

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové závěry vědeckého hodnocení přípravků Oxynal a Targin a souvisejících názvů (viz příloha I)

Podkladové informace

Přípravek Oxynal 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a přípravek Targin 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a související názvy (OXN PR) jsou přípravky s fixní kombinací oxykodon hydrochloridu a naloxon hydrochloridu. Přípravky OXN PR jsou v současné době indikovány u „silné bolesti, kterou lze odpovídajícím způsobem zvládat pouze opioidními analgetiky“.

Dne 31. srpna 2012 držitel rozhodnutí o registraci předložil cestou postupu vzájemného uznávání změnu typu II pro přípravky Oxynal a Targin a související názvy a požádal o zařazení indikace „symptomatická léčba pacientů se středně závažným až závažným idiopatickým syndromem neklidných nohou nedostatečně léčeným dopaminergní terapií“. V průběhu postupu přezkoumání skupinou CMD(h) byla navrhaná indikace syndromu neklidných nohou omezena na „symptomatickou léčbu pacientů se závažným až velmi závažným idiopatickým syndromem neklidných nohou ve druhé linii po selhání dopaminergní terapie“.

Protože referenční a dotčené členské státy nebyly schopny dosáhnout shody ohledně změny, zahájilo Německo dne 2. května 2014 přezkoumání podle čl. 13 odst. 2 nařízení Komise (ES) č. 1234/2008.

Na základě otázek ze strany Nizozemska měl výbor CHMP zvážit následující body:

1. Otevřená fáze rozšíření studie v důsledku svých metodických omezení nepřinesla dostatek potvrzujících důkazů týkajících se přetrvávání účinnosti a dlouhodobé bezpečnosti.

Nebyly předloženy přesvědčivé vědecké důkazy, že z hlediska veřejného zdraví přínos kombinace fixních dávek oxykodonu/naloxonu v léčbě idiopatického syndromu neklidných nohou (IRLS) převyšuje očekávané nežádoucí účinky spojené s užíváním silných opioidů v dávkách ekvipotentních dávkám až 90 mg perorálně podaného morfinu: závislost, příznaky z vysazení, svévolné zvyšování dávky, nesprávné užívání a zneužívání.

2. Dostupné klinické údaje pouze z jediné krátkodobé stěžejní studie jsou při zvážení těchto rizik považovány za nedostatečné. Žadatel by proto měl předložit další zdůvodnění odlišných kritérií pro schválení na základě jedné stěžejní studie.

Vědecká diskuze

Účinnost

Dokumentace k žádosti byla za účelem prokázání účinnosti a bezpečnosti přípravků OXN PR v symptomatické léčbě pacientů se středně závažným až závažným idiopatickým syndromem neklidných nohou nedostatečně léčeným dopaminergní terapií založena na stěžejní klinické studii III. fáze (č. OXN 3502S) a otevřené fázi rozšíření studie (č. OXN 3502S).

Výsledky stěžejní klinické studie III. fáze jsou z hlediska primárních a sekundárních parametrů účinnosti (týkajících se závažnosti onemocnění a jeho vlivu na kvalitu života) i z hlediska podílu pacientů s odpovědí na léčbu a analýz různých podskupin považovány za průkazné a jednoznačné.

I při použití velmi konzervativního statistického přístupu byl rozsah účinku (snížení průměrného skóre IRLS o 5,9 bodů v porovnání s placebem) stejný nebo dokonce mírně lepší než výsledky zjištěné v placebem kontrolovaných studiích s agonisty dopaminu schválenými jako léčba první linie.

Stěžejní studie OXN3502 tedy přesvědčivě ukázala krátkodobou účinnost přípravků OXN PR ve druhé linii léčby závažného až velmi závažného syndromu neklidných nohou (RLS) po selhání dopaminergní léčby.

Přetrvávání léčebného účinku bylo hodnoceno v otevřené fázi rozšíření stěžejní studie. Do fáze rozšíření vstoupilo 97 % pacientů, kteří dokončili dvojitě zaslepenou kontrolovanou studii. Výsledky na konci fáze rozšíření v 52. týdnu ukázaly další mírné zlepšení souhrnného skóre IRLS v porovnání s výsledky na konci 12týdenní dvojitě zaslepené fáze. Průměrné skóre IRLS na konci otevřené rozšířené studie bylo 9,72, což odpovídá mírné závažnosti příznaků. Léčebný účinek během fáze rozšíření byl nezávislý na léčbě v průběhu stěžejní studie.

Kromě toho bylo na konci fáze rozšíření pozorováno v porovnání s koncem dvojitě zaslepené fáze další zlepšení stavu pacientů z hlediska sekundárních sledovaných parametrů včetně snížení závažnosti onemocnění, zlepšení spánku, zmírnění bolesti související s RLS a zlepšení kvality života.

Výbor CHMP uvedl, že průměrná denní dávka přípravků OXN PR použitá ve fázi rozšíření byla téměř stejná (a dokonce mírně nižší) jako průměrná denní dávka podávaná ve dvojitě zaslepené fázi (18,12 mg proti 22,62 mg) bez rozdílu v průměrných dávkách ve fázi rozšíření mezi podskupinami, které dříve užívaly přípravky OXN PR nebo placebo.

Výbor CHMP vzal na vědomí metodická omezení otevřené studie, avšak usoudil, že držitel rozhodnutí o registraci předložil přiměřené zdůvodnění zachování účinnosti až po dobu 52 týdnů léčby.

Výbor CHMP uvedl, že v literatuře existují důkazy, že endogenní opioidní systém je zapojen v patogenezi RLS na spinální a supraspinální úrovni, a proto je užívání opioidů v léčbě RLS věrohodně zdůvodněno^{1,2}. Výbor CHMP kromě toho zdůraznil nenaplněnou léčebnou potřebu v léčbě závažného až velmi závažného RLS.

Bezpečnost

Bylo provedeno podrobné přezkoumání údajů o bezpečnosti z dvojitě zaslepené fáze i z fáze rozšíření (OXN3502/S).

Četnost nežádoucích příhod a souvisejících nežádoucích příhod byla v obou fázích studie (OXN3502/S) z velké části srovnatelná a ukazuje na lepší snášenlivost přípravků OXN PR ve fázi rozšíření. Bezpečnostní profil byl také považován za shodný se zkušenostmi s přípravky OXN PR při léčbě bolesti, kdy jsou nežádoucí příhody rovněž častěji hlášeny na začátku terapie. V četnosti nežádoucích příhod, těžkých nežádoucích příhod a závažných nežádoucích příhod (celkově i souvisejících s léčbou) u mladých osob oproti starším osobám ani u žen oproti mužům nebyly zjištěny významnější rozdíly.

Ve studiích OXN3502/S nebyl hlášen žádný případ svévolného zvýšení dávky, vytvoření tolerance, psychické závislosti (narkomanie), zneužívání nebo nesprávného užívání.

Přezkoumání „závislosti na opioidech“ ukázalo, že v rámci standardních postupů hlášení nežádoucích příhod byly během fáze rozšíření hlášeny dva případy příznaků z vysazení. Dalších 10 pacientů ze 176 uvedlo při speciální návštěvě v rámci následného sledování za 4 týdny po ukončení fáze rozšíření příznaky fyzické závislosti. Protokol nicméně nevyžadoval postupné snižování dávky a u většiny těchto pacientů nebylo postupné snižování dávky provedeno.

Tato zjištění jsou v souladu s výsledky sledování po uvedení přípravků OXN PR na trh při léčbě bolesti, kdy jsou závislost a související zneužívání pečlivě monitorovány.

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.

Výbor CHMP souhlasil s tím, že riziko fyzické závislosti a související reakce z vysazení lze zmírnit a dostatečným způsobem řešit zesílením navrženého doporučení k postupnému snižování dávky.

Na základě klinických zkušeností a klinických doporučení je potenciální zneužívání a nesprávné užívání opioidních analgetik v kontrolované léčbě bolesti považováno za nízké. V porovnání s jinými opioidy se u přípravků OXN PR také očekává menší potenciál pro psychickou závislost a zneužívání, protože se jedná o formu s prodlouženým uvolňováním, přičemž je dnes všeobecně akceptován poznatek, že riziko psychické závislosti se zvyšuje u léků s rychlejším uvolňováním. Navíc se předpokládá jen nízké riziko parenterálního a intranazálního nesprávného užívání přípravků OXN PR jedinci závislími na opioidních agonistech, protože z důvodu povahy naloxonu jako antagonisty opioidních receptorů lze očekávat značné příznaky z vysazení.

Výbor CHMP proto potvrdil, že užívání přípravků OXN PR ve formě s prodlouženým uvolňováním oxykodonu a naloxonu snižuje riziko zneužívání nebo nesprávného užívání.

Pro další zvýšení bezpečnosti a správnosti užívání přípravků OXN PR v indikaci IRLS byla navíc maximální denní dávka omezena na 60 mg/den. Výbor CHMP je toho názoru, že v souhrnu údajů o přípravku je třeba v rámci doporučeného dávkování uvést průměrnou denní dávku 20 mg/10 mg oxykodon hydrochloridu / naloxonu podávanou ve stěžejní studii, která je značně nižší než dávky potřebné u indikace bolesti. Na léčbu RLS pomocí přípravků OXN PR by měl dohlížet lékař se zkušenostmi s léčbou IRLS.

Léčba přípravky OXN PR je u RLS kontraindikována u pacientů, kteří mají v anamnéze zneužívání opioidů. Do informací o přípravku bylo přidáno upozornění týkající se ospalosti / ataku spánku a schopnosti řídit / obsluhovat stroje v souladu s informací uvedenou v příslušných informacích o přípravku u dopaminergních látek schválených v indikaci RLS.

Kromě toho byly v bodu 4.2 souhrnu údajů o přípravku navrženy jasné pokyny pravidelně každé 3 měsíce individuálně přehodnocovat přínosy a rizika u pacientů s RLS a zvážit režim vysazení léčby s postupným snižováním dávky dříve, než délka léčby překročí 1 rok.

Do bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku je zařazeno další varování týkající se podávání přípravků OXN PR u starších pacientů bez ohledu na indikaci.

Na základě požadavku během postupu skupiny CMD(h) žadatel dále přislíbil provést studii užívání léků a následně po jejím schválení aktualizovat plán řízení rizik a řešit tak obavy vycházející z nejasností, zda údaje z klinické studie včetně dlouhodobého rozšíření plně charakterizují riziko vytvoření tolerance, závislosti a zneužívání léku při dlouhodobém podávání u IRLS.

Závěr

Výbor CHMP usoudil, že údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci dostatečně podporují podávání přípravků Oxynal a Targin a souvisejících názvů ve druhé linii symptomatické léčby pacientů se závažným až velmi závažným idiopatickým syndromem neklidných nohou po selhání dopaminergní terapie. Výbor CHMP také vzal na vědomí rizika iatrogenní lékové závislosti, zneužívání nebo nesprávného užívání léku, svévolného zvýšení dávky, vytvoření tolerance a psychické závislosti u přípravků Oxynal a Targin a souvisejících názvů. Celkově výbor CHMP usoudil, že přínosy přípravků Oxynal a Targin a souvisejících názvů v uvažované indikaci převyšují rizika za předpokladu dodatečných opatření pro minimalizaci rizik, která již odsouhlasila skupina CMD(h), a doporučených změn v informacích o přípravku.

Zdůvodnění změn podmínek rozhodnutí o registraci a potřebných úprav odpovídajících bodů souhrnu údajů o přípravku

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil přezkoumání podle čl. 13 odst. 2 nařízení č. 1234/2008,
- výbor přezkoumal všechny dostupné údaje na podporu bezpečnosti a účinnosti přípravků Oxynal a Targin a souvisejících názvů ve „druhé linii symptomatické léčby pacientů se závažným až velmi závažným idiopatickým syndromem neklidných nohou po selhání dopaminergní terapie“,
- výbor usoudil, že údaje ze stěžejní studie III. fáze a fáze jejího rozšíření dokládají krátkodobou a dlouhodobou účinnost přípravků Oxynal a Targin a souvisejících názvů ve druhé linii symptomatické léčby pacientů se závažným až velmi závažným idiopatickým syndromem neklidných nohou po selhání dopaminergní terapie,
- výbor usoudil, že úpravy v informacích o přípravku jsou vhodné pro zmírnění rizik iatrogenní lékové závislosti, zneužívání nebo nesprávného užívání léku, svévolného zvýšení dávky, vytvoření tolerance a psychické závislosti. Bude také provedena studie užívání léků, která dále popíše možné riziko vytvoření tolerance, závislosti a zneužívání léku při dlouhodobém užívání u idiopatického syndromu neklidných nohou,
- výbor dospěl k závěru, že z hlediska dostupných údajů je poměr přínosů a rizik přípravků Oxynal a Targin a souvisejících názvů ve „druhé linii symptomatické léčby pacientů se závažným až velmi závažným idiopatickým syndromem neklidných nohou po selhání dopaminergní léčby“ příznivý.

Výbor proto doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci léčivých přípravků uvedených v příloze I, u kterých zůstávají souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace stejné jako finální verze, které byly získány v rámci postupu koordinační skupiny, s úpravami uvedenými v příloze III.