

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE NON-RENOUVELLEMENT DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique d'Ethirfin et noms associés (voir Annexe I)

1. Introduction

Ethypharm a soumis une demande de renouvellement, au titre de la procédure de reconnaissance mutuelle, pour Ethirfin et noms associés, 20mg, 60 mg, 120 mg et 200 mg.

La demande a été soumise à l'État membre de référence, le Danemark, ainsi qu'aux États membres concernés (EMC) l'Allemagne, l'Irlande, l'Italie et le Royaume-Uni.

Au cours de l'évaluation, l'Allemagne et le Royaume-Uni ont soulevé des problèmes majeurs en matière de sécurité, c'est pourquoi la procédure a été transmise au groupe de coordination de la procédure de reconnaissance mutuelle et décentralisée - médicaments à usage humain (CMD(h)), au titre du paragraphe 1 de l'article 29 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée.

Au terme de la procédure du CMD(h), et comme aucun accord n'a pu être atteint, la procédure a été déferée au CHMP.

Une saisine à des fins d'arbitrage, au titre du paragraphe 4 de l'article 29 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée, a été notifiée au CHMP le 30 octobre 2009 par le Danemark. L'Allemagne et le Royaume-Uni ont émis des réserves ayant trait à un risque potentiel sérieux pour la santé publique en raison du profil de dissolution du médicament à libération modifiée permettant la libération de jusqu'à 80% de la substance active dans les 30 minutes, lorsqu'il est exposé à de l'alcool à 20%.

Le CHMP a examiné cette question et adopté en juillet 2010 un avis recommandant le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché sous réserve de certaines conditions considérées comme essentielles pour une utilisation sûre et efficace du médicament. Suite à une requête de la Commission européenne, en septembre 2010, le CHMP a procédé à un nouvel examen de la recommandation adoptée précédemment pour le médicament à la lumière du rapport bénéfice/risque et des dispositions du paragraphe 2 de l'article 24 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée.

2. Aspects relatifs à la qualité

Les médicaments à libération modifiée sont des formes galéniques complexes conçues pour libérer les médicaments d'une manière contrôlée afin d'obtenir les profils d'efficacité et de sécurité désirés. Si, toutefois, le système à libération modifiée est influencé par un facteur ou une substance externe (comme l'alcool), il est possible qu'une grande quantité de la substance active soit libérée dans de brefs délais, ce qui lui confère une ressemblance avec une forme galénique à libération immédiate. Cet effet est connu sous le terme de 'dumping dose', ou libération précoce.

Les propriétés de libération prolongée de ce médicament sont assurées par la pellicule protectrice composée du dérivé de polyméthacrylate plastifié avec un triéthylcitrate (TEC) auquel sont ajoutés du talc et de la silice colloïdale hydrophobe.

Le polyméthacrylate est un polymère qui forme un film continu lorsqu'il fait l'objet d'un traitement. Ce film joue le rôle d'une membrane permettant la diffusion de la substance active en fonction de sa perméabilité. La préparation de polyméthacrylate est miscible dans l'eau et dans l'éthanol.

Le triéthylcitrate qui sert de plastifiant est hydrosoluble et miscible dans l'éthanol.

Les profils de dissolution ont été établis en se fondant sur la gélule dosée à 200 mg uniquement. Ce dosage est considéré comme représentatif des autres (20, 60 et 120 mg) puisque tous les dosages sont proportionnels à la dose et fabriqués en utilisant les mêmes microgranules. La méthode utilisée pour analyser la dissolution était le test de routine utilisant un agitateur à pales à 100 tours/minute dans

1000 ml de milieu. Le milieu de dissolution était de l'eau contenant 5, 10 et 20% d'éthanol conformément au document questions et réponses du groupe QWP de l'EMA « Nécessité de procéder à des études de dissolution *in vitro* dans l'alcool pour les médicaments oraux à libération modifiée, notamment les médicaments opiacés (*Need for in vitro Dissolution Studies with Alcohol for Modified Release Oral Products Including Opioid Drug Products*) ». La dissolution a été évaluée sur une période de 8 heures. Il est apparu que la vitesse de dissolution augmente avec des concentrations plus élevées d'éthanol dans le milieu de dissolution. Des résultats hors normes ont été obtenus après 0,25 heures dans de l'alcool à 20% et après 2 heures dans de l'alcool à 5%.

Les résultats des tests de dissolution montrent que la formulation se trouve dans les limites fixées par la Ph.Eur. pour les médicaments à libération classique (75% de la substance active sont dissous en 45 minutes au maximum) et subit par conséquent une modification sévère aboutissant à une libération rapide incontrôlée de la majeure partie de la substance active.

3. Aspects cliniques

Aucune étude n'a été effectuée *in vivo* pour étudier l'effet de l'alcool sur l'absorption du produit.

Aucun effet indésirable soupçonné d'être associé à la consommation concomitante d'alcool n'a été notifié pour Ethirfin et noms associés.

Le CHMP a constaté que le médicament fait déjà l'objet d'une contre-indication spécifique relative à la consommation concomitante d'alcool. Toutefois la consommation d'alcool est une pratique courante chez les patient souffrant de douleur chronique parce qu'elle réduit la perception de la douleur. Dans la littérature scientifique, le fait de boire de l'alcool est cité en tant que mécanisme de réaction destiné à la gestion du stress associé à la douleur.

Cela pourrait être encore aggravé par le fait que de nombreux patients souffrant de douleur chronique sont également atteints de dépression. L'addition simultanée de la dépression et la douleur a un impact beaucoup plus fort que l'un de ces troubles considéré isolement et, chez les patients qui souffrent, la dépression est associée à un plus grand nombre de sièges de la douleur, à une plus forte intensité et à un prolongement de la durée de la douleur ainsi qu'à une plus forte probabilité d'une faible réaction au traitement (Bair, J et al., *Psychosom Med.* 2008 octobre; 70(8): 890-897).

L'association entre douleur et alcool a été évaluée par Brennan et al dans une cohorte de 401 personnes âgées présentant des comportements différents en ce qui concerne l'alcool (Brennan, *Addiction.* 2005; 100(6): 777-86). L'étude portait sur des buveurs problématiques que sur des buveurs aproblématiques. Tant les buveurs problématiques que les buveurs aproblématiques ont mentionné avoir recours à l'alcool pour gérer la douleur, bien que dans une moindre mesure dans le second groupe (voir figure 1). L'intensité initiale de la douleur était un facteur significatif pour prédire la consommation d'alcool pendant la période de suivi de 3 ans.

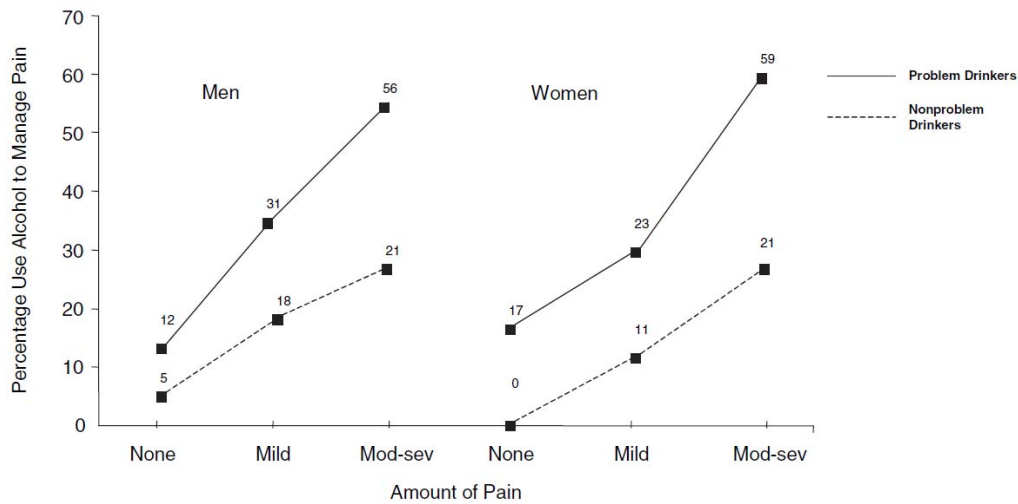


Figure 1 Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers

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

<p>Percentage use alcohol to manage pain</p> <p>None Mild Mod-serv Amount of pain Problem drinkers Nonproblem drinkers Men Women Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers</p>	<p>Pourcentage de patients qui consomment de l'alcool pour gérer la douleur</p> <p>Nulle Légère Modérée-sévère Intensité de la douleur Buveurs problématiques Buveurs aproblématiques Hommes Femmes Consommation d'alcool afin de gérer la douleur chez les buveurs à problème et les buveurs sans excès</p>
---	--

Biens que l'on puisse argumenter que les patients pourraient consommer moins d'alcool en tant que stratégie d'automédication s'ils recevaient suffisamment d'analgésiques de type opiacés, les résultats d'une enquête de santé danoise récemment publiée (Ekholm et al. *Eur J Pain* 2009; 13: 606-12) révèlent un profil de comportement différent. Dans cette étude, les sujets ont été interrogés sur leur consommation d'alcool au cours de la dernière semaine et sur la fréquence de leurs épisodes de consommation excessive d'alcool au cours du dernier mois (5292 personnes interrogées). Environ 20% des personnes qui ont répondu au questionnaire ont mentionné une douleur chronique (>6 mois). L'association entre douleur chronique et consommation d'alcool est résumée dans le tableau suivant.

Table 2

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

	%	OR ^a	95% CI	n
<i>High alcohol intake^b</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^c</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

^a Adjusted for sex, age and combined school and vocational education.

^b Weekly intake: men, >21 drinks; women, >14 drinks.

^c Five drinks or more on one occasion.

Tableau 2

Résultats des analyses de régression logistique à variables multiples montrant l'association entre douleur chronique et comportement envers l'alcool

High alcohol intake	Forte consommation d'alcool
Total	Total
Chronic pain and using opioids	Douleur chronique et utilisation d'opiacés
Chronic pain and not using opioids	Douleur chronique et absence d'utilisation d'opiacés
No chronic pain	Pas de douleur chronique
Binge drink at least once a month	Épisode de consommation excessive d'alcool au moins une fois par mois
Consume alcohol less than once a month	Consommation de l'alcool moins d'une fois par mois
95% CI	IC 95%
OR	OR

^a ajusté en fonction du sexe, de l'âge et de la formation scolaire et professionnelle combinées

^b consommation hebdomadaire : hommes > 21 boissons alcoolisées ; femmes > 14 boissons alcoolisées

^c Cinq boissons alcoolisées ou plus à une occasion

Les patients traités avec des opiacés ont tendance à boire moins d'alcool que les patients qui ne prennent pas d'opiacés du tout. Toutefois, une proportion notable des patients souffrant de douleur chronique qui prennent des opiacés reconnaissent consommer encore de grandes quantités d'alcool (10,8%) et fait état d'un épisode de consommation excessive d'alcool au moins une fois par mois (22,3%), malgré les mises en garde existantes.

4. *Évaluation du rapport bénéfice-risque*

Après avoir examiné l'ensemble des données fournies par le TAMM, le CHMP a conclu que

- Une interaction pharmacodynamique entre les médicaments et l'alcool peut se produire, indépendamment de la formulation,
- De plus, le profil de dissolution d'Ethirfin est significativement affecté par la présence d'alcool, ce qui aboutit à une libération rapide incontrôlée de la plus grande partie de la substance active et, dès lors, le médicament interagit de manière notable avec l'alcool, ce qui a des effets cliniques potentiellement significatifs (tels que dépression respiratoire et décès),
- Sur la base de la littérature publiée, un pourcentage significatif de la population de patients utilisant ces médicaments ne s'abstient pas de consommer de l'alcool en dépit des mises en garde et des contre-indications existantes et que, par conséquent, les mesures de minimisation des risques existantes n'apportent pas de solution appropriée à ce problème,
- Le Comité est également d'avis que d'autres mesures de minimisation des risques n'apporteraient pas de solution appropriée à ce problème,
- Dès lors, le Comité a considéré que les patients exposés aux médicaments susmentionnés et à une consommation concomitante d'alcool sont exposés à un risque significativement plus élevé de développer des réactions indésirables sérieuses telles que dépression respiratoire et décès, et est d'avis que le rapport bénéfice-risque du médicament n'est pas positif dans des conditions normales d'utilisation.

Le CHMP a par conséquent recommandé le non renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché conformément au paragraphe 2 de l'article 24 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée.

Motifs de non-renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché

Considérant que

- Le comité a examiné la procédure au titre de l'article 29, paragraphe 4) de la directive 2001/83/EC, telle que modifiée pour Ethirfin et noms et associés,
- Le comité a examiné toutes les données soumises par le TAMM,
- Le comité a estimé qu'une interaction pharmacodynamique entre les médicaments opiacés et l'alcool peut se produire, indépendamment de la formulation,
- Le comité a estimé que le profil de dissolution d'Ethirfin et noms associés est significativement affecté par la présence d'alcool, ce qui aboutit à une libération rapide incontrôlée de la plus grande partie de la substance active et que, dès lors, le médicament interagit de manière notable avec l'alcool, ce qui a des effets cliniques potentiellement significatifs (tels que dépression respiratoire et décès),
- Le comité a estimé, en se fondant sur la littérature publiée, qu'un pourcentage significatif de la population de patients utilisant ces médicaments ne s'abstient pas de consommer de l'alcool en dépit des mises en garde et des contre-indications existantes et que, par conséquent, les mesures de réduction des risques existantes n'apportent pas de solution appropriée à ce problème,
- Le comité est également d'avis que d'autres mesures de réduction des risques n'apporteraient pas de solution appropriée à ce problème,
- Dès lors, le comité a considéré que les patients exposés aux médicaments susmentionnés et à une consommation concomitante d'alcool sont exposés à un risque significativement plus élevé de développer des réactions indésirables sérieuses telles que dépression respiration et décès, et est d'avis que le rapport bénéfice-risque du médicament n'est pas positif dans des conditions normales d'utilisation,

le CHMP a par conséquent recommandé le non-renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché conformément au paragraphe 2 de l'article 24 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée.