

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique d'Oxynal et de Targin et noms associés (voir Annexe I)

Contexte

Oxynal comprimés à libération prolongée de 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg et Targin comprimés à libération prolongée de 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg et noms associés (OXN PR) sont des associations fixes de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone. OXN PR est actuellement indiqué dans le traitement des «douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes».

Le 31 août 2012, le titulaire de l'AMM a soumis une modification de type II via une procédure de reconnaissance mutuelle (PRM) pour Oxynal et Targin et noms associés, afin de demander l'inclusion du «traitement symptomatique des patients atteints du syndrome idiopathique des jambes sans repos modéré à sévère pour lesquels un traitement dopaminergique n'a pas été suffisant». Au cours de la procédure de saisine du CMD(h), l'indication dans le traitement du syndrome des jambes sans repos a été restreinte au «traitement symptomatique de seconde intention des patients atteints du syndrome idiopathique des jambes sans repos sévère à très sévère après échec d'un traitement dopaminergique».

Étant donné que l'État membre de référence et les États membres concernés ne sont pas parvenus à un accord sur la modification, le 2 mai 2014, l'Allemagne a entamé une procédure de saisine au titre de l'article 13, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 1234/2008.

Sur la base des questions soulevées par les Pays-Bas, les points devant être pris en considération par le CHMP étaient les suivants:

1. Il existe un manque d'éléments de preuve confirmant le maintien de l'efficacité et la sécurité à long terme, qui n'ont pas été fournis par la phase d'étude d'extension en ouvert, en raison de ses limitations méthodologiques.

Aucune preuve scientifique convaincante n'a été fournie au regard de la santé publique indiquant que les bénéfices de l'association à dose fixe d'oxycodone/naloxone dans le traitement du syndrome idiopathique des jambes sans repos (SIJSR) sont supérieurs aux effets indésirables attendus associés à l'utilisation d'opioïdes forts à des doses aussi puissantes que des doses allant jusqu'à 90 mg de morphine par voie orale; en l'occurrence, dépendance, manque, augmentation, mésusage et abus.

2. Les données cliniques disponibles provenant d'un seul essai pivot à court terme sont jugées insuffisantes compte tenu des risques. Par conséquent, de plus amples justifications des différents critères d'approbation sur la base d'un essai pivot doivent être apportées par le demandeur.

Discussion scientifique

Efficacité

Afin de démontrer l'efficacité et la sécurité d'OXN PR dans le traitement symptomatique des patients atteints du syndrome idiopathique des jambes sans repos (SIJSR) modéré à sévère pour lesquels un traitement dopaminergique n'a pas été suffisant, le dossier de demande était fondé sur une étude clinique pivot de phase III (OXN3502) et une étude d'extension en ouvert (OXN3502S).

Les résultats de l'étude clinique pivot de phase III sont jugés solides et cohérents en ce qui concerne les paramètres principaux et secondaires d'efficacité (portant sur la sévérité et l'incidence de la maladie et la qualité de vie) ainsi que les taux de réponse et les diverses analyses en sous-groupes.

Même en utilisant une approche statistique très prudente, l'importance de l'effet (diminution du score moyen de SIJSR de 5,9 points par comparaison avec le placebo) était conforme ou même légèrement plus grande que les résultats observés dans les études contrôlées contre placebo avec des agonistes dopaminergiques approuvés en tant que traitement de première intention.

Par conséquent, l'efficacité à court terme d'OXN PR en tant que traitement de seconde intention du syndrome des jambes sans repos (SJSR) sévère à très sévère après échec d'un traitement dopaminergique a été démontrée de façon convaincante dans l'étude pivot OXN3502.

Le maintien de l'effet du traitement a été examiné dans la phase d'extension en ouvert de l'étude pivot. 97 % des patients ayant terminé l'étude en double aveugle contrôlée ont été inclus dans la phase d'extension. Les résultats à la fin de la phase d'extension à la 52^{ème} semaine ont montré une nouvelle amélioration légère du score total de SIJSR par rapport aux résultats obtenus à la fin de la phase en double aveugle de 12 semaines. Le score moyen de SIJSR à la fin de l'étude d'extension en ouvert était de 9,72 et correspond à une sévérité moyenne des symptômes. L'effet du traitement au cours de la phase d'extension était indépendant du traitement dans l'étude pivot.

Par ailleurs, de nouvelles améliorations de l'état du patient avant la fin de la phase d'extension par comparaison avec la fin de la phase en double aveugle ont été observées au niveau des paramètres secondaires d'efficacité, notamment une réduction de la sévérité de la maladie, une amélioration du sommeil, des douleurs liées au SJSR et de la qualité de vie, respectivement.

Le CHMP a noté que la dose quotidienne moyenne d'OXN PR utilisée dans la phase d'extension était presque identique (et même légèrement inférieure) à la dose quotidienne moyenne utilisée dans la phase en double aveugle (18,12 mg contre 22,62 mg), les doses moyennes dans la phase d'extension ne présentant aucune différence entre les sous-groupes précédemment traités par OXN PR ou sous placebo.

Le CHMP a reconnu les limitations méthodologiques de l'étude en ouvert. Le CHMP a toutefois estimé que des justifications raisonnables du maintien de l'effet pendant jusqu'à 52 semaines de traitement ont été apportées par le titulaire de l'AMM.

Le CHMP a noté que la littérature démontre que le système opioïde endogène joue un rôle dans la pathogénèse du SJSR au niveau spinal et supraspinal et qu'il existe donc une raison plausible pour justifier l'utilisation des opioïdes dans le traitement du SJSR^{1,2}. De plus, le CHMP a souligné l'existence d'un besoin médical non satisfait en matière de traitement du SJSR.

Sécurité

Un examen détaillé des données de sécurité issues de la phase en double aveugle et de la phase d'extension (OXN3502/S) a été réalisé.

La fréquence des événements indésirables et des réactions indésirables associées était essentiellement comparable pour les deux phases étudiées (OXN3502/S) et fait ressortir une meilleure tolérance d'OXN PR dans la phase d'extension. Le profil de sécurité a également été considéré comme étant conforme à l'utilisation d'OXN PR dans le traitement de la douleur où les événements indésirables sont plus fréquemment observés au début du traitement. Aucune différence notable n'a été relevée quant à la fréquence des événements indésirables, des événements indésirables sévères et des événements indésirables graves (fréquence globale et liée au traitement) entre les sujets jeunes et les sujets âgés ainsi qu'entre les hommes et les femmes.

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.

Aucun cas d'augmentation, de tolérance, de dépendance psychologique (addiction), d'abus ou de mésusage n'a été mentionné dans les études OXN3502/S.

L'examen de la «dépendance aux opioïdes» a révélé que, pendant la phase d'extension, deux cas de symptômes de manque ont été rapportés dans le cadre des procédures standard de déclaration des événements indésirables. 10 patients sur 176 ont signalés des signes de dépendance physique à l'occasion d'une visite de suivi spécifique 4 semaines après la fin de la phase d'extension. Cependant, le protocole ne stipulait pas de diminution de la dose et chez la majorité de ces sujets aucune diminution de dose n'a été effectuée.

Ces résultats sont conformes aux résultats de la surveillance après mise sur le marché d'OXN PR dans le traitement de la douleur où l'addiction et l'abus associé sont étroitement contrôlés.

Le CHMP a convenu que le risque de dépendance physique et de réaction de manque associée peut être atténué et géré de manière adéquate par le conseil de diminution renforcée proposé.

Sur la base de l'expérience clinique et des lignes directrices cliniques, le potentiel d'abus et de mésusage des analgésiques opioïdes dans le traitement contrôlé de la douleur est jugée faible. Par comparaison avec d'autres opioïdes, un potentiel plus faible de dépendance psychologique et d'abus est en outre attendu avec OXN PR, car il s'agit d'une formulation à libération prolongée alors qu'il est communément accepté que le risque de dépendance psychologique augmente avec la rapidité de libération de la substance médicamenteuse. Par ailleurs, le risque de mésusage par voie parentérale ou nasale d'OXN PR par des individus dépendants aux agonistes opioïdes est censé être faible car des symptômes de manque important sont attendus en raison des propriétés d'antagoniste des récepteurs opioïdes de la naloxone.

Par conséquent, le CHMP a reconnu que l'utilisation d'OXN PR en tant que formulation à libération prolongée d'oxycodone et de naloxone réduit le risque d'abus ou de mésusage.

De plus, afin d'accroître la sécurité et l'utilisation appropriée d'OXN PR dans le traitement du SJSR, la dose quotidienne maximale a été limitée à 60 mg/jour. Le CHMP est d'avis que la dose quotidienne moyenne de 20 mg/10 mg de chlorhydrate d'oxycodone/naloxone utilisée dans l'essai pivot et considérablement plus faible que la dose nécessaire dans l'indication pour le traitement de la douleur doit être mentionnée dans le RCP pour orienter les ajustements posologiques. Le traitement du SJSR par OXN PR doit être surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge du SJSR.

Le traitement par OXN PR du SJSR a été contre-indiqué chez les patients présentant des antécédents d'abus d'opioïdes. Une mise en garde concernant la somnolence/attaques de sommeil et la capacité à conduire des véhicules/utiliser des machines a été ajoutée dans les informations sur le produit conformément aux informations données dans les informations sur le produit respectives des substances dopaminergiques approuvées dans l'indication pour le traitement du SJSR.

En outre, des instructions claires ont été proposées pour la rubrique 4.2 du RCP pour réévaluer les bénéfices et les risques chez les patients individuels atteints du SJSR régulièrement tous les 3 mois et pour prendre en considération une posologie de décharge par diminution progressive avant que le traitement ne soit poursuivi au-delà d'un an.

Un autre avertissement est inclus dans la rubrique 4.4 du RCP dans le cas où OXN PR est administré à des sujets âgés quelle que soit l'indication.

Comme demandé au cours de la procédure du CMD(h), le demandeur s'est en outre engagé à effectuer une étude d'utilisation du médicament (EUM) et à mettre à jour le plan de gestion des risques (PGR) suite à l'approbation de l'EUM afin de répondre aux préoccupations basées sur les incertitudes inhérentes au fait que les données de l'étude clinique comprenant l'extension à long terme pourraient

ne pas caractériser complètement un risque éventuel de tolérance, de dépendance et d'abus médicamenteux dans le cas d'une utilisation à long terme dans le traitement du SIJSR.

Conclusion

Le CHMP a estimé que les données fournies par le titulaire de l'AMM sont suffisantes pour justifier l'utilisation d'Oxynal et de Targin et noms associés dans le traitement symptomatique de seconde intention des patients atteints du syndrome idiopathique des jambes sans repos sévère à très sévère après échec d'un traitement dopaminergique. Le CHMP a également pris note des risques de dépendance aux substances iatrogènes, d'abus médicamenteux ou de mésusage, d'augmentation, de tolérance, et de dépendance psychologique associés à Oxynal et à Targin et noms associés. Globalement, le CHMP a estimé que les bénéfices d'Oxynal et de Targin et noms associés dans l'indication examinée sont supérieurs aux risques, en tenant compte des mesures supplémentaires de minimisation des risques qui ont déjà été reconnues par le CMD(h) et des modifications recommandées apportées aux informations sur le produit.

Motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché et modifications à inclure dans les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit

Considérant que:

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 13, paragraphe 2 du règlement n° 1234/2008;
- le comité a examiné toutes les données disponibles étayant la sécurité et l'efficacité d'Oxynal et de Targin et noms associés dans le «traitement symptomatique de seconde intention des patients atteints du syndrome idiopathique des jambes sans repos sévère à très sévère après échec d'un traitement dopaminergique»;
- le comité a estimé que les données de l'étude pivot de phase III et de la phase d'extension sont en faveur d'une efficacité à court terme et à long terme d'Oxynal et de Targin et noms associés dans le traitement symptomatique de seconde intention des patients atteints du syndrome idiopathique des jambes sans repos sévère à très sévère après échec d'un traitement dopaminergique;
- le comité a estimé que les modifications apportées aux informations sur le produit sont appropriées pour atténuer les risques de dépendance aux substances iatrogènes, d'abus médicamenteux ou de mésusage, d'augmentation, de tolérance et de dépendance psychologique. Une étude d'utilisation du médicament sera également réalisée pour caractériser davantage le risque éventuel de tolérance, de dépendance et d'abus médicamenteux dans le cas d'une utilisation à long terme dans le traitement du syndrome idiopathique des jambes sans repos;
- le comité a conclu, au vu des données disponibles, que le rapport bénéfice/risque d'Oxynal et de Targin et noms associés dans le «traitement symptomatique de seconde intention des patients atteints du syndrome idiopathique des jambes sans repos sévère à très sévère après échec d'un traitement dopaminergique» est positif.

Par conséquent, le CHMP a recommandé l'octroi de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments visés à l'annexe I, pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides correspondent aux versions finales,

incluant les modifications, élaborées dans le cadre de la procédure du groupe de coordination et présentées à l'annexe III.