

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmisteita nimeltä Oxynal ja Targin ja muita kauppanimiä (ks. liite I)

Taustaa

Oxynal 10 mg / 5 mg ja 20 mg / 10 mg depottabletit, Targin 5 mg / 2,5mg, 10 mg / 5 mg, 20 mg / 10 mg ja 40 mg / 20 mg depottabletit ja muut kauppanimet (OXN PR) ovat kiinteitä yhdistelmävalmisteita, jotka sisältävät oksikodonihydrokloridia ja naloksonihydrokloridia. OXN PR -valmisteiden nykyinen käyttöaihe on "kova kipu, jota voidaan hallita riittävästi ainoastaan euforisoivilla kipulääkkeillä".

Myyntiluvan haltija toimitti 31. elokuuta 2012 Oxynal-valmistetta, Targin-valmistetta ja muita kauppanimiä koskevan tyypin II muutoshakemuksen keskinäisen tunnustamismenettelyn kautta. Hakemuksen tarkoituksena oli lisätä käyttöaihe "keskivaikean tai vaikean idiopaattisen levottomien jalkojen oireyhtymän oireenmukainen hoito potilailla, joilla dopaminergisella hoidolla ei saada riittävää vastetta". Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (CMD(h)) käsittelyn aikana ehdotettu levottomien jalkojen oireyhtymää koskeva käyttöaihe rajattiin muotoon "vaikean tai erittäin vaikean idiopaattisen levottomien jalkojen oireyhtymän toissijainen oireenmukainen hoito, kun dopaminerginen hoito ei ole tehonnut".

Koska viitejäsenvaltio ja asianosaiset jäsenvaltiot eivät päässeet muutoksesta yksimielisyyteen, Saksa käynnisti 2. toukokuuta 2014 komission asetuksen (EY) N:o 1234/2008 13 artiklan 2 kohdan mukaisen menettelyn.

Alankomaiden esittämien kysymysten perusteella lääkevalmistekomitea käsitteli seuraavia seikkoja:

Vahvistavaa näyttöä tehon säilymisestä ja pitkäaikaisesta turvallisuudesta ei ole riittävästi, sillä avoimessa jatkotutkimusvaiheessa on metodologisia puutteita.

Kansanterveyden näkökulmasta vakuuttavaa tieteellistä näyttöä ei ole toimitettu siitä, että oksikodonin/naloksonin kiinteäannoksisen yhdistelmän hyöty idiopaattisen levottomien jalkojen oireyhtymän hoidossa on suurempi kuin odotettavissa olevat riippuvuuteen, vieroitukseen, oireiden lisääntymiseen ja väärinkäyttöön liittyvät haittavaikutukset, jotka liittyvät vahvojen opioidien käyttöön annoksina, jotka vastaavat teholtaan enintään 90 mg:n annosta suun kautta otettavaa morfiinia.

Käytettävissä on vain yhden lyhytaikaisen päätutkimuksen kliiniset tiedot, joita ei pidetä riskien kannalta riittävinä. Hyväksyminen yhden päätutkimuksen perusteella edellyttää lisää perusteluja hakijalta.

Tieteellinen keskustelu

Teho

Hakemusaineisto perustui vaiheen III kliiniseen päätutkimukseen (nro OXN3502) ja avoimeen jatkotutkimusvaiheeseen (nro OXN3502S), jotta OXN PR -valmisteen turvallisuus ja teho voitaisiin osoittaa keskivaikean tai vaikean idiopaattisen levottomien jalkojen oireyhtymän oireenmukaisessa hoidossa potilailla, joilla dopaminergisella hoidolla ei saada riittävää vastetta.

Vaiheen III kliinisen päätutkimuksen tuloksia pidetään luotettavina, ja tehon ensisijaiset ja toissijaiset parametrit, jotka liittyvät sairauden vakavuuteen ja vaikutuksiin sekä elämänlaatuun, ja hoitoon vastanneiden määrät ja erilaiset alaryhmäanalyysit ovat johdonmukaisia tulosten kanssa.

Jopa erittäin varovaisella tilastollisella lähestymistavalla vaikutuksen suuruus (idiopaattisen levottomien jalkojen oireyhtymän pisteytys laskee keskimäärin 5,9 pistettä enemmän kuin lumelääkkeellä) oli vastaava tai jopa parempi kuin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, jotka koskivat ensisijaiseksi hoidoksi hyväksytyjä dopamiinagonisteja.

Siksi OXN PR -valmisteen lyhytaikainen teho vaikean tai erittäin vaikean levottomien jalkojen oireyhtymän toissijaisena hoitona, kun dopaminerginen hoito ei ole tehonnut, on osoitettu vakuuttavasti päätutkimuksessa OXN3502.

Hoitovaikutuksen pysyvyyttä tutkittiin päätutkimuksen avoimessa jatkovaiheessa. Jatkovaiheeseen siirtyi 97 prosenttia potilaista, jotka olivat loppuun saakka mukana kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa tutkimuksessa. Jatkovaiheen lopussa viikolla 52 tulokset osoittivat, että idiopaattisen levottomien jalkojen oireyhtymän vaikeutta kuvaavat yhteispisteet (IRLS) olivat hieman paremmat kuin 12 viikkoa kestäneen kaksoissokkoutetun vaiheen loppupuolella. Keskimääräiset IRLS-pisteet olivat avoimen jatkotutkimuksen loputtua 9,72, mikä vastaa lievää oireyhtymää. Jatkovaiheen hoitovaikutus ja päätutkimuksen hoito eivät olleet riippuvaisia toisistaan.

Lisäksi potilaiden tila oli jatkovaiheen jälkeen parempi kuin kaksoissokkoutetun vaiheen jälkeen mitattuna tehon toissijaisilla parametreilla, kuten sairauden vakavuuden lieventymisellä, nukkumisen parantumisella, levottomien jalkojen oireyhtymään liittyvällä kivulla ja elämänlaadulla.

Lääkevalmistekomitea totesi, että jatkovaiheessa käytetty keskimääräinen OXN PR -päiväannos oli melkein sama (tai jopa pienempi) kuin kaksoissokkoutetussa vaiheessa käytetty päiväannos (18,12 mg vs. 22,62 mg), eikä keskimääräisessä annoksessa ollut jatkovaiheessa eroa aiemmin OXN PR -valmistetta tai lumelääkettä saaneiden alaryhmien välillä.

Lääkevalmistekomitea huomioi avoimen tutkimuksen metodologiset puutteet, mutta katsoi, että myyntiluvan haltija oli toimittanut riittävät perustelut sille, että vaikutus säilyy 52 hoitoviikon ajan.

Lääkevalmistekomitea totesi, että kirjallisuudessa on näyttöä siitä, että endogeeninen opioidijärjestelmä liittyy levottomien jalkojen oireyhtymän syntyyn spinaalisella ja supraspinaalisella tasolla, joten opioidien käyttö levottomien jalkojen oireyhtymässä on perusteltua^{1,2}. Lisäksi lääkevalmistekomitea korosti sitä, että vaikean ja erittäin vaikean levottomien jalkojen oireyhtymän hoidossa on täyttymätön lääketieteellinen tarve.

Turvallisuus

Sekä kaksoissokkoutetun vaiheen että jatkovaiheen (OXN3502/S) turvallisuustietoja tarkasteltiin yksityiskohtaisesti.

Haittavaikutusten ja lääkkeeseen liittyvien haittavaikutusten määrä oli pääosin verrattavissa kummassakin tutkimusvaiheessa (OXN3502/S) ja viittaa siihen, että OXN PR -valmistetta siedettiin paremmin jatkovaiheessa. Turvallisuusprofiiliin katsottiin vastaavan OXN PR -valmisteeseen ja kivun hoitoon liittyvää kokemusta, jonka mukaan haittavaikutuksia ilmoitetaan myös useimmin hoidon alussa. Haittavaikutusten, vaikeiden haittavaikutusten ja vakavien haittavaikutusten (yleisten ja hoitoon liittyvien) yleisyydessä ei ollut eroja nuorien ja vanhojen potilaiden tai naispuolisten ja miespuolisten potilaiden välillä.

Oireiden lisääntymistä, toleranssia, psyykkistä riippuvuutta tai väärinkäyttöä ei raportoitu tutkimuksissa OXN3502/S.

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.

Opioidiriippuvuuden tarkastelussa paljastui, että jatkovaiheessa saatiin kaksi ilmoitusta vieroitusoireista osana tavanomaista haittavaikutusten raportointia. Lisäksi 10 potilasta 176 potilaasta ilmoitti fyysisen riippuvuuden oireista käydessään seurantakäynnillä neljä viikkoa jatkovaiheen loppumisen jälkeen. Tutkimussuunnitelmassa ei kuitenkaan edellytetä annoksen pienentämistä eikä potilaiden enemmistön annosta pienennetty.

Nämä löydökset vastaavat tuloksia, joita on saatu OXN PR -valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa, jossa riippuvuutta ja väärinkäyttöä seurataan tarkasti.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että fyysisen riippuvuuden ja siihen liittyvän vieroitusreaktion riskiä voidaan pienentää ja hallita riittävästi ehdotetulla vahvistetulla ohjeella annoksen pienentämisestä.

Kliinisen kokemuksen ja kliinisten ohjeiden perusteella euforisoivien kipulääkkeiden väärinkäytön mahdollisuutta pidetään vähäisenä kontrolloidussa kivunhoidossa. OXN PR -valmisteen odotetaan aiheuttavan vähemmän todennäköisesti psyykkistä riippuvuutta ja väärinkäyttöä kuin muut opioidit, sillä se on depotvalmiste, ja nykytiedon mukaan lääkkeen nopea vapautuminen lisää psyykkisen riippuvuuden riskiä. Lisäksi OXN PR -valmisteen parenteraalisen tai intranasaalisen väärinkäytön riski on oletettavasti pieni opioidiagonisteista riippuvaisilla henkilöillä, sillä naloksonin antagonistinen vaikutus opioidireseptoreihin aiheuttaa selviä vieroitusoireita.

Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, että oksikodonia ja naloksonia sisältävän depotvalmisteen (OXN PR) käyttö pienentää väärinkäytön riskiä.

Jotta OXN PR -valmisteen turvallisuutta ja asianmukaista käyttöä voidaan edistää idiopaattisen levottomien jalkojen oireyhtymän hoidossa, enimmäisannos päivässä on 60 mg.

Lääkevalmistekomitean mielestä valmisteyhteenvedossa on mainittava annostuksen tueksi, että päätutkimuksessa käytetty keskimääräinen päiväannos oli 20 mg oksikodonihydrokloridia ja 10 mg naloksonihydrokloridia, mikä on merkittävästi pienempi kuin kivun hoitoon tarvittava annos. Lääkäriin, jolla on kokemusta idiopaattisen levottomien jalkojen oireyhtymän hoidosta, on valvottava levottomien jalkojen oireyhtymän hoitoa OXN PR -valmisteella.

OXN PR -valmisteen käyttö levottomien jalkojen oireyhtymän hoidossa on vasta-aiheista, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt opioidien väärinkäyttöä. Tuotetietoihin on lisätty uneliaisuutta ja nukahtamiskohtauksia sekä ajokykyä ja koneiden käyttökykyä koskeva varoitus levottomien jalkojen oireyhtymän hoitoon hyväksytyjen dopaminergisten aineiden tuotetietojen mukaisesti.

Lisäksi valmisteyhteenvedon kohtaan 4.2 on ehdotettu selkeitä ohjeita siitä, että levottomien jalkojen oireyhtymää sairastavan potilaan hyödyt ja riskit on arvioitava uudelleen kolmen kuukauden välein ja että annoksen pienentämistä vähitellen on harkittava, ennen kuin hoitoa jatketaan yli vuoden.

Valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 on lisätty varoitus, joka koskee OXN PR -valmisteen antoa vanhuksille käyttöaiheesta riippumatta.

Hakija on sitoutunut CMDh:n menettelyyn liittyvästä pyynnöstä tekemään lääkkeidenkäyttötutkimuksen ja päivittämään riskihallintasuunnitelman lääkkeidenkäyttötutkimuksen hyväksymisen jälkeen, sillä on epävarmaa, luonnehtivatko kliinisen tutkimuksen tiedot ja pitkäaikaisen jatkovaiheen tiedot täysin mahdollista toleranssin, riippuvuuden ja lääkkeen väärinkäytön riskiä idiopaattisen levottomien jalkojen oireyhtymän pitkäaikaisessa hoidossa.

Johtopäätökset

Lääkevalmistekomitea katsoi, että myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot tukivat riittävästi Oxynal-valmisteen, Targin-valmisteen ja muiden kauppanimien käyttöä vaikean tai erittäin vaikean idiopaattisen levottomien jalkojen oireyhtymän toissijaiseen oireenmukaiseen hoitoon, kun dopaminerginen hoito ei ole tehonnut. Lääkevalmistekomitea huomioi hoidosta johtuvan riippuvuuden,

väärinkäytön, oireiden lisääntymisen, toleranssin ja psyykkisen riippuvuuden riskin, joka liittyy Oxynal-valmisteeseen, Targin-valmisteeseen ja muihin kauppanimiin. Lääkevalmistekomitea katsoi, että Oxynal-valmisteen, Targin-valmisteen ja muiden kauppanimien hyöty on suurempi kuin riskit haetussa käyttöaiheessa, kun CMD(h):n päättämät uudet riskejä pienentävät toimet ja tuotetietoihin suosittelemat muutokset huomioidaan.

Perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle ja valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea käsitteli lausuntopyynnön asetuksen (EY) N:o 1234/2008 13 artiklan 2 kohdan mukaisesti.
- Lääkevalmistekomitea tarkasteli kaikkia saatavissa olevia tietoja, jotka tukevat Oxynal-valmisteen, Targin-valmisteen ja muiden kauppanimien turvallisuutta ja tehoa vaikean tai erittäin vaikean idiopaattisen levottomien jalkojen oireyhtymän toissijaiseen oireenmukaiseen hoitoon, kun dopaminerginen hoito ei ole tehonnut.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että vaiheen III päätutkimuksen ja jatkovaiheen tiedot tukevat Oxynal-valmisteen, Targin-valmisteen ja muiden kauppanimien lyhyt- ja pitkäaikaista tehoa vaikean tai erittäin vaikean idiopaattisen levottomien jalkojen oireyhtymän toissijaisessa oireenmukaisessa hoidossa, kun dopaminerginen hoito ei ole tehonnut.
- Komitea katsoi, että tuotetietojen muutokset pienentävät asianmukaisesti hoidosta johtuvan riippuvuuden, lääkkeen väärinkäytön, oireiden lisääntymisen, toleranssin ja psyykkisen riippuvuuden riskiä. Lisäksi tehdään lääkkeidenkäyttötutkimus, jonka avulla luonnehditaan toleranssin, riippuvuuden ja väärinkäytön riskiä idiopaattisen levottomien jalkojen oireyhtymän pitkäaikaisessa hoidossa.
- Lääkevalmistekomitea katsoi saatavissa olevien tietojen perusteella, että Oxynal-valmisteen, Targin-valmisteen ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhde on myönteinen käyttöaiheessa "vaikean tai erittäin vaikean idiopaattisen levottomien jalkojen oireyhtymän toissijaiseen oireenmukaiseen hoitoon, kun dopaminerginen hoito ei ole tehonnut".

Näin ollen lääkevalmistekomitea suositteli liitteessä I tarkoitettujen lääkevalmisteiden myyntilupien ehtojen muuttamista. Valmisteyhteenvedon, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteiden lopulliset koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laaditut versiot on esitetty liitteessä III.