

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de la autorización de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Oxynal y Targin y denominaciones asociadas (ver anexo I)

Información preliminar

Oxynal 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg comprimidos de liberación prolongada y Targin 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg comprimidos de liberación prolongada y denominaciones asociadas (OXN PR) son productos de combinación a dosis fijas que contienen clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona. La indicación actual de OXN PR es «dolor intenso, que no puede controlarse adecuadamente solo con analgésicos opiáceos».

El 31 de agosto de 2012, el TAC presentó una variación de tipo II mediante un procedimiento de reconocimiento mutuo (PRM) para Oxynal y Targin y denominaciones asociadas, solicitando que se incluyera la indicación «tratamiento sintomático en pacientes con síndrome de las piernas inquietas idiopático moderado o intenso insuficientemente controlado con terapia dopaminérgica». Durante el procedimiento de arbitraje del CMD(h), la indicación propuesta para el síndrome de las piernas inquietas se restringió a «tratamiento sintomático de segunda línea en pacientes con síndrome de las piernas inquietas idiopático intenso o muy intenso, cuando no ha dado resultado la terapia dopaminérgica».

Como el Estado miembro de referencia y los Estados miembros afectados no lograron alcanzar un acuerdo respecto a la modificación, el 2 de mayo de 2014 Alemania inició un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 13, apartado 2, del Reglamento CE nº 1234/2008.

Basándose en las cuestiones planteadas por los Países Bajos, los puntos que debía tomar en consideración el CHMP eran los siguientes:

1. Hay una falta de pruebas que confirmen el mantenimiento de la eficacia y la seguridad a largo plazo, ya que estas no han sido aportadas por la fase de extensión abierta del estudio, dadas sus limitaciones metodológicas.

No se han aportado pruebas científicas convincentes, desde el punto de vista de la salud pública, de que los beneficios de la combinación de dosis fijas de oxicodona/naloxona en el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas idiopático (SPII) superen a los efectos adversos esperados del uso de opiáceos potentes en dosis equipotentes a la dosis de 90 mg de morfina oral: dependencia, síndrome de abstinencia, tolerancia, mal uso y abuso.

2. Los datos clínicos disponibles, procedentes de un solo ensayo fundamental de corta duración, se consideran insuficientes para valorar los riesgos. Por tanto, el solicitante debe aportar más justificaciones que los distintos criterios para la aprobación basados en un solo ensayo fundamental.

Debate científico

Eficacia

Para demostrar la eficacia y seguridad de OXN PR en el tratamiento sintomático de pacientes con síndrome de las piernas inquietas idiopático moderado o intenso insuficientemente controlado con terapia dopaminérgica, el expediente de solicitud se basó en un estudio clínico fundamental en fase III (nº OXN 3502) y en la fase de extensión abierta del estudio (nº OXN 3502S).

Los resultados del estudio clínico fundamental en fase III se consideraron sólidos y fiables por lo que respecta a los parámetros de eficacia principales y secundarios (que abordaron la intensidad y repercusiones de la enfermedad y la calidad de vida), a las tasas de respuesta al tratamiento y a los distintos análisis de subgrupos.

Incluso con un enfoque estadístico muy conservador, la magnitud del efecto (disminución media del SPII de 5,9 puntos comparado con placebo) fue similar o incluso ligeramente superior a los resultados obtenidos en los estudios controlados con placebo realizados con agonistas de la dopamina aprobados como primera línea de tratamiento.

Por tanto, la eficacia a corto plazo de OXN PR como segunda línea de tratamiento del SPI intenso o muy intenso cuando no ha dado resultado el tratamiento dopaminérgico ha quedado demostrada de forma convincente en el estudio fundamental OXN3502.

El mantenimiento de los efectos del tratamiento se investigó en una fase de extensión abierta del estudio fundamental. El 97 % de los pacientes que finalizaron el estudio controlado doble ciego participaron en la fase de extensión. Los resultados al final de la fase de extensión, en la semana 52, demostraron un aumento ligeramente mayor en la suma de las puntuaciones del SPII, comparado con los resultados finales de la fase doble ciego de 12 semanas. La puntuación media del SPII al final del estudio de extensión abierto fue de 9,72 y corresponde a una intensidad de los síntomas leve. El efecto del tratamiento durante la fase de extensión fue independiente del tratamiento recibido durante el estudio fundamental.

Además, se observaron otras mejoras en la enfermedad de los pacientes al final de la fase de extensión, en comparación con el final de la fase doble ciego, en los parámetros de eficacia secundarios, como disminución de la intensidad de la enfermedad, mejora del sueño, dolor relacionado con el SPI y calidad de vida, respectivamente.

El CHMP señaló que la dosis diaria media de OXN PR utilizada en la fase de extensión fue casi idéntica (e incluso ligeramente inferior) a la dosis diaria media utilizada durante la fase doble ciego (18,12 mg frente a 22,62 mg), sin diferencias en las dosis medias de la fase de extensión entre los subgrupos tratados previamente con OXN PR o placebo.

El CHMP reconoció las limitaciones metodológicas del estudio abierto, pero consideró que el TAC aportaba justificaciones razonables para el mantenimiento del efecto hasta 52 semanas de tratamiento.

El CHMP señaló que existen pruebas en la literatura científica de que el sistema opioideo endógeno está implicado en la patogenia del SPI a un nivel medular y supramedular y, por tanto, es un argumento plausible para justificar el uso de opiáceos en el tratamiento del SPI^{1,2}. Además, el CHMP destacó las necesidades médicas no cubiertas para el tratamiento del SPI intenso o muy intenso.

Seguridad

Se ha llevado a cabo una revisión detallada de los datos de seguridad del estudio doble ciego y de la fase de extensión abierta (OXN3502/S).

La frecuencia de acontecimientos adversos y acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fue prácticamente comparable en ambas fases del estudio (OXN3502/S) y apuntaba a una mayor tolerabilidad de OXN PR en la fase de extensión. El perfil de seguridad también se consideró similar al observado para OXN PR en el tratamiento del dolor, donde también se comunican acontecimientos adversos con más frecuencia al inicio del tratamiento. No se observaron diferencias notables en la frecuencia de acontecimientos adversos, acontecimientos adversos intensos y acontecimientos adversos graves (en general y relacionados con el tratamiento) entre pacientes jóvenes y de edad avanzada, ni entre mujeres y hombres.

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.

No se comunicaron casos de síntomas en aumento, tolerancia, dependencia psicológica (adicción), abuso o mal uso en los estudios OXN3502/S.

La revisión de la «dependencia de opiáceos» reveló que durante la fase de extensión se recogieron dos informes de síntomas de abstinencia como parte de los procedimientos estándar de notificación de acontecimientos adversos. Además, 10 pacientes de 176 comunicaron signos de dependencia física a raíz de una visita de seguimiento específica 4 semanas después de finalizar la fase de extensión. Sin embargo, el protocolo no estipularon ajustes de dosis y en la mayoría de esos pacientes no se llevaron a cabo tales ajustes.

Estos resultados concuerdan con los datos de farmacovigilancia para OXN PR en el tratamiento del dolor, donde la adicción y el consiguiente abuso se controlan cuidadosamente.

El CHMP estuvo de acuerdo en que el riesgo de dependencia física y el síndrome de abstinencia asociado a ella pueden atenuarse y manejarse adecuadamente mediante la recomendación de seguir una estricta reducción de la dosis.

Conforme a la experiencia y las directrices clínicas, el posible abuso y mal uso de los analgésicos opiáceos en el tratamiento de control del dolor se considera bajo. También se espera que, en comparación con otros opiáceos, las posibilidades de que OXN PR produzca dependencia psicológica y abuso sean bajas, dado que se trata de una formulación de liberación prolongada y, según los conocimientos actualmente aceptados, el riesgo de dependencia psicológica aumenta cuanto más rápida es la liberación del fármaco. Además, se espera que el riesgo de mal uso de OXN PR por vía parenteral o nasal por parte de personas dependientes de los agonistas opioideos sea bajo, ya que se esperan marcados síntomas de abstinencia debido al papel de la naloxona como antagonista de los receptores opioideos.

En consecuencia, el CHMP aceptó que el uso de OXN PR en una formulación de liberación prolongada de oxicodona y naloxona reduce el riesgo de abuso o mal uso.

Además, a fin de aumentar aún más la seguridad y el uso adecuado de OXN PR en la indicación para el SPII, la dosis diaria máxima se ha limitado a 60 mg/día. El CHMP opina que la dosis diaria media de 20 mg/10 mg de clorhidrato de oxicodona/clorhidrato de naloxona utilizada en el estudio fundamental, y sustancialmente más baja que la dosis necesaria en la indicación para el dolor, debe mencionarse en el RCP como guía posológica. El tratamiento del SPI con OXN PR debe supervisarlo un médico con experiencia en el tratamiento del SPII.

El tratamiento del SPI con OXN PR está contraindicado en personas con antecedentes de abuso de opiáceos. Se han añadido en la información sobre el producto advertencias relativas a la somnolencia/crisis de sueño y la capacidad para conducir/manejar maquinaria, de acuerdo con lo señalado en las correspondientes informaciones sobre el producto de las sustancias dopaminérgicas aprobadas en la indicación para el SPII.

Además, se han propuesto respecto a la sección 4.2 del RCP instrucciones claras para reevaluar los beneficios y riesgos en pacientes con SPI de forma periódica (cada 3 meses) y plantearse un régimen de retirada mediante la disminución gradual de la dosis antes de que el tratamiento se prolongue más de 1 año.

En la sección 4.4 del RCP se ha incluido la necesidad de una mayor precaución cuando OXN PR se administra a pacientes ancianos, sea cual sea la indicación.

Como se solicitó durante el procedimiento del CMDh, el solicitante se ha comprometido además a realizar un estudio sobre el consumo del fármaco (DUS) y a actualizar el plan de gestión de riesgos (PGR) tras la aprobación del DUS, a fin de abordar los problemas derivados de las incertidumbres de

los datos del estudio clínico, a saber, que en la fase de extensión podría no estar totalmente caracterizado un posible riesgo de tolerancia, dependencia y abuso con el uso a largo plazo en el SPII.

Conclusión

El CHMP consideró que los datos presentados por el TAC eran suficientes para respaldar el uso de Oxynal y Targin y denominaciones asociadas en el tratamiento sintomático de segunda línea en pacientes con síndrome de las piernas inquietas idiopático intenso o muy intenso, cuando no ha dado resultado la terapia dopaminérgica. El CHMP también tuvo en cuenta los riesgos de dependencia yatrógena, abuso o mal uso del fármaco, síntomas en aumento, tolerancia y dependencia psicológica asociados al tratamiento con Oxynal y Targin y denominaciones asociadas. En general, el CHMP consideró que los beneficios de Oxynal y Targin y denominaciones asociadas en la indicación que se pretende sobrepasan los riesgos, teniendo en cuenta las medidas de minimización de riesgos ya acordadas con el CMD(h) y los cambios recomendados en la información sobre el producto.

Motivos para la modificación de los términos de la autorización de comercialización con las modificaciones de las secciones relevantes del resumen de las características del producto

Considerando que

- El Comité ha estudiado el procedimiento de conformidad con el artículo 13, apartado 2, del Reglamento nº 1234/2008.
- El Comité ha revisado todos los datos disponibles que respaldan la eficacia y seguridad de Oxynal y Targin y denominaciones asociadas en el «tratamiento sintomático de segunda línea en pacientes con síndrome de las piernas inquietas idiopático intenso o muy intenso, cuando no ha dado resultado la terapia dopaminérgica».
- El Comité ha considerado que los datos del estudio fundamental en fase III y la fase de extensión del estudio respaldan la eficacia a corto y largo plazo de Oxynal y Targin y denominaciones asociadas en el tratamiento sintomático de segunda línea en pacientes con síndrome de las piernas inquietas idiopático intenso o muy intenso, cuando no ha dado resultado la terapia dopaminérgica.
- El Comité ha considerado que las modificaciones en la información sobre el producto son adecuadas para atenuar el riesgo de dependencia yatrógena, abuso o mal uso del fármaco, síntomas en aumento, tolerancia y dependencia psicológica. También se llevará a cabo un estudio sobre el consumo de fármacos para caracterizar con más exactitud el riesgo de tolerancia, dependencia y abuso del fármaco con el uso a largo plazo en el síndrome de las piernas inquietas idiopático.
- El Comité ha concluido, a la vista de los datos disponibles, que la relación beneficio/riesgo de Oxynal y Targin y denominaciones asociadas en el «tratamiento sintomático de segunda línea en pacientes con síndrome de las piernas inquietas idiopático intenso o muy intenso, cuando no ha dado resultado la terapia dopaminérgica» es positiva.

Por tanto, el Comité ha recomendado aceptar la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos indicados en el anexo I, para los cuales quedan como versiones finales los resúmenes de las características del producto, el etiquetado y los prospectos que se alcanzaron durante el procedimiento del grupo de coordinación como se menciona **Directive 2001/82/EC** en el anexo III.