, neproductive la adulți și la copii. Limita de vârstă pentru utilizarea la copii variază între medicamentele autorizate, 30 de luni fiind cea mai mică limită de vârstă autorizată. Medicamentele care conțin folcodină sunt disponibile atât pe bază de prescripție medicală, cât și fără prescripție medicală. Produsele disponibile fără prescripție medicală au o durată de utilizare limitată, de până la câteva zile, după care trebuie să se solicite sfatul medicului, ceea ce este în conformitate cu ghidul general pentru medicamentele care se eliberează fără prescripție medicală (OTC). Estimarea aproximativă a expunerii cumulative pentru toate medicamentele din toate țările UE luate împreună este de aproximativ 1 025 437 089 pacienți-ani. Cea mai mare expunere s-a înregistrat în Franța, unde expunerea cumulativă este de aproximativ 1 022 141 456 de pacienți-ani.

În 2011, ANSM a înaintat o sesizare în temeiul articolului 31 cu privire la un risc potențial de sensibilizare IgE la blocantele neuromusculare (NMBA-uri), cum ar fi atracurium, cisatracurium, mivacurium, pancuronium, rocuronium, suxametonium și vecuronium, în asociere cu utilizarea folcodinei. Sesizarea a fost efectuată în urma publicării de date din literatura de specialitate care sugerează o legătură între consumul de folcodină și sensibilizarea încrucișată la NMBA-uri care a dus la reacții anafilactice în timpul anesteziei. Datele publicate s-au referit în principal la Norvegia și Suedia, unde folcodina nu mai era comercializată. În Franța, datele din raportările spontane au sugerat o creștere cu 25 % a numărului de șocuri anafilactice la NMBA-uri în perioada 2008/2009, comparativ cu perioada 2003/2004. Această creștere a coincis cu o creștere de 9 % a consumului de medicamente care conțin folcodină în Franța între cele două perioade. În consecință, ANSM a modificat statutul de prescriere al medicamentelor care conțin folcodină la medicamente care se eliberează doar pe bază de prescripție medicală și a înaintat o sesizare în temeiul articolului 31.

După o analiză aprofundată a datelor disponibile în cursul procedurii de sesizare din 2011, Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) a stabilit că dovezile unei legături între utilizarea folcodinei și anafilaxia la NMBA-uri au fost conjuncturale, nu au fost pe deplin consecvente și nu au susținut o concluzie conform căreia există un risc semnificativ de sensibilizare încrucișată la NMBA-uri și de dezvoltare ulterioară a anafilaxiei în timpul intervențiilor chirurgicale. Cu toate acestea, CHMP a concluzionat, de asemenea, că sunt necesare investigații suplimentare privind posibilitatea unei legături între utilizarea folcodinei și anafilaxia la NMBA-uri. În urma acestei sesizări s-a impus efectuarea unui studiu de siguranță post-autorizare (PASS).

Între timp, în 2021, o echipă australiană (Sadleir et al. 2021) a publicat rezultatele unui studiu monocentric realizat în vestul Australiei, care a comparat un grup de pacienți cu anafilaxie la NMBA-uri (și anume rocuronium și vecuronium) cu un grup de pacienți care au prezentat anafilaxie la cefazolină. Rezultatele au evidențiat rolul obezității ca factor de risc pentru anafilaxia la NMBA-uri și au demonstrat că consumul de folcodină a fost asociat cu un risc foarte semnificativ de anafilaxie la relaxantele musculare NMBA. Acest studiu a fost evaluat în timpul procedurii de evaluare unică a raportului periodic actualizat privind siguranța (PSUSA) pentru folcodină, finalizată în 2022 (PSUSA/00002396/202105). Ca rezultat, în pofida diferitelor practici de anestezie și, prin urmare, a faptului că rezultatele studiului australian nu pot fi extrapolate în totalitate la UE, PRAC a considerat că

nu poate fi exclusă o relație de cauzalitate între folcodină și reactivitatea încrucișată la NMBA-uri și a recomandat ca, în timp ce se așteaptă rezultatele studiului ALPHO, să se actualizeze informațiile referitoare la produs pentru toate medicamentele care conțin folcodină (inclusiv combinațiile cu doză fixă) și să se avertizeze pacienții și profesioniștii din domeniul sănătății că s-a raportat o reactivitate încrucișată între folcodină și NMBA-uri care a dus la reacții alergice grave (anafilaxie).

Rezultatele preliminare ale studiului ALPHO, studiul de siguranță post-autorizare (PASS) impus, care evaluează riscul de anafilaxie la NMBA-uri după utilizarea folcodinei, efectuat ca o condiție pentru acordarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin folcodină în urma sesizării anterioare din 2011, au fost primite de Agenția pentru Medicamente din Franța (ANSM) la 30 iunie 2022. Rezultatele studiului au demonstrat o legătură semnificativă din punct de vedere statistic între expunerea la folcodină și riscul de reacție anafilactică perianestezică la NMBA-uri.

Pe baza acestor date noi, care sunt în concordanță cu studiul australian realizat de Sadleir et al., ANSM a considerat că s-a confirmat ipoteza potrivit căreia consumul de folcodină ar putea fi asociat cu un risc de reacție anafilactică perianestezică imprevizibilă la NMBA-uri. Chiar dacă studiul australian a demonstrat că consumul de folcodină ar putea fi un factor de risc al anafilaxiei la NMBA-uri, rezultatele acestui studiu monocentric nu ar putea fi complet extrapolate la UE din cauza diferitelor practici de anestezie. Studiul ALPHO a fost impus după sesizarea din 2011 ca o condiție pentru acordarea autorizației de punere pe piață în UE și a furnizat rezultate mai solide conform metodologiei (un studiu multicentric realizat în UE pe un număr semnificativ de pacienți).

În lumina noilor date obținute în urma studiului de siguranță post-autorizare, ținând cont de gravitatea riscului și de caracterul imprevizibil al acestuia, precum și de faptul că medicamentele care conțin folcodină sunt utilizate pentru tratarea simptomelor funcționale care nu pun viața în pericol (tuse neproductivă), ANSM a fost de părere că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin folcodină nu mai este favorabil și a luat în considerare suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru aceste medicamente în Franța.

La 19 august 2022, Agenția pentru Medicamente din Franța (ANSM) a declanșat o procedură de urgență la nivelul Uniunii în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE și a solicitat PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin folcodină și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizația (autorizațiile) de punere pe piață pentru aceste medicamente trebuie să fie menținută (menținute), modificată (modificate), suspendată (suspendate) sau revocată (revocate).

La 1 decembrie 2022, PRAC a adoptat o recomandare care ulterior a fost analizată de CMDh, în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Totalitatea datelor disponibile sugerează că se consideră a fi stabilită eficacitatea medicamentelor care conțin folcodină în tratamentul simptomatic al tusei neproductive, ținând cont de autorizațiile de punere pe piață pentru aceste medicamente, precum și de concluziile privind eficacitatea din sesizarea anterioară a CHMP în 2011. De la sesizarea menționată anterior, nu au mai fost puse la dispoziție noi date privind eficacitatea. În ceea ce privește profilul general de siguranță al folcodinei, majoritatea reacțiilor adverse la medicament intră în categoria tulburărilor gastrointestinale și psihiatrice, la fel ca în cazul altor opioide. Cu toate acestea, de-a lungul anilor, rapoartele de caz și rezultatele studiilor au ridicat motive de îngrijorare cu privire la faptul că pacienții tratați cu folcodină pot fi expuși riscului de reacții alergice și chiar de reacții anafilactice la alte substanțe, în special alergeni cu un ion de amoniu cuaternar, de exemplu NMBA-uri.

În ceea ce privește acest risc, în 2011, CHMP a efectuat o evaluare și a considerat că dovezile privind existența unei legături între folcodină și anafilaxia la NMBA-uri au fost conjuncturale și nu au fost pe

deplin consecvente. Cu toate acestea, CHMP a concluzionat că sunt necesare investigații suplimentare privind posibilitatea unei legături între utilizarea folcodinei și anafilaxia la NMBA-uri. În urma sesizării s-a impus efectuarea unui studiu de siguranță post-autorizare (PASS). Rezultatele unui astfel de studiu, numit ALPHO, au devenit disponibile în 2022 și au fost evaluate în detaliu în prezenta evaluare a siguranței. Rezultatele studiului ALPHO au indicat o legătură semnificativă din punct de vedere statistic între utilizarea folcodinei în cele 12 luni care au precedat anestezia și riscul de reacție anafilactică perianestezică la NMBA-uri [rată de risc ajustată=4,2, interval de încredere 95 % (2,5; 6,9)]. În pofida unor limitări identificate ale studiului, datele din acest studiu indică o legătură între riscul de anafilaxie la NMBA-uri și utilizarea anterioară a folcodinei care nu poate fi infirmată de alte efecte sau erori sistematice. În plus, constatările studiului ALPHO completează dovezile cumulate din rapoartele din literatura de specialitate și din studiile epidemiologice anterioare potrivit cărora folcodina este un factor de risc important pentru anafilaxia la NMBA-uri. Prin urmare, PRAC este de părere că, pe baza tuturor dovezilor, se consideră că este suficient stabilită o relație cauzală între utilizarea folcodinei și anafilaxia la NMBA-uri.

De asemenea, trebuie evidențiat faptul că, în pofida numărului mic de cazuri documentate de anafilaxie în special în raport cu folcodina, anafilaxia perioperatorie (inclusiv anafilaxia la NMBA-uri) este o afecțiune medicală gravă și care pune viața în pericol, care este rară (1/10 000 de proceduri de anestezie), dar cu mortalitate relativ mare (4-6 %). Prin urmare, trebuie luate toate măsurile disponibile pentru a reduce incidența acesteia. După cum s-a discutat la punctul 2.2.4, s-a observat că o gamă mai largă de agenți poate induce o sensibilizare încrucișată la NMBA-uri și poate cauza anafilaxie la NMBA-uri. În studiul ALPHO, expunerea la astfel de agenți a reprezentat un risc de confuzie. Cu toate acestea, este posibil ca expunerea la acești agenți, cum ar fi expunerea profesională la ionii de amoniu cuaternar, să nu poată fi nici identificată, nici prevenită în totalitate și nici redusă la minimum. Pe baza dovezilor analizate, folcodina este identificată ca fiind un factor de risc pentru anafilaxia la NMBA-uri, indiferent de alți factori de risc. Este important de remarcat faptul că studiile epidemiologice arată că numărul de cazuri de anafilaxie perioperatorie a scăzut în mod semnificativ după eliminarea de pe piață a medicamentelor care conțin folcodină. Acest lucru este susținut de un studiu realizat în Norvegia, unde, la șase ani de la retragerea medicamentelor care conțin folcodină de pe piața norvegiană, sensibilizarea mediată de IgE a devenit semnificativ mai rară și toleranța clinică la NMBA-uri a populației a crescut (De Pater, 2017). Aceste rezultate indică impactul posibil al acțiunii asupra utilizării folcodinei.

În contextul procedurii și având în vedere dovezile analizate și menționate mai sus, PRAC a discutat despre eventualele măsuri care ar reduce riscul de anafilaxie la NMBA-uri la un nivel acceptabil, cum ar fi restricționarea indicației, actualizări ale informațiilor referitoare la produs, trecerea la statutul de medicament eliberat numai pe bază de prescripție medicală, cardul de avertizare al pacientului și diseminarea de comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC). În general, PRAC a considerat că măsurile de reducere la minimum a riscurilor nu sunt măsuri adecvate și eficiente pentru a reduce la un nivel acceptabil riscul de anafilaxie la NMBA-uri în cazul pacienților tratați anterior cu folcodină. În linii mari, măsurile de reducere la minimum a riscurilor discutate ar crește gradul de conștientizare al profesioniștilor din domeniul sănătății și al pacienților cu privire la riscul existent (de exemplu, modificări ale rezumatului caracteristicilor produsului, DHPC, cardul de avertizare al pacientului) sau ar reduce numărul pacienților care utilizează folcodină (de exemplu, restricționarea indicației sau modificarea statutului juridic). Totuși, aceste măsuri nu ar reduce la minimum riscul de anafilaxie la NMBA-uri la pacienții expuși la folcodină. În plus, decizia de a utiliza un NMBA în timpul anesteziei se bazează pe necesitatea clinică și nu poate fi evitată pentru nicio subpopulație, indiferent de istoricul utilizării de folcodină. Prin urmare, pacienții expuși la folcodină ar continua să fie expuși riscului de anafilaxie la NMBA-uri, care este considerată gravă, imprevizibilă și care pune viața în pericol. De asemenea, PRAC nu a putut identifica măsuri care să permită profesioniștilor din domeniul sănătății să identifice pacienții tratați cu folcodină care vor dezvolta sensibilizare încrucișată și reacții la

NMBA-uri. În plus, PRAC nu a putut identifica nicio condiție care, dacă ar fi îndeplinită, ar demonstra un raport beneficiu-risc pozitiv pentru aceste medicamente la o populație de pacienți definită. În cele din urmă, PRAC a remarcat că în statele membre ale UE sunt disponibile alte alternative terapeutice pentru tratamentul tusei uscate neproductive, cum ar fi codeina, etilmorfina, dextrometorfanul, butamiratul și altele.

Prin urmare, PRAC a concluzionat că riscul de reacție anafilactică perianestezică la NMBA-uri depășește beneficiile medicamentelor care conțin folcodină în tratamentul tusei neproductive, o indicație simptomatică considerată acută și non-gravă.

În consecință, PRAC a recomandat revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin folcodină.

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât,

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin folcodină.
- PRAC a evaluat toate datele disponibile pentru medicamentele care conțin folcodină în legătură cu riscul de reacție anafilactică perianestezică la NMBA-uri, în scris și într-o explicație verbală. Printre acestea s-au numărat rezultatele studiilor observaționale (inclusiv studiul ALPHO), datele din literatura de specialitate, rapoartele de caz ulterioare introducerii pe piață, precum și răspunsurile prezentate de titularii autorizațiilor de punere pe piață și observațiile prezentate de părțile interesate.
- PRAC a considerat că datele evaluate confirmă existența unei legături între utilizarea folcodinei și riscul de reacție anafilactică perianestezică la NMBA-uri, o situație imprevizibilă și care poate pune viața în pericol.
- Nu au putut fi identificate caracteristici specifice ale reacției anafilactice perianestezice la NMBA-uri la pacienții care au fost tratați cu folcodină și, prin urmare, toți acești pacienți sunt considerați ca fiind expuși riscului. În plus, PRAC nu a putut identifica măsuri de reducere la minimum a riscurilor care ar fi eficace în reducerea riscului de reacții anafilactice perianestezice la NMBA-uri în cazul pacienților care au fost tratați cu medicamente care conțin folcodină.
- Prin urmare, PRAC a concluzionat că riscul de reacție anafilactică perianestezică la NMBA-uri depășește beneficiul folcodinei în tratamentul tusei neproductive, o indicație simptomatică considerată acută și non-gravă.
- În plus, PRAC nu a putut identifica condiții care, dacă ar fi îndeplinite, ar demonstra un raport beneficiu-risc pozitiv pentru medicamentele care conțin folcodină la o populație de pacienți definită.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin folcodină nu mai este favorabil și trebuie să fie revocat.

Poziția CMDh

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Concluzie generală

În consecință, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin folcodină nu este favorabil.

Prin urmare, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, CMDh recomandă revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin folcodină.