

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR HET NIET VERLENGEN
VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Ethirfin en verwante namen (zie bijlage I)

1. Inleiding

Onder de procedure voor wederzijdse erkenning diende Ethypharm een aanvraag in voor de verlenging van Ethirfin en verwante namen, 20 mg, 60 mg, 120 mg en 200 mg bij de rapporterende lidstaat Denemarken en bij de betrokken lidstaten Duitsland, Ierland, Italië en het Verenigd Koninkrijk.

Tijdens de beoordeling maakten Duitsland en het Verenigd Koninkrijk gewag van belangrijke veiligheidskwesties; daarom werd de procedure doorverwezen naar de Coördinatiegroep voor Wederzijdse Erkenning en Gedecentraliseerde Procedures – Geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CMD(h)), krachtens artikel 29, paragraaf 1, van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd.

Aangezien er geen overeenkomst kon worden bereikt, werd de procedure aan het eind van de CMD(h)-procedure doorverwezen naar het CHMP.

Op 30 oktober 2009 meldde Denemarken de verwijzing naar het CHMP voor arbitrage, krachtens artikel 29, lid 4 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd. Duitsland en het Verenigd Koninkrijk uitten zorgen omtrent potentiële ernstige risico's voor de volksgezondheid in verband met het oplosprofiel van het product voor gereguleerde afgifte met de afgifte van wel 80% van het werkzame bestanddeel binnen 30 minuten bij blootstelling aan 20% alcohol.

Het CHMP beoordeelde de kwestie en bracht in juli 2010 het advies uit de handelsvergunning te verlengen afhankelijk van voorwaarden die als essentieel worden beschouwd voor het veilige en effectieve gebruik van het middel. Na een verzoek van de Europese Commissie in september 2010 beoordeelde het CHMP nogmaals de aanbeveling die eerder voor het geneesmiddel was goedgekeurd in het licht van de baten-risicoverhouding en de vereisten van artikel 24, lid 2 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd.

2. Kwaliteitsaspecten

Geneesmiddelen met gereguleerde afgifte zijn complexe toedieningsvormen die ontworpen zijn om geneesmiddelen op gecontroleerde wijze af te geven en zo de gewenste werkzaamheids- en veiligheidsprofielen te bereiken. Als het systeem voor gereguleerde afgifte echter wordt beïnvloed door een externe factor of stof (zoals alcohol), is het mogelijk dat een grote hoeveelheid van het werkzame bestanddeel in korte tijd wordt afgegeven zodat het lijkt op een toedieningsvorm met onmiddellijke afgifte. Dit effect wordt 'dose-dumping' genoemd.

De eigenschappen voor verlengde afgifte van dit geneesmiddel worden bepaald door de filmomhulling bestaand uit het polymethacrylaatderivaat dat kneedbaar is gemaakt met tri-ethylcitraat waaraan talk en hydrofoob colloïdaal silicium zijn toegevoegd.

Polymethacrylaat is een polymeer dat een continue film vormt bij de verwerking. Deze film werkt als een membraan die afhankelijk van de doorlaatbaarheid de diffusie van het werkzame bestanddeel mogelijk maakt. Het polymethacrylaatpreparaat is mengbaar met water en ethanol.

Het tri-ethylcitraat werkt als weekmaker. Tri-ethylcitraat is wateroplosbaar en mengbaar met ethanol.

Er zijn alleen oplosprofielen opgesteld voor de 200mg-capsule. Deze sterkte wordt als representatief beschouwd voor de andere sterkten (20, 60 en 120 mg) aangezien alle sterkten dosisproportioneel zijn en worden vervaardigd met dezelfde microgranules. De gebruikte testmethode voor desintegratie (het oplossen) was de standaardtest, d.w.z. in een roerder bij 100 rpm met 1000 ml medium. Het oplosmedium was water, waaraan 5, 10 en 20% ethanol was toegevoegd overeenkomstig het V&A-

document van de Werkgroep Kwaliteit (QWP) van het Europees Geneesmiddelenbureau 'Need for in vitro Dissolution Studies with Alcohol for Modified Release Oral Products Including Opioid Drug Products'. Het oplossen werd beoordeeld over een periode van 8 uur. Hieruit bleek dat de oplosbaarheid toeneemt met een verhoogde concentratie ethanol in het oplosmedium. 'Out of specification'-testresultaten werden na 0,25 uur verkregen in 20% alcohol, na 0,5 uur in 10% alcohol en na 2 uur in 5% alcohol.

De resultaten van de desintegratietests laten zien dat de toedieningsvorm binnen de grenzen valt voor geneesmiddelen met conventionele afgifte (niet minder dan 75% opgelost werkzaam bestanddeel binnen 45 minuten) van de Ph. Eur. en dus een ernstige verandering ondergaat, die leidt tot een ongecontroleerde snelle afgifte van het grootste deel van het werkzame bestanddeel.

3. Klinische aspecten

Er zijn geen *in-vivo*-onderzoeken uitgevoerd naar het effect van alcohol op de absorptie van het geneesmiddel.

Er zijn geen meldingen geweest van ongewenste voorvallen met Ethirfin en verwante namen met een vermoeden van een relatie met gelijktijdig alcoholgebruik.

Opgemerkt wordt dat het geneesmiddel al een specifieke contra-indicatie heeft voor gelijktijdige inname van alcohol. Alcoholgebruik komt echter vaak voor bij patiënten met chronische pijn omdat het de pijnwaarneming vermindert. In de wetenschappelijke literatuur wordt alcohol genoemd als een copingmechanisme om met pijngerelateerde stress om te gaan.

Dit kan verder worden verergerd door het feit dat een groot aantal patiënten met chronische pijn ook aan depressie lijdt. Gelijktijdig optredende depressie en pijn hebben een veel grotere impact dan elk van de aandoeningen afzonderlijk en bij patiënten met pijn gaat depressie gepaard met meer pijnlocaties, heviger pijn, langere duur van de pijn en een grotere waarschijnlijkheid van een slechte behandelingsrespons (Bair, J et al., Psychosom Med. 2008 October; 70(8): 890-897).

De relatie tussen pijn en drinken werd beoordeeld door Brennan et al. in een cohort van 401 ouderen met een verschillend drinkgedrag (Brennan, Addiction. 2005; 100(6): 777-86). Zowel probleemdrinkers als niet-probleemdrinkers waren opgenomen en beide groepen meldden alcohol te gebruiken om met pijn om te gaan, hoewel de tweede groep dat in mindere mate deed (zie figuur 1). De mate van pijn bij baseline was een belangrijke voorspellende factor voor alcoholgebruik in de 3 jaar durende follow-upperiode.

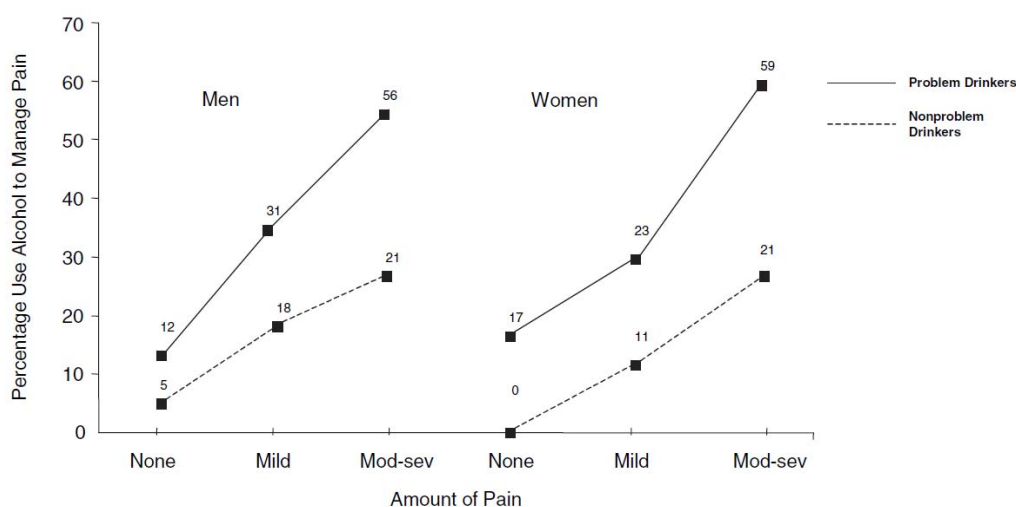


Figure 1 Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers

Percentage use alcohol to manage pain	Percentage dat alcohol gebruikt om met pijn
---------------------------------------	---

	om te gaan
Men	Mannen
Women	Vrouwen
Problem Drinkers	Probleemdrinkers
Nonproblem Drinkers	Niet-probleemdrinkers
None	Geen
Mild	Licht
Mod-sev	Matig-ernstig
None	Geen
Mild	Licht
Mod-sev	Matig-ernstig
Amount of Pain	Mate van pijn

Figuur 1. Gebruik van alcohol tegen pijn onder probleemdrinkers en niet-probleemdrinkers

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

Hoewel kan worden gesteld dat patiënten mogelijk minder alcohol gebruiken bij wijze van zelfmedicatie als ze voldoende worden behandeld met analgetica als opioïden, laten de uitkomsten van een onlangs gepubliceerde Deense gezondheidsenquête (Ekholm et al. *Eur J Pain* 2009; 13: 606-12) een ander gedragspatroon zien. In dit onderzoek werden proefpersonen ondervraagd over het aantal alcoholconsumpties in de voorgaande week en de frequentie van 'binge'-drinken in de voorgaande maand (5292 respondenten). Ongeveer 20% van de respondenten maakte melding van chronische pijn (>6 maanden). De relatie tussen chronische pijn en alcoholgebruik wordt samengevat in de onderstaande tabel.

Tabel 2

Resultaten van multivariate logistische regressieanalyses waaruit de relatie blijkt tussen chronische pijn en alcoholgedrag

	%	OR ^a	95% CI	n
<i>Hoge alcoholinname^b</i>				
Totaal	14,2			5159
Chronische pijn en gebruik van opioïden	10,8	0,71	0,39-1,31	119
Chronische pijn en geen gebruik van opioïden	13,5	0,91	0,74-1,13	943
Geen chronische pijn	14,4	1		4097
<i>'Binge'-drinken ten minste eenmaal per maand</i>				
Totaal	48,8			5186
Chronische pijn en gebruik van opioïden	22,3	0,36	0,22-0,57	120
Chronische pijn en geen gebruik van opioïden	42,5	0,87	0,74-1,02	953
Geen chronische pijn	50,9	1		4113
<i>Alcoholinname minder dan eenmaal per maand</i>				
Totaal	17,1			5178
Chronische pijn en gebruik van opioïden	33,1	2,41	1,58-3,67	120
Chronische pijn en geen gebruik van opioïden	21,9	1,44	1,19-1,73	951
Geen chronische pijn	15,6	1		4107

^a Gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd en de combinatie van school- en beroepsopleiding.

^b Inname per week: mannen >21 alcoholconsumpties; vrouwen >14 alcoholconsumpties.

^c Vijf of meer alcoholconsumpties bij één gelegenheid.

Patiënten die met opioïden worden behandeld, drinken vaak minder alcohol dan patiënten die helemaal geen opioïden gebruiken. Een aanzienlijk percentage patiënten met chronische pijn die opioïden gebruiken, maakt echter nog steeds melding van hoge alcoholinname (10,8%) en ten minste eenmaal per maand 'binge'-drinken (22,3%), ondanks de bestaande waarschuwingen.

4. *Baten-risicobeoordeling*

Na beoordeling van alle door de vergunninghouder overgelegde gegevens concludeerde het CHMP dat

- een farmacodynamische interactie tussen opioïde geneesmiddelen en alcohol kan optreden ongeacht de toedieningsvorm;
- daarnaast het oplosprofiel van Ethirfin aanzienlijk verandert in aanwezigheid van alcohol, wat leidt tot een ongecontroleerde snelle afgifte van het grootste deel van het werkzame bestanddeel; hierdoor vertoont het geneesmiddel een aanzienlijke interactie met alcohol met potentieel significante klinische effecten (bijv. ademhalingsdepressie en overlijden);
- een aanzienlijk percentage van de patiëntenpopulatie die deze geneesmiddelen gebruiken, zich volgens de gepubliceerde vakliteratuur niet onthoudt van alcoholconsumptie ondanks de bestaande waarschuwingen en contra-indicaties, en dat daarom de bestaande maatregelen voor risicominimalisering onvoldoende zijn om het probleem aan te pakken;
- het CHMP daarnaast van mening is dat verdere maatregelen voor risicominimalisering ontoereikend zouden zijn om dit probleem te verhelpen;
- het CHMP daarom van oordeel was dat patiënten die worden blootgesteld aan de bovengenoemde geneesmiddelen en gelijktijdige alcoholinname een significant hoger risico van ernstige bijwerkingen als ademhalingsdepressie en overlijden hebben, en het standpunt innam dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel onder normale gebruiksomstandigheden niet positief is.

Daarom adviseerde het CHMP de handelsvergunning niet te verlengen, overeenkomstig artikel 24, lid 2 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd.

Redenen voor het niet verlengen van de handelsvergunning

Overwegende dat

- het CHMP de procedure heeft beoordeeld krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, voor Ethirfin en verwante namen;
- het CHMP alle door de vergunninghouder overgelegde gegevens heeft bestudeerd;
- het CHMP opmerkte dat een farmacodynamische interactie tussen opioïde geneesmiddelen en alcohol kan optreden ongeacht de toedieningsvorm;
- het CHMP oordeelde dat het oplosprofiel van Ethirfin en verwante namen aanzienlijk verandert in aanwezigheid van alcohol, wat leidt tot een ongecontroleerde snelle afgifte van het grootste deel van het werkzame bestanddeel en het geneesmiddel hierdoor een aanzienlijke interactie met alcohol vertoont met potentieel significante klinische effecten (bijv. ademhalingsdepressie en overlijden);
- op grond van de gepubliceerde vakliteratuur het CHMP van oordeel was dat een aanzienlijk percentage van de patiëntenpopulatie die deze geneesmiddelen gebruiken, zich niet onthoudt van alcoholconsumptie ondanks de bestaande waarschuwingen en contra-indicaties en de bestaande maatregelen voor risicominimalisering daarom ontoereikend zijn voor dit probleem;
- het CHMP daarnaast van mening is dat verdere maatregelen voor risicominimalisering ontoereikend zouden zijn om dit probleem te verhelpen;
- het CHMP daarom van oordeel was dat patiënten die worden blootgesteld aan de bovengenoemde geneesmiddelen en gelijktijdige alcoholinname, een significant hoger risico van ernstige bijwerkingen als ademhalingsdepressie en overlijden hebben, en het standpunt innam dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel onder normale gebruiksomstandigheden niet positief is;

adviseerde het CHMP dan ook de handelsvergunning niet te verlengen, overeenkomstig artikel 24, lid 2 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd.