

Приложение II

Научни заключения и основания за изменение на условията на разрешението за употреба

Научни заключения

Общо резюме на научната оценка за Oxunal и Targin и свързани с тях имена (вж. Приложение I)

Основна информация

Oxunal 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg таблетки с удължено освобождаване и Targin 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg таблетки с удължено освобождаване и свързани с тях имена (OXN PR) са продукти с фиксирана комбинация на оксикодонов хидрохлорид (*oxycodone hydrochloride*) и налоксонов хидрохлорид (*naloxone hydrochloride*). Понастоящем OXN PR е показан при „тежка болка, която може да бъде управлявана в достатъчна степен само с опиоидни аналгетици“.

На 31 август 2012 г. ПРУ подава заявление за промяна тип II чрез процедурата по взаимно признаване (MRP) за Oxunal и Targin и свързани с тях имена, за да поиска включване на „симптоматично лечение на пациенти с умерена до тежка форма на идиопатичен синдром на неспокойните крака, при които допаминергичната терапия дава незадоволителни резултати“. По време на процедурата по сезиране на CMD(h) предложеното показание, синдром на неспокойните крака, е ограничено до „втора линия симптоматично лечение на пациенти с тежка до много тежка форма на идиопатичен синдром на неспокойните крака след неуспех на допаминергичната терапия“.

Тъй като референтната и заинтересованите държави членки не успяват да постигнат съгласие във връзка с промяната, на 2 май 2014 г. Германия открива процедура по сезиране по член 13, параграф 2 от Регламент (ЕС) № 1234/2008.

Въз основа на въпросите, повдигнати от Нидерландия, CHMP обмисля следните точки:

1. Съществува липса на потвърдителни доказателства относно поддържането на ефикасност и дългосрочната безопасност, които не са били осигурени от немаскираната разширена фаза на проучване поради методологични ограничения.

Не са предоставени убедителни научни доказателства от гледна точка на общественото здраве, че ползата от фиксираната дозова комбинация на оксикодон/налоксон при лечението на идиопатичен синдром на неспокойните крака (IRLS) надвишава очакваните нежелани реакции, свързани с употребата на силни опиоиди в дози равни по сила на дози до 90 mg морфин за перорално приложение - зависимост, отнемане, аугментация, неправилна употреба и злоупотреба.

2. Наличните клинични данни само от едно единично, краткосрочно, основно изпитване се считат за недостатъчни по отношение на рисковете. Ето защо заявителят трябва да предостави допълнителни доказателства в подкрепа на различните критерии за разрешаване, основани на едно основно изпитване.

Научно обсъждане

Ефикасност

За да бъде демонстрирана ефикасността и безопасността на OXN PR при симптоматично лечение на пациенти с умерена до тежка форма на идиопатичен синдром на неспокойните крака, при които резултатите от допаминергичната терапия са незадоволителни, досието на заявлението използва данните от основно, фаза III клинично проучване (№ OXN 3502) и немаскираната, разширена фаза на проучването (№ OXN 3502S).

Резултатите от основното, фаза III клинично проучване се считат за надеждни и последователни по отношение на основния и допълнителните параметри на безопасност (свързани с тежестта и

въздействието на заболяването и качеството на живот), както и по отношение на процентите на повлияли се от лечението пациенти и на различните анализи на подгрупите.

Дори когато се използва много консервативен статистически подход, размерът на ефекта (понижение на средния резултат за IRLS от 5,9 точки в сравнение с плацебо) съответства на или дори е малко по-добър от резултатите, наблюдавани в плацебо-контролирани проучвания с допаминови агонисти, разрешени за употреба като първа линия лечение.

Ето защо краткосрочната ефикасност на OXN PR като втора линия лечение при тежка до много тежка форма на RLS, след неуспех на лечението с допаминергици, е убедително доказана в основното проучване OXN3502.

Поддържането на лечебен ефект е изследвано в немаскираната, разширена фаза на основното проучване. 97% от пациентите, завършили двойно-сляпото, контролирано проучване, са включени в разширената фаза. Резултатите в края на разширената фаза в седмица 52 показват допълнително леко подобрение на сумарния IRLS резултат в сравнение с резултатите към края на 12-седмичната, двойно-сляпа фаза. Средният IRLS резултат в края на немаскираното, разширено проучване е 9,72 и съответства на лека по тежест форма на симптомите. Лечебният ефект през разширената фаза се наблюдава отделно от резултатите от лечението по време на основното проучване.

Освен това до края на разширената фаза са наблюдавани допълнителни подобрения в състоянието на пациента в сравнение с двойно-сляпата фаза по отношение на допълнителните параметри за ефикасност, включително редуция на тежестта на заболяването, подобрения съответно при съня, свързаната с RLS болка и качеството на живот.

CHMP отбелязва, че средната дневна доза OXN PR, използвана в разширената фаза, е почти идентична (и дори малко по-ниска) в сравнение със средната дневна доза, използвана в двойно-сляпата фаза (18,12 mg в сравнение с 22.62 mg), без разлика в средните дози през разширената фаза между подгрупите по-рано лекувани с OXN PR или плацебо.

CHMP признава методологичните ограничения на немаскираното проучване, въпреки това CHMP счита, че ПРУ е предоставил разумни доказателства за поддържане на ефекта до 52-та седмица на лечение.

CHMP отбелязва, че има доказателства от литературата за участие на ендогенната опиоидна система при патогенезата на RLS на спинално и супраспинално ниво и поради това има убедителна обосновка в подкрепа на употребата на опиоиди за лечение на RLS^{1,2}. В допълнение CHMP подчертава незадоволената медицинска потребност при лечението на тежка до много тежка форма на RLS.

Безопасност

Проведен е подробен преглед на данните за безопасност от двойно-сляпата фаза и разширената фаза (OXN3502/S).

Честотата на нежелани събития и свързани нежелани събития до голяма степен е сравнима за двете фази на проучването (OXN3502/S) и указва по-добра поносимост към OXN PR в разширената фаза. Профилът на безопасност също се счита за съответстващ на опита с OXN PR, използван за лечение на болка, където нежеланите събития също се съобщават по-често в началото на терапията. Няма значими разлики в честотата на нежелани събития, тежки нежелани събития и

¹ Walters AS et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993; 16: 327-332.

² Walters AS et al. The MU Opiate Receptor Knock-out Mouse Shows Increased Sensitivity to Pain, Increased Motor Activity During the Sleep Period and Decreased Serum Iron Parallel to Human Restless Legs Syndrome. *Sleep* 2011; 34: A199.

сериозни нежелани събития (обща и свързани с лечението) при млади пациенти в сравнение с пациенти в старческа възраст, както и при жени в сравнение с мъже.

В проучванията OXN3502/S не са съобщени случаи на аугментация, толеранс, психологическа зависимост (пристрастяване), злоупотреба или неправилна употреба.

Прегледът на „опиоидната зависимост“ разкрива, че по време на разширената фаза, като част от стандартните процедури за съобщаване на нежелани събития, са предадени две съобщения за симптоми на отнемане. Допълнителни 10 пациенти от общо 176 съобщават признаци на физическа зависимост в резултат на нарочната визита за проследяване 4 седмици след края на разширената фаза. Въпреки това протоколът не предвижда постепенно намаляване на дозата и при мнозинството от тези пациенти не е извършено постепенно намаляване на дозата.

Тези резултати отговарят на резултатите от наблюдението на OXN PR при лечение на болка след разрешаване за употреба, по време на което внимателно се следи за пристрастяване и свързана злоупотреба.

CHMP приема, че рискът от физическа зависимост и свързаната реакция на отнемане могат да бъдат ограничени и задоволително управлявани чрез подсилване на предложената препоръка за постепенно намаляване на дозата.

Въз основа на клиничния опит и клиничните насоки, стойността на потенциалната злоупотреба и неправилна употреба на опиоидни аналгетици при контролирана терапия на болката се счита за ниска. В сравнение с други опиоиди, при OXN PR се очаква и по-нисък потенциал за психологическа зависимост и злоупотреба, тъй като формулата му е с удължено освобождаване, а понастоящем е общоприето, че рискът от психологическа зависимост нараства с по-бързото освобождаване на лекарството. В допълнение се очаква рискът от неправилно парентерално или интраназално приложение на OXN PR при лица, зависими от опиоидни агонисти, да бъде нисък, тъй като изявиени симптоми на отнемане се очакват поради характеристиките на антагонист на опиоидните рецептори на налоксон.

Ето защо CHMP приема, че прилагането на OXN PR като формула с удължено освобождаване на оксикодон и налоксон намалява риска от злоупотреба или неправилна употреба.

Освен това, за да се повиши допълнително безопасността и правилното приложение на OXN PR при показанието IRLS, максималната дневна доза е ограничена до 60 mg/ден. Становището на CHMP е, че с цел осигуряване на насоки за дозировката в КХП трябва да се посочи, че средната дневна доза, използвана в основното изпитване, е 20 mg/10 mg оксикодонов хидрохлорид/налоксон, като тя е значително по-ниска от дозите, необходими при показанието болка. Лечението на RLS с OXN PR трябва да бъде контролирано от клиничен специалист с опит в лечението на IRLS.

Лечението с OXN PR при RLS е противопоказано при пациенти с история на злоупотреба с опиоиди. В информацията за продукта е добавено предупреждение относно сънливостта/пристъпите на сънливост и способността за шофиране/работа с машини съгласно съответната продуктова информация за допаминергичните вещества, разрешени за употреба при показание RLS.

В допълнение за точка 4.2 от КХП са предложени ясни инструкции редовно, на всеки 3 месеца да се прави преоценка на ползите и рисковете при отделните пациенти, страдащи от RLS, и да се обмисли режим на изписване, който включва постепенно намаляване на дозата, преди продължаване на лечението над 1 година

Включено е допълнително предупреждение в точка 4.4 от КХП за случаите, когато OXN PR се прилага на пациенти в старческа възраст, независимо от показанието.

Както е поискано по време на процедурата на CMDh, заявителят допълнително се ангажира да проведе проучване на използването на лекарството (DUS) и да актуализира плана за управление на риска (ПУР) след одобрение на DUS, за да адресира съображенията, основани на съмненията, че данните от клиничното проучване, включително дългосрочното разширение, могат да не описват напълно възможен риск от развитие на толеранс, зависимост и лекарствена злоупотреба при дългосрочно приложение на IRLS.

Заклучение

CHMP счита, че осигурените от ПРУ данни са достатъчни, за да подкрепят приложението на Oxupal и Targin и свързани с тях имена при втора линия симптоматично лечение на пациенти с тежка до много тежка форма на идиопатичен синдром на неспокойните крака след неуспех на допаминергичната терапия. Също така CHMP отбелязва рисковете от ятрогенна лекарствена зависимост, злоупотреба или неправилна употреба на лекарството, аугментация, толеранс и психологическа зависимост, свързани с Oxupal и Targin, и свързани с тях имена. Като цяло CHMP счита, че ползите от Oxupal и Targin и свързани с тях имена при посоченото показание надвишават рисковете, отчитайки допълнителните мерки за минимизиране на риска, които вече са договорени с CMD(h), и препоръчаните промени в информацията за продукта.

Основания за изменение на условията на разрешението за употреба, с изменения в съответните точки на кратката характеристика на продукта

Като се има предвид, че

- Комитетът взе предвид процедурата по сезиране по член 13, параграф 2 от Регламент № 1234/2008.
- Комитетът разгледа всички налични данни в подкрепа на безопасността и ефикасността на Oxupal и Targin и свързани с тях имена при „втора линия симптоматично лечение на пациенти с тежка до много тежка форма на идиопатичен синдром на неспокойните крака след неуспех на допаминергичната терапия“.
- CHMP счита, че данните от основното, фаза III проучване и разширената му фаза подкрепят краткосрочната и дългосрочна ефикасност на Oxupal и Targin и свързани с тях имена при втора линия симптоматично лечение на пациенти с тежка до много тежка форма на идиопатичен синдром на неспокойните крака след неуспех на допаминергичната терапия.
- Комитетът счита, че измененията в информацията за продукта са подходящи, за да ограничат рисковете от ятрогенна лекарствена зависимост, злоупотреба или неправилна употреба на лекарството, аугментация, толеранс и психологическа зависимост. Също така ще бъде проведено проучване на използването на лекарството, за да се характеризира допълнително възможния риск от толеранс, зависимост и лекарствена злоупотреба по време на дългосрочно приложение при идиопатичен синдром на неспокойните крака.
- Комитетът заключи, че с оглед на наличните данни съотношението полза/риск на Oxupal и Targin и свързани с тях имена за „втора линия симптоматично лечение на пациенти с тежка до много тежка форма на идиопатичен синдром на неспокойните крака след неуспех на допаминергичната терапия“ е положително.

Ето защо Комитетът препоръчва одобряване на изменението на условията на разрешението за употреба за лекарствените продукти, посочени в Приложение I, за които кратката характеристика на продукта, етикетите и листовките остават същите като окончателните версии, изготвени по време на процедурата на Координационната група, описана в Приложение III.