

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI PER IL MANCATO RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di Ethirfin e denominazioni associate (vedere Allegato I)

1. Introduzione

In conformità della procedura di mutuo riconoscimento, Ethypharm ha presentato domanda di rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Ethirfin e denominazioni associate nelle formulazioni da 20 mg, 60 mg, 120, mg 1 200 mg.

La domanda è stata presentata alla Danimarca in veste di Stato membro di riferimento e agli Stati membri interessati Germania, Irlanda, Italia e Regno Unito.

Durante la valutazione Germania e Regno Unito hanno sollevato perplessità significative, pertanto la procedura è stata deferita al CMD(h) in conformità dell'articolo 29, paragrafo 1 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche.

Al termine della procedura CMD(h), vista l'impossibilità di giungere ad un accordo, si è optato per un ulteriore deferimento al CHMP.

La notifica del deferimento al CHMP per l'arbitrato in conformità dell'articolo 29, paragrafo 4 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche è stata comunicata dalla Danimarca in data 30 ottobre 2009. Germania e Regno Unito hanno sollevato preoccupazioni riguardanti gravi rischi potenziali per la salute pubblica legati al profilo di dissoluzione del prodotto a rilascio modificato, il quale, se esposto al 20% di alcol, rilascia fino all'80% del principio attivo in 30 minuti.

Il CHMP ha esaminato la questione e nel luglio 2010 ha adottato un parere che raccomanda il rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio solo nel rispetto di condizioni ritenute essenziali per un impiego sicuro ed efficace del prodotto. A seguito di una richiesta della Commissione europea, nel settembre 2010 il CHMP ha riconsiderato la raccomandazione adottata in precedenza per il prodotto alla luce del rapporto rischio-beneficio e in conformità dell'articolo 24, paragrafo 2 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche.

2. Aspetti qualitativi

I prodotti a rilascio modificato sono forme di dosaggio complesse studiate per rilasciare i medicinali in modo controllato, allo scopo di ottenere l'efficacia e i profili di sicurezza desiderati. Tuttavia, se il sistema a rilascio modificato è influenzato da un fattore o una sostanza esterna (come l'alcol), è possibile che una grande quantità del principio attivo venga rilasciata in breve tempo, in modo simile a un dosaggio a rilascio immediato. Questo effetto è noto come "dose-dumping".

Le proprietà di rilascio prolungato di questo prodotto sono garantite dal rivestimento, composto da un derivato del polimetacrilato plasticizzato con trietilcitrate (TEC), con aggiunta di talco e silice colloidale idrofoba.

Il polimetacrilato è un polimero che durante la lavorazione forma un film continuo il quale agisce come una membrana, permettendo la diffusione del principio attivo in funzione della sua permeabilità. Il preparato a base di polimetacrilato è miscibile in acqua ed etanolo.

Il trietilcitrate funge da plasticizzante, è solubile in acqua e miscibile in etanolo.

I profili di dissoluzione sono stati delineati solo per la capsula da 200 mg. Questo dosaggio si ritiene rappresentativo anche per gli altri (20, 60 e 120 mg), in quanto tutti i dosaggi sono proporzionali alla dose e prodotti con gli stessi microgranuli. Il test di dissoluzione impiegato si basa sul metodo di routine, ovvero agitatore a palette da 100 giri al minuto e 1000 ml di liquido. Il liquido di dissoluzione

è acqua caricata al 5, 10 e 20% di etanolo, in linea con il documento EMA QWP Q&A sull'esigenza di studi *in vitro* sulla dissoluzione in alcol di prodotti per uso orale a rilascio modificato, inclusi gli oppioidi. La dissoluzione è stata valutata su un periodo di 8 ore. È stato osservato che la velocità di dissoluzione aumenta proporzionalmente alla concentrazione di etanolo nel liquido di dissoluzione. Risultati fuori tolleranza sono stati ottenuti dopo 15 minuti in soluzione alcolica al 20%, 30 minuti in soluzione alcolica al 10% e 2 ore in soluzione alcolica al 5%.

I risultati dei test di dissoluzione dimostrano che la formulazione rispetta i limiti della Farmacopea europea per i prodotti a rilascio convenzionale (NTL 75% di principio attivo dissolto entro 45 minuti), e pertanto subisce notevoli alterazioni che portano a un rilascio rapido ed incontrollato di gran parte del principio attivo.

3. *Aspetti clinici*

Non sono stati condotti studi *in vivo* per esaminare l'effetto dell'alcol sull'assorbimento del prodotto.

Non sono stati segnalati effetti avversi che si sospettano collegati all'assunzione concomitante di Ethirfin e alcol.

Si è osservato che il prodotto contiene già una controindicazione specifica per l'assunzione concomitante di alcol. Tuttavia, il consumo di alcol è diffuso tra i pazienti affetti da dolore cronico, poiché ne riduce la percezione. Nella letteratura scientifica si fa riferimento all'assunzione di alcol come meccanismo di coping per affrontare lo stress associato al dolore.

Ciò può essere ulteriormente aggravato dal fatto che molti pazienti affetti da dolore cronico soffrono inoltre di depressione. La compresenza di depressione e dolore può avere un impatto ben maggiore delle due affezioni considerate singolarmente e, nei pazienti con dolore, la depressione è associata all'esistenza di più sedi di dolore, a una maggiore intensità e durata dello stesso, nonché alla probabilità di una scarsa risposta ai trattamenti (Bair, J et al., *Psychosom Med.* 2008 ottobre; 70(8): 890-897).

L'associazione tra dolore e consumo di alcol è stata valutata da Brennan *et al.* in una coorte di 401 soggetti anziani con vari comportamenti relativi all'uso di alcol (Brennan, *Addiction.* 2005; 100(6): 777-86). Sono stati inclusi bevitori problematici alcol e bevitori non problematici. Gli appartenenti a entrambe le categorie hanno dichiarato di fare uso di alcol per controllare il dolore, anche se in misura minore nel secondo gruppo (vedere la figura 1). L'intensità del dolore al basale è stata un fattore predittivo significativo per l'uso di alcol nei tre anni di follow-up.

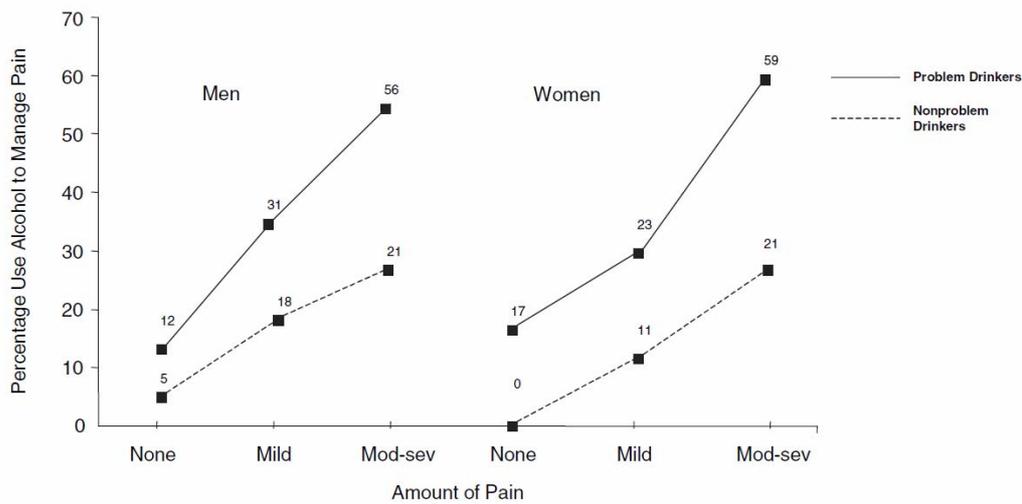


Figure I Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers

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

Percentage Use Alcohol to Manage Pain	Percentuale di consumatori di alcol per il controllo del dolore
Men	Uomini
Women	Donne
None	Nessuno
Mild	Lieve
Mod-sev	Da moderato a grave
Amount of Pain	Intensità del dolore
Problem Drinkers	Bevitori problematici
Nonproblem Drinkers	Bevitori non problematici
Figure I Use of alcohol to manage pain among problem and non-problem drinkers	Figura I : Consumo di alcol per il controllo del dolore tra bevitori problematici e non problematici

Benché si possa ritenere che i pazienti consumino meno alcol come strategia di automedicazione se ricevono adeguati trattamenti a base di analgesici quali gli oppioidi, i risultati di un sondaggio danese di recente pubblicazione (Ekholm *et al.* *Eur J Pain* 2009; 13: 606-12) rivelano un diverso tipo di comportamento. I soggetti intervistati nell'ambito dello studio sono stati invitati ad indicare il loro consumo di alcol nel corso dell'ultima settimana e la frequenza del *binge drinking* (consumo di alcol in eccesso in una singola occasione fino a raggiungere un elevato stato di ubriachezza) nell'ultimo mese (5 292 responder). Circa il 20% ha dichiarato di soffrire di dolore cronico (>6 mesi). L'associazione tra dolore cronico e consumo di alcol è riassunta nella seguente tabella.

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.

Table 2	Tabella 2
Results from multivariate logistic regression analyses showing the association between chronic pain and alcohol behavior	Risultati di analisi di regressione logistica multivariata che mostrano l'associazione tra dolore cronico e comportamento relativo all'uso di alcol
High alcohol intake	Consumo di alcol elevato
Total	Totale
Chronic pain and using opioids	Dolore cronico con assunzione di oppioidi
Chronic pain and not using opioids	Dolore cronico senza assunzione di oppioidi
No chronic pain	Nessun dolore cronico
Binge drink at least once a month	<i>Binge drinking</i> almeno una volta al mese
Total	Totale
Chronic pain and using opioids	Dolore cronico con assunzione di oppioidi
Chronic pain and not using opioids	Dolore cronico senza assunzione di oppioidi
No chronic pain	Nessun dolore cronico
Consume alcohol less than once a month	Consumo di alcol meno di una volta al mese
Total	Totale
Chronic pain and using opioids	Dolore cronico con assunzione di oppioidi
Chronic pain and not using opioids	Dolore cronico senza assunzione di oppioidi
No chronic pain	Nessun dolore cronico
^a Adjusted for sex, age and combined school and vocational education.	^a Adattato in base a sesso, età e livello di istruzione.
^b Weekly intake: men, >21 drinks; women, > 14 drinks.	^b Consumo settimanale: uomini, > 21 drink; donne, > 14 drink.
^c Five drinks or more on one occasion.	^c Cinque o più drink in una singola occasione.
OR	OPPURE

I pazienti sottoposti a trattamenti a base di oppioidi tendono a bere meno alcol rispetto a quelli che non ne fanno uso. Tuttavia, una significativa percentuale di pazienti affetti da dolore cronico che utilizza oppioidi dichiara un'elevata assunzione di alcol (10,8%) e la pratica del *binge drinking* almeno una volta al mese (22,3%), nonostante le avvertenze.

4. Valutazione del rapporto rischio-beneficio

Dopo avere considerato i dati generali presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP ha concluso che

- potrebbe verificarsi un'interazione farmacodinamica tra oppioidi e alcol indipendentemente dalla formulazione,
- inoltre l'alcol ha un effetto rilevante sul profilo di dissoluzione di Ethirfin, portando a un rilascio rapido e incontrollato di gran parte del principio attivo. Pertanto il prodotto presenta una significativa interazione con l'alcol, con effetti clinici potenzialmente gravi (ad esempio depressione respiratoria e morte),
- secondo le pubblicazioni disponibili, una notevole percentuale della popolazione dei pazienti che fa uso di tali prodotti non si astiene dal consumo di alcol nonostante le avvertenze e controindicazioni esistenti, e pertanto le attuali misure di riduzione del rischio non affrontano il problema in modo adeguato,
- il comitato è inoltre dell'opinione che ulteriori misure di riduzione del rischio non sarebbero idonee ad affrontare il problema,
- pertanto il comitato ha ritenuto che i pazienti esposti ai prodotti sopra indicati in associazione ad alcol corrano un rischio nettamente più elevato di sviluppare reazioni avverse gravi come depressione respiratoria e morte, sostenendo che il rapporto rischio-beneficio del prodotto, in normali condizioni di impiego, non è positivo.

Pertanto il CHMP, in conformità dell'articolo 24, paragrafo 2 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche ha raccomandato di non rinnovare l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Motivi per il mancato rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Considerando quanto segue:

- Il comitato ha preso in esame la procedura in conformità dell'articolo 29, paragrafo 4 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per Ethirfin e denominazioni associate.
- Il comitato ha preso in considerazione tutti i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Il comitato ha rilevato che potrebbe verificarsi un'interazione farmacodinamica tra oppioidi e alcol indipendentemente dalla formulazione.
- Il comitato ritiene che la presenza di alcol abbia un effetto rilevante sul profilo di dissoluzione di Ethirfin e denominazioni associate, portando a un rilascio rapido e incontrollato di gran parte del principio attivo. Pertanto il prodotto presenta una significativa interazione con l'alcol, con effetti clinici potenzialmente gravi (ad esempio depressione respiratoria e morte).
- Sulla base delle pubblicazioni disponibili il comitato ha rilevato come una notevole percentuale della popolazione dei pazienti che fa uso di tali prodotti non si astenga dal consumo di alcol nonostante le avvertenze e controindicazioni esistenti. Pertanto le attuali misure di riduzione del rischio non affrontano il problema in modo adeguato.
- Il comitato è inoltre dell'opinione che ulteriori misure di riduzione del rischio non sarebbero idonee ad affrontare il problema.
- Pertanto il comitato ha ritenuto che i pazienti esposti ai prodotti sopra indicati in associazione ad alcol corrano un rischio nettamente più elevato di sviluppare reazioni avverse gravi come depressione respiratoria e morte, sostenendo che il rapporto rischio-beneficio del prodotto, in normali condizioni di impiego, non è positivo.

Pertanto il CHMP, in conformità dell'articolo 24, paragrafo 2 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, ha raccomandato di non rinnovare l'autorizzazione all'immissione in commercio.