

## **ANHANG II**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Nichtverlängerung der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

### **Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Ethirfin und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)**

#### 1. Einleitung

Das Unternehmen Ethypharm hat im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung eine Verlängerung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Ethirfin und zugehörigen Bezeichnungen 20 mg, 60 mg, 120 mg und 200 mg beantragt.

Der Antrag wurde bei dem Referenzmitgliedstaat Dänemark sowie bei den betroffenen Mitgliedstaaten Deutschland, Irland, Italien und Vereinigtes Königreich eingereicht.

Im Verlauf der Beurteilung wurden von Deutschland und dem Vereinigten Königreich größere Sicherheitsbedenken angemeldet. Daher wurde das Verfahren gemäß Artikel 29 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMD(h)) verwiesen.

Am Ende des CMD(h)-Verfahrens, und da keine Übereinkunft erzielt werden konnte, wurde das Verfahren an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) verwiesen.

Die Befassung des CHMP mit der Angelegenheit bezüglich eines Schiedsverfahrens wurde von Dänemark gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung am 30. Oktober 2009 gemeldet. Deutschland und das Vereinigte Königreich äußerten Bedenken in Bezug auf potenzielle schwerwiegende Risiken für die öffentliche Gesundheit aufgrund des Lösungsprofils des Arzneimittels mit veränderter Wirkstofffreisetzung, das bei Exposition gegenüber 20 % Alkohol zur Freisetzung von bis zu 80 % des Wirkstoffs innerhalb von 30 Minuten führt.

Der CHMP befasste sich mit der Angelegenheit und nahm im Juli 2010 ein Gutachten an und empfahl eine Verlängerung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter Bedingungen, die für die unbedenkliche und wirksame Anwendung des Arzneimittels als unverzichtbar erachtet wurden. Auf Ersuchen der Europäischen Kommission hin befasste sich der CHMP im September 2010 vor dem Hintergrund des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und der Anforderungen laut Artikel 24 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung noch einmal mit der zuvor für das Arzneimittel angenommenen Empfehlung.

#### 2. Qualitätsaspekte

Bei Arzneimitteln mit veränderter Wirkstofffreisetzung handelt es sich um komplexe Darreichungsformen, die Wirkstoffe auf kontrollierte Art und Weise freisetzen sollen, um das gewünschte Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil zu erreichen. Wird das System der veränderten Wirkstofffreisetzung jedoch durch einen externen Faktor oder Stoff (wie etwa Alkohol) beeinflusst, besteht die Möglichkeit, dass eine große Menge des Wirkstoffs in kurzer Zeit freigesetzt wird, so dass dies einer Darreichungsform mit sofortiger Wirkstofffreisetzung ähnelt. Dieser Effekt wird als „dose dumping“ bezeichnet.

Die Retardeigenschaften des Arzneimittels werden durch die Filmbeschichtung gewährleistet, die aus dem durch Triethylcitrat (TEC) plastifizierten Polymethacrylatderivat besteht, dem Talkum und hochdisperses Siliziumdioxid zugefügt werden.

Bei dem Polymethacrylat handelt es sich um ein Polymer, das bei der Verarbeitung einen kontinuierlichen Film bildet. Dieser Film fungiert als Membrane und ermöglicht die Diffusion des Wirkstoffs je nach ihrer Durchlässigkeit. Die Polymethacrylatzubereitung ist in Wasser und in Ethanol mischbar.

Das Triethylcitrat fungiert als Weichmacher. Triethylcitrat ist wasserlöslich und in Ethanol mischbar.

Auflösungsprofile wurden lediglich mit den Kapseln der Stärke 200 mg durchgeführt. Diese Stärke gilt als repräsentativ für die anderen Stärken (20 mg, 60 mg und 120 mg), da alle Stärken dosisproportional sind und mit demselben Mikrogranulat hergestellt werden. Als Auflösungsstestverfahren wurde der Routinetest angewendet, d. h. mittels Paddelrührer bei 100 rpm mit 1 000 ml Medium. Das Lösungsmittel war Wasser, gemäß dem EMA-QWP-Q&A-Dokument „*Need for in vitro Dissolution Studies with Alcohol for Modified Release Oral Products Including Opioid Drug Products*“ (Notwendigkeit von In-vitro-Auflösungsstudien mit Alkohol bei Arzneimitteln mit veränderter Wirkstofffreisetzung zum Einnehmen, einschließlich opioidhaltiger Arzneimittel), belastet mit 5 %, 10 % und 20 % Ethanol. Die Auflösung wurde über einen Zeitraum von acht Stunden beurteilt. Es zeigte sich, dass die Auflösungsrate mit zunehmender Ethanolkonzentration im Lösungsmittel ansteigt. Ergebnisse außerhalb der Spezifikationen wurden nach 0,25 Stunden in 20 % Alkohol, nach 0,5 Stunden in 10 % Alkohol sowie nach zwei Stunden in 5 % Alkohol ermittelt.

Die Ergebnisse der Auflösungstests belegen, dass die Formulierung innerhalb des zulässigen Bereichs des Europäischen Arzneibuchs für Arzneimittel mit herkömmlicher Freisetzung (NLT 75 % aufgelöster Wirkstoff innerhalb von 45 Minuten) liegt und daher einer starken Veränderung unterworfen ist, die zu einer unkontrollierten raschen Freisetzung eines Großteils des Wirkstoffs führt.

### 3. *Klinische Aspekte*

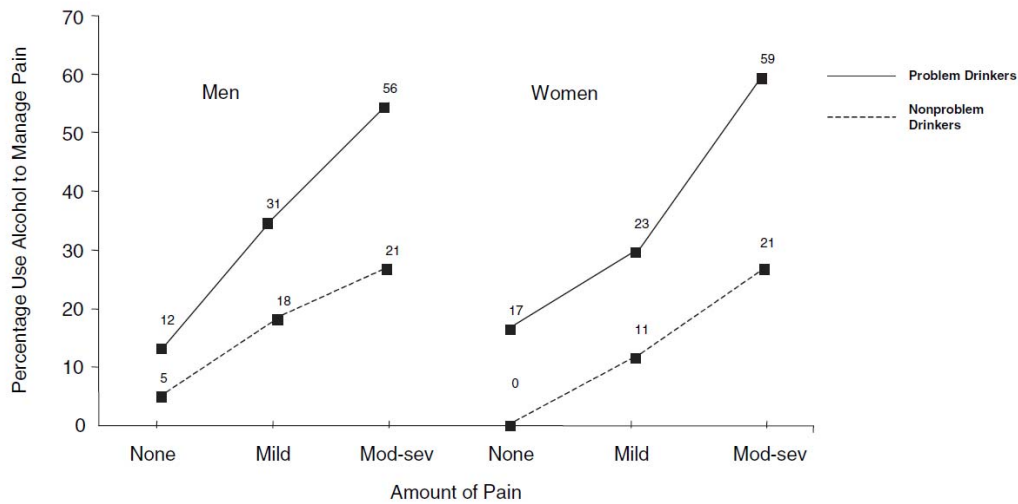
Es wurden keine *In-vivo*-Studien durchgeführt, um die Wirkung von Alkohol auf die Aufnahme des Arzneimittels zu untersuchen.

Es liegen keine Berichte über unerwünschte Ereignisse für Ethirfin und zugehörige Bezeichnungen vor, bei denen der Verdacht besteht, dass sie mit der gleichzeitigen Anwendung von Alkohol in Zusammenhang stehen.

Es wird zur Kenntnis genommen, dass für das Arzneimittel bereits eine spezifische Gegenanzeige für die gleichzeitige Aufnahme von Alkohol besteht. Allerdings ist Alkoholkonsum bei Patienten mit chronischen Schmerzen weit verbreitet, da er das Schmerzempfinden verringert. In der wissenschaftlichen Literatur gilt Alkoholkonsum als Bewältigungsstrategie für den Umgang mit der schmerzbedingten Belastung.

Erschwerend kommt weiter hinzu, dass zahlreiche Patienten mit chronischen Schmerzen auch an Depressionen leiden. Gleichzeitig bestehende Depressionen und Schmerzen wirken sich sehr viel stärker aus als jede der Erkrankungen für sich genommen, und bei Schmerzpatienten gehen Depressionen mit mehr Schmerzarten, höherer Schmerzintensität, längerer Schmerzdauer und einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Ansprechen auf die Behandlung einher (Bair, J. *et al.*, *Psychosom Med.* Oktober 2008; 70(8): 890-897).

Der Zusammenhang zwischen Schmerzen und Alkoholkonsum wurde von Brennan *et al.* an einer Kohorte von 401 älteren Personen mit unterschiedlichem Trinkverhalten untersucht (Brennan, *Addiction.* 2005; 100(6): 777-86). Sowohl Problemtrinker als auch Nicht-Problemtrinker nahmen an der Studie teil. Problemtrinker wie auch Nicht-Problemtrinker berichteten, Alkohol zur Bewältigung von Schmerzen zu konsumieren, obwohl dies für die letztgenannte Gruppe in geringerem Ausmaß galt (siehe Abbildung 1). Die Schmerzintensität zur Baseline war ein signifikanter Prädiktor für Alkoholkonsum innerhalb der dreijährigen Follow-up-Phase.



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

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

### Abbildung I Alkoholkonsum zur Schmerzbewältigung bei Problem- und Nicht-Problemtrinkern

[y-Achse] Personen, die Alkohol zur Schmerzbewältigung konsumieren, in Prozent

[x-Achse] Keine / Leicht / Mäßig bis stark / Keine / Leicht / Mäßig bis stark

Schmerzintensität

Männer / Frauen

Problemtrinker

Nicht-Problemtrinker

Auch wenn sich anführen ließe, dass Patienten u. U. weniger Alkohol als Selbstmedikationsstrategie konsumieren, wenn sie eine ausreichende Behandlung mit Analgetika wie Opioiden erhalten, zeigen die Resultate einer kürzlich veröffentlichten Gesundheitserhebung in Dänemark (Ekholm et al. *Eur J Pain* 2009; 13: 606-12) ein anderes Verhaltensmuster. Bei dieser Untersuchung wurden die Probanden befragt, wie häufig sie in der vorangegangenen Woche Alkohol konsumiert haben und wie häufig es bei ihnen im vorangegangenen Monat zu Alkoholexzessen („Komasaufen“) gekommen ist (5292 Befragte). Etwa 20 % der Befragten klagten über chronische Schmerzen (>6 Monate). Der Zusammenhang zwischen chronischen Schmerzen und Alkoholkonsum ist in der Tabelle unten zusammengefasst.

**Table 2**

Results from multivariate logistic regression analyses showing the association between chronic pain and alcohol behavior

	%	OR <sup>a</sup>	95% CI	n
<i>High alcohol intake<sup>b</sup></i>				
Total	14.2			5159
Chronic pain and using opioids	10.8	0.71	0.39–1.31	119
Chronic pain and not using opioids	13.5	0.91	0.74–1.13	943
No chronic pain	14.4	1		4097
<i>Binge drink at least once a month<sup>c</sup></i>				
Total	48.8			5186
Chronic pain and using opioids	22.3	0.36	0.22–0.57	120
Chronic pain and not using opioids	42.5	0.87	0.74–1.02	953
No chronic pain	50.9	1		4113
<i>Consume alcohol less than once a month</i>				
Total	17.1			5178
Chronic pain and using opioids	33.1	2.41	1.58–3.67	120
Chronic pain and not using opioids	21.9	1.44	1.19–1.73	951
No chronic pain	15.6	1		4107

<sup>a</sup> Adjusted for sex, age and combined school and vocational education.

<sup>b</sup> Weekly intake: men, >21 drinks; women, >14 drinks.

<sup>c</sup> Five drinks or more on one occasion.

**Tabelle 2**

Ergebnisse aus Multivarianzanalysen mit logistischer Regression, die den Zusammenhang zwischen chronischen Schmerzen und Alkoholkonsumverhalten zeigen

#### *Hoher Alkoholkonsum<sup>b</sup>*

Insgesamt

Chronische Schmerzen und Anwendung von Opioiden

Chronische Schmerzen und keine Anwendung von Opioiden

Keine chronischen Schmerzen

#### *Alkoholexzess mindestens einmal im Monat<sup>c</sup>*

Insgesamt

Chronische Schmerzen und Anwendung von Opioiden

Chronische Schmerzen und keine Anwendung von Opioiden

Keine chronischen Schmerzen

#### *Alkoholkonsum seltener als einmal im Monat*

Insgesamt

Chronische Schmerzen und Anwendung von Opioiden

Chronische Schmerzen und keine Anwendung von Opioiden

Keine chronischen Schmerzen

<sup>a</sup> Adjustiert für Geschlecht, Alter und kombinierte Schul- und Berufsausbildung.

<sup>b</sup> Wöchentlicher Konsum: Männer: > 21 Getränke; Frauen: > 14 Getränke.

<sup>c</sup> Fünf oder mehr Getränke bei einem Anlass.

Patienten, die mit Opioiden behandelt werden, neigen zu einem geringeren Alkoholkonsum als Patienten, die überhaupt keine Opioide anwenden. Allerdings berichtet ein erheblicher Anteil der chronischen Schmerzpatienten, die Opioide anwenden, ungeachtet bestehender Warnhinweise

dennoch über einen hohen Alkoholkonsum (10,8 %) und über Alkoholexzesse mindestens einmal im Monat (22,3 %).

#### 4. Nutzen-Risiko-Bewertung

Nach Prüfung sämtlicher vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegter Daten gelangte der CHMP zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Opioidpräparaten und Alkohol kann unabhängig von der Formulierung auftreten.
- Darüber hinaus wird das Auflösungsprofil von Ethirfin durch Alkohol maßgeblich beeinflusst, was zu einer unkontrollierten raschen Freisetzung eines Großteils des Wirkstoffs führt. Somit zeigt das Arzneimittel eine deutliche Wechselwirkung mit Alkohol, die mit potenziell schwerwiegenden klinischen Wirkungen (z. B. Atemdepression und Tod) verbunden sein kann.
- Da – wie aus der veröffentlichten Literatur hervorgeht – ein erheblicher Anteil der Patientenpopulation, die diese Präparate anwendet, ungeachtet der bestehenden Warnhinweise und Gegenanzeigen nicht auf den Konsum von Alkohol verzichtet, stellen die vorhandenen Maßnahmen zur Risikominimierung keinen geeigneten Lösungsansatz für das Problem dar.
- Ferner vertritt der Ausschuss die Ansicht, dass auch weitere Maßnahmen zur Risikominimierung nicht zur Lösung des Problems beitragen.
- Der Ausschuss geht daher davon aus, dass bei Patienten, die die oben erwähnten Arzneimittel anwenden und gleichzeitig Alkohol konsumieren, das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen wie Atemdepression und Tod signifikant höher ist, und gelangte daher zu der Ansicht, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis des Arzneimittels unter normalen Anwendungsbedingungen ungünstig ist.

Aus diesem Grunde empfiehlt der CHMP im Einklang mit Artikel 24 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung die Nichtverlängerung der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

### ***Begründung für die Nichtverlängerung der Genehmigung für das Inverkehrbringen***

In Erwägung der nachstehenden Gründe:

- Der Ausschuss prüfte das Verfahren gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung für Ethirfin und zugehörige Bezeichnungen.
- Der Ausschuss prüfte alle vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte Daten.
- Der Ausschuss stellte fest, dass zwischen Opioidpräparaten und Alkohol unabhängig von der Formulierung eine pharmakodynamische Wechselwirkung auftreten kann.
- Der Ausschuss vertritt die Auffassung, dass das Auflösungsprofil von Ethirfin und zugehörigen Bezeichnungen durch Alkohol maßgeblich beeinflusst wird, was zu einer unkontrollierten raschen Freisetzung eines Großteils des Wirkstoffs führt. Somit zeigt das Arzneimittel eine deutliche Wechselwirkung mit Alkohol, die mit potenziell schwerwiegenden klinischen Wirkungen (z. B. Atemdepression und Tod) verbunden sein kann.
- Auf der Grundlage der veröffentlichten Literatur vertritt der Ausschuss die Auffassung, dass ein erheblicher Anteil der Patientenpopulation, die diese Präparate anwendet, ungeachtet der bestehenden Warnhinweise und Gegenanzeigen nicht auf den Konsum von Alkohol verzichtet, und dass daher die vorhandenen Maßnahmen zur Risikominimierung keinen geeigneten Lösungsansatz für das Problem darstellen.
- Ferner vertritt der Ausschuss die Ansicht, dass auch weitere Maßnahmen zur Risikominimierung nicht zur Lösung des Problems beitragen.
- Der Ausschuss geht daher davon aus, dass bei Patienten, die die oben erwähnten Arzneimittel anwenden und gleichzeitig Alkohol konsumieren, das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen wie Atemdepression und Tod signifikant höher ist, und gelangte daher zu der Ansicht, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis des Arzneimittels unter normalen Anwendungsbedingungen ungünstig ist –

empfiehlt der CHMP daher im Einklang mit Artikel 24 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung die Nichtverlängerung der Genehmigung für das Inverkehrbringen.