

BILAG II

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR AFSLAG PÅ FORNYELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Ethirfin og relaterede navne (se bilag I)

1. Indledning

Ethypharm indsendte via den gensidige anerkendelsesprocedure en ansøgning om fornyelse af Ethirfin og relaterede navne, 20 mg, 60 mg, 120 mg og 200 mg.

Ansøgningen blev indsendt til referencemedlemsstaten Danmark og til de berørte medlemsstater Tyskland, Irland, Italien og Det Forenede Kongerige.

Under vurderingen rejste Tyskland og Det Forenede Kongerige vigtige spørgsmål, og sagen blev derfor henvist til CMD(h) i henhold til artikel 29, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer.

Efter afslutningen af proceduren i CMD(h), og eftersom der ikke blev opnået enighed, blev proceduren henvist til CHMP.

Den 30. oktober 2009 indgav Danmark meddelelse om officiel indbringelse til voldgift, jf. artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer, til CHMP. Tyskland og Det Forenede Kongerige gav udtryk for betænkeligheder ved, at lægemidlet kan udgøre en alvorlig risiko for menneskers sundhed, da dette lægemiddel med modificeret udløsning har en opløsningsprofil, som indebærer, at op til 80 % af det aktive stof kan frigives inden for 30 minutter ved eksponering for 20 % alkohol.

CHMP behandlede spørgsmålet og vedtog en udtalelse i juli 2010, der anbefalede fornyelse af markedsføringstilladelsen med forbehold af betingelser, der vurderes at være afgørende for sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet. På opfordring af Europa-Kommissionen overvejede CHMP i september 2010 i lyset af benefit/risk-forholdet og kravene i artikel 24, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer, yderligere den tidligere anbefaling for lægemidlet.

2. Kvalitetsaspekter

Lægemidler med modificeret udløsning er komplekse doseringsformer, der er udviklet til at frigive lægemidler på en kontrolleret måde for at opnå den ønskede effekt og de ønskede sikkerhedsprofiler. Hvis systemet til modificeret udløsning påvirkes af en ekstern faktor eller et eksternt stof (som for eksempel alkohol), er det imidlertid muligt, at en stor mængde af det aktive stof frigives inden for kort tid, så det svarer til en doseringsform med umiddelbar udløsning. Denne effekt kaldes "dosisdumping".

Depotegenskaberne for dette lægemiddel sikres af filmovertrukket, der består af polymethacrylatderivat, som er blødgjort af triethylcitrat (TEC) tilsat talkum og hydrofob kolloid silikum.

Polymethacrylat er en polymer, der danner en ubrudt film ved behandling. Filmen virker som en membran, der tillader diffusion af det aktive stof afhængigt af dens permeabilitet. Polymethacrylatproduktet er kombinerbart med vand og etanol.

Triethylcitrat virker som en blødgører. Triethylcitrat er vandopløseligt og kombinerbart med ethanol.

Der er kun udfærdiget opløsningsprofiler for kapslen med en styrke på 200 mg. Denne styrke vurderes at være repræsentativ for de øvrige styrker (20, 60 og 120 mg), da alle styrker er dosisproportionale og fremstillet med de samme mikrogranulater. Den anvendte metode til opløsningstest var rutinetesten, dvs. paddle-apparat ved 100 o/m med 1000 ml medium. Opløsningsmediet var vand tilsat 5, 10 og 20 % ethanol i overensstemmelse med dokumentet med spørgsmål og svar "Need for in vitro Dissolution

Studies with Alcohol for Modified Release Oral Products Including Opioid Drug Products" fra EMA 's arbejdsgruppe vedrørende kvalitet (QWP). Opløsningen blev vurderet over en periode på otte timer. Det blev påvist, at opløsningshastigheden stiger med øget koncentration af ethanol i opløsningsmediet. Resultater uden for specifikationen blev opnået efter 0,25 timer i 20 % alkohol, efter 0,5 time i 10 % alkohol og efter 2 timer i 5 % alkohol.

Resultaterne af opløsningstestene viser, at formuleringen ligger inden for Den Europæiske Farmakopés grænse for lægemidler med konventionel udløsning (NLT 75 % opløst aktivt stof inden for 45 minutter) og derfor ændres betydeligt, hvilket medfører en ukontrolleret hurtig frigivelse af størstedelen af det aktive stof.

3. Kliniske aspekter

Der er ikke foretaget in vivo-undersøgelser af virkningen af alkohol på absorptionen af lægemidlet.

Der er ikke rapporteret utilsigtede hændelser for Ethirfin og relaterede navne, der er mistænkt for at være relateret til samtidig indtagelse af alkohol.

Det bemærkes, at der for lægemidlet allerede er angivet en specifik kontraindikation for samtidig indtagelse af alkohol. Indtagelse af alkohol er dog almindelig blandt patienter med kroniske smerter, idet det reducerer smerteopfattelsen. I faglitteraturen henvises der til indtagelse af alkohol som en hjælpemekanisme til at håndtere den stress, der er forbundet med smerte.

Dette kan yderligere forværres af den kendsgerning, at mange patienter med kroniske smerter også lider af depression. Samtidig tilstedeværelse af depression og smerter har en langt større indvirkning end hver af disse lidelser alene, og hos patienter med smerter er depression forbundet med flere smertesteder, større smerteintensitet, længerevarende smerter og større sandsynlighed for ringe respons på behandling (Bair, J et al., Psychosom Med. 2008 oktober; 70(8): 890-897).

Sammenhængen mellem smerter og druk blev evalueret af Brennan et al. i en kohorte med 401 ældre patienter med forskellig drikkeadfærd (Brennan, Addiction. 2005; 100(6): 777-86). Der indgik både alkoholikere og ikke-alkoholikere. Både alkoholikere og ikke-alkoholikere rapporterede, at de brugte alkohol til at håndtere smerte, i sidstnævnte gruppe dog i mindre grad (se figur 1). Smerte ved baseline var en væsentlig prædiktiv faktor for alkoholforbrug i den treårige opfølgingsperiode.

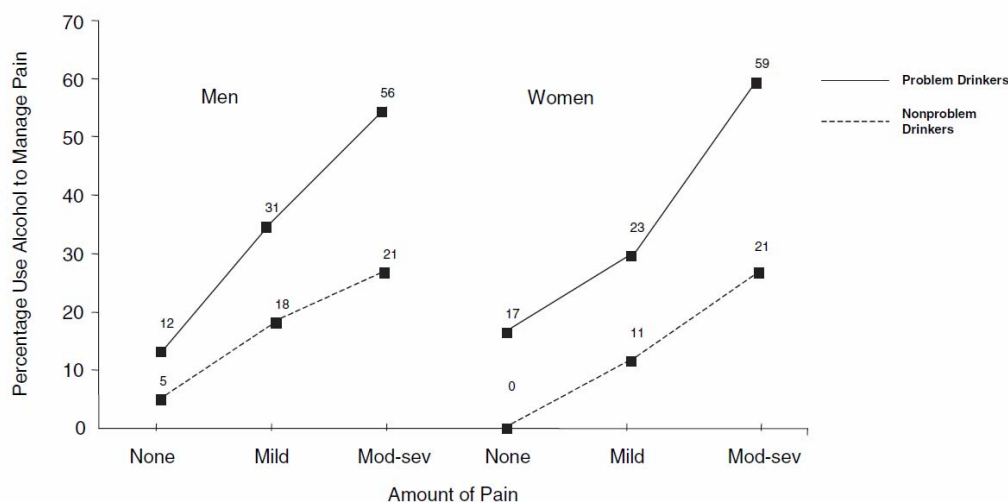


Figure 1 Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers

Kilde; Brennan et al., Addiction 2005; 100 : 777-86

EN text	DA translation
Percentage Use Alcohol to Manage Pain	Procentvis indtagelse af alkohol for at håndtere smerte
Men	Mænd
Women	Kvinder
Problem Drinkers	Alkoholikere
Non-problem Drinkers	Ikkealkoholikere
None	Ingen
Mild	Milde
Mod-Sev	Mod-svære
Mild	Milde
Mod-Sev	Mod-svære
Amount of Pain	Smerte
Figure 1: Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers	Figur 1: Indtagelse af alkohol for at håndtere smerte blandt alkoholikere og ikkealkoholikere

Selv om det kan fremføres, at patienter måske i mindre grad bruger alkohol som selvmedicinering, hvis de modtager tilstrækkelig behandling med analgetika som opioider, afslører resultaterne af en nyligt offentliggjort dansk sundhedsundersøgelse (Ekholm et al. Eur J Pain 2009; 13: 606-12) et andet adfærdsmønster. Deltagerne i denne undersøgelse blev bedt om at oplyse, hvor mange alkoholgenstande de havde indtaget i løbet af den seneste uge, og hvor hyppigt de havde været på druk i løbet af den seneste måned (5.292 respondenter). Cirka 20 % af respondenterne indberettede kroniske smerter (>6 måneder). Sammenhængen mellem kroniske smerter og alkoholforbrug opsummeres i tabellen nedenfor.

Tabel 2

Resultater af logistiske regressionsanalyser med flere variabler, der påviser sammenhængen mellem kronisk smerte og indtagelse af alkohol

	%	ORa	95 % CI	n
Højt alkoholforbrug				
I alt	14,2			5159
Kronisk smerte og brug af opioider	10,8	0,71	0,39-1,31	119
Kronisk smerte og ingen brug af opioider	13,5	0,91	0,74-1,13	943
Ingen kronisk smerte	14,4	1		4097
Stort alkoholforbrug mindst én gang om måneden				
I alt	48,8			5186
Kronisk smerte og brug af opioider	22,3	0,36	0,22-0,57	120
Kronisk smerte og ingen brug af opioider	42,5	0,87	0,74-1,02	953
Ingen kronisk smerte	50,9	1		4113
Alkoholindtagelse mindre end én gang om måneden				
I alt	17,1			5178

Kronisk smerte og brug af opioider	33,1	2,41	1,58-3,67	120
Kronisk smerte og ingen brug af opioider	21,9	1,44	1,19-1,73	951
Ingen kronisk smerte	15,6	1		4107

a Justeret for køn, alder og kombineret skole- og erhvervsuddannelse.

b Ugentlig indtagelse: mænd > 21 genstande; kvinder > 14 genstande.

c Fem eller flere genstande ved samme lejlighed.

Patienter, der behandles med opioider, har tendens til at drikke mindre alkohol end patienter, som slet ikke bruger opioider. En væsentlig procentdel af patienterne med kroniske smerter, og som bruger opioider, indberetter imidlertid stadig et højt alkoholforbrug (10,8 %) og druk mindst én gang om måneden (22,3 %), på trods af de eksisterende advarsler.

4. Benefit/risk-vurdering

Efter at have analyseret de oplysninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde indsendt, konkluderede CVMP følgende:

- Der kan forekomme en farmakodynamisk interaktion mellem opioide lægemidler og alkohol uanset formulering.
- Opløsningsprofilen for Ethirfin påvirkes endvidere betydeligt under tilstedeværelsen af alkohol, hvilket medfører en ukontrolleret hurtig frigivelse af størstedelen af det aktive stof, og lægemidlet udviser således en signifikant interaktion med alkohol med potentielt signifikante kliniske effekter (såsom respirationsdepression eller død).
- Faglitteraturen viser, at en væsentlig procentdel af den patientpopulation, der bruger disse lægemidler, ikke afholder sig fra at indtage alkohol på trods af de eksisterende advarsler og kontraindikationer, og at de eksisterende risikominimeringsforanstaltninger derfor ikke i tilstrækkelig grad afhjælper denne betænkelighed.
- Udvalget mener endvidere, at yderligere risikominimeringsforanstaltninger ikke i tilstrækkelig grad ville afhjælpe denne betænkelighed.
- Udvalget var derfor af den opfattelse, at patienter, som eksponeres for ovennævnte lægemidler og samtidig indtager alkohol, har en væsentlig større risiko for at udvikle alvorlige bivirkninger, såsom respirationsdepression eller død, og konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet ikke er positivt under normale anvendelsesbetingelser.

CHMP anbefalede derfor afslag på ansøgningen om fornyelse af markedsføringstilladelsen i henhold til artikel 24, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer.

Begrundelser for afslag på fornyelse af markedsføringstilladelsen

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget fulgte proceduren i artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer for Ethirfin og relaterede navne,
- Udvalget behandlede alle de tilgængelige data fra indehaveren af markedsføringstilladelsen,
- Udvalget bemærkede, at der kan forekomme en farmakodynamisk interaktion mellem opioide lægemidler og alkohol uanset formulering,
- Udvalget var af den opfattelse, at opløsningsprofilen for Ethirfin og relaterede navne i betydelig grad påvirkes af alkohol, hvilket medfører en ukontrolleret hurtig frigivelse af størstedelen af det aktive stof, og lægemidlet udviser således en signifikant interaktion med alkohol med potentielt signifikante kliniske effekter (såsom respirationsdepression eller død),
- Udvalget vurderede på baggrund af faglitteraturen, at en væsentlig procentdel af den patientpopulation, der bruger disse lægemidler, ikke afholder sig fra at indtage alkohol på trods af de eksisterende advarsler og kontraindikationer, og at de eksisterende risikominimeringsforanstaltninger derfor ikke i tilstrækkelig grad afhjælper denne betænkelighed,
- Udvalget mener endvidere, at yderligere risikominimeringsforanstaltninger ikke i tilstrækkelig grad ville afhjælpe denne betænkelighed,
- Udvalget var derfor af den opfattelse, at patienter, som eksponeres for ovennævnte lægemidler og samtidig indtager alkohol, har en væsentlig større risiko for at udvikle alvorlige bivirkninger, såsom respirationsdepression eller død, og konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet ikke er gunstigt under normale anvendelsesbetingelser,

anbefalede CHMP derfor afslag på ansøgningen om fornyelse af markedsføringstilladelsen i henhold til artikel 24, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer.