

## **Allegato II**

**Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini  
dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

## Conclusioni scientifiche

### Sintesi generale della valutazione scientifica di Oxynal e Targin e denominazioni associate

(Vedere Allegato I)

Informazioni preliminari

Oxynal 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg compresse a rilascio prolungato e Targin 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg compresse a rilascio prolungato e denominazioni associate (OXN PR) sono medicinali in associazione fissa, costituiti da ossicodone cloridrato e naloxone cloridrato. OXN PR è attualmente indicato nel "dolore acuto che può essere adeguatamente gestito solo con analgesici oppioidi".

In data 31 agosto 2012 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una variazione di tipo II, tramite procedura di mutuo riconoscimento, per Oxynal e Targin e denominazioni associate, al fine di richiedere l'inserimento del "trattamento sintomatico dei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a severa, non sufficientemente trattati con la terapia dopaminergica". Durante la procedura di deferimento al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMD(h)), l'indicazione proposta per la sindrome delle gambe senza riposo è stata ristretta al "trattamento sintomatico di seconda linea dei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da severa a molto severa, dopo il fallimento della terapia dopaminergica".

Dal momento che lo Stato membro di riferimento e gli Stati membri interessati non sono riusciti a raggiungere un accordo in merito alla variazione, in data 2 maggio 2014 la Germania ha avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 1234/2008.

Sulla base dei quesiti sollevati dai Paesi Bassi, i punti sottoposti all'esame del comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) sono stati:

1. Assenza di prove che confermino il mantenimento dell'efficacia e la sicurezza a lungo termine, non fornite dalla fase di estensione in aperto dello studio a causa delle sue limitazioni metodologiche.

Non sono state fornite prove scientifiche convincenti, dal punto di vista della salute pubblica, del fatto che il beneficio dell'associazione in dose fissa di ossicodone/naloxone nel trattamento della sindrome delle gambe senza riposo idiopatica (*Idiopathic Restless Legs Syndrome*, IRLS) superi gli effetti avversi attesi, associati all'uso di oppioidi forti a dosi equipotenti a dosi fino a 90 mg di morfina per via orale: dipendenza, astinenza, peggioramento dei sintomi, uso improprio e abuso.

2. I dati clinici disponibili derivati da un solo studio cardine a breve termine sono ritenuti insufficienti, a fronte dei rischi. Pertanto, il richiedente deve fornire un'ulteriore giustificazione dei diversi criteri di approvazione sulla base di un unico studio cardine.

### Discussione scientifica

#### Efficacia

Al fine di dimostrare l'efficacia e la sicurezza di OXN PR nel trattamento sintomatico dei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a severa, non sufficientemente trattati con terapia dopaminergica, il fascicolo della domanda si basava su uno studio clinico cardine di fase III (OXN 3502) e su una fase di estensione dello studio in aperto (OXN 3502S).

I risultati dello studio clinico cardine di fase III sono ritenuti affidabili e coerenti riguardo ai parametri di efficacia primari e secondari (riguardanti la severità e l'impatto della malattia e la qualità della vita), così come riguardo ai tassi di responder e alle analisi dei vari sottogruppi.

Anche utilizzando un approccio statistico molto conservativo, la dimensione dell'effetto (riduzione dell'IRLS media di 5,9 punti rispetto al placebo) era in linea o addirittura leggermente migliore rispetto ai risultati rilevati negli studi controllati verso placebo con agonisti della dopamina, approvati come trattamento di prima linea.

Pertanto, l'efficacia a breve termine di OXN PR come trattamento di seconda linea della sindrome delle gambe senza riposo (*Restless Legs Syndrome*, RLS) da severa a molto severa, dopo il fallimento della terapia dopaminergica, era stata dimostrata in modo convincente nello studio cardine OXN3502.

Il mantenimento dell'effetto del trattamento è stato oggetto di indagine nella fase di estensione in aperto dello studio cardine. Il 97% dei pazienti che avevano completato lo studio controllato in doppio cieco è entrato nella fase di estensione. I risultati al termine della fase di estensione alla settimana 52 hanno evidenziato un ulteriore lieve miglioramento del punteggio totale dell'IRLS, rispetto ai risultati verso la fine della fase in doppio cieco di 12 settimane. Il punteggio IRLS medio al termine dello studio di estensione in aperto era pari a 9,72 e corrisponde a una lieve severità dei sintomi. L'effetto del trattamento durante la fase di estensione è stato indipendente dal trattamento durante lo studio cardine.

Inoltre, un ulteriore miglioramento delle condizioni del paziente al termine della fase di estensione, rispetto al termine della fase in doppio cieco, è stato osservato nei parametri secondari di efficacia, tra cui rispettivamente riduzione della severità della malattia, miglioramenti del sonno, del dolore correlato all'RLS e della qualità della vita.

Il CHMP ha osservato che la dose giornaliera media di OXN PR utilizzata nella fase di estensione era pressoché identica (e addirittura leggermente inferiore) rispetto alla dose giornaliera media utilizzata nella fase in doppio cieco (18,12 mg vs 22,62 mg), senza differenza nelle dosi medie nella fase di estensione fra i sottogruppi trattati in precedenza con OXN PR o placebo.

Il CHMP ha riconosciuto le limitazioni metodologiche dello studio in aperto, ritenendo tuttavia che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio avesse fornito giustificazioni ragionevoli per il mantenimento dell'effetto fino a 52 settimane di trattamento.

Il CHMP ha osservato che in letteratura vi sono evidenze di un coinvolgimento del sistema oppioide endogeno nella patogenesi dell'RLS a livello spinale e sovraspinale ed esiste pertanto un razionale plausibile per giustificare l'uso di oppioidi nel trattamento dell'RLS<sup>1,2</sup>. Inoltre, il CHMP ha evidenziato l'esigenza medica insoddisfatta nel trattamento dell'RLS da severa a molto severa.

### Sicurezza

È stato eseguito un riesame dettagliato dei dati di sicurezza provenienti sia dalla fase in doppio cieco sia dalla fase di estensione (OXN3502/S).

La frequenza di eventi avversi e di eventi avversi correlati è stata generalmente paragonabile per entrambe le fasi di studio (OXN3502/S) ed evidenzia una migliore tollerabilità di OXN PR nella fase di estensione. Anche il profilo di sicurezza è stato ritenuto in linea con l'esperienza di impiego di OXN PR per il trattamento del dolore, dove gli eventi avversi sono anche in questo caso segnalati con maggiore frequenza all'inizio della terapia. Non vi sono state differenze di rilievo nella frequenza di eventi avversi, eventi avversi di grado severo ed eventi avversi gravi (complessivi e correlati al trattamento) per i soggetti giovani rispetto ai soggetti anziani, così come per i soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile.

---

<sup>1</sup>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.

<sup>2</sup>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.

Non sono stati segnalati casi di peggioramento dei sintomi, tolleranza farmacologica, dipendenza psicologica (assuefazione), abuso o uso improprio negli studi OXN3502/S.

Il riesame della "dipendenza da oppioidi" ha rivelato che, durante la fase di estensione, sono pervenute due segnalazioni di sintomi da sospensione nell'ambito delle procedure standard di segnalazione degli eventi avversi. Inoltre, 10 pazienti su 176 hanno riferito segni di dipendenza fisica come esito di una specifica visita di follow-up, 4 settimane dopo la fine della fase di estensione. Tuttavia, il protocollo non prevedeva una graduale riduzione della dose e nella maggior parte di questi soggetti tale riduzione graduale non era stata effettuata.

Questi risultati sono in linea con quelli della vigilanza post-marketing con OXN PR nel trattamento del dolore, dove la dipendenza e il relativo abuso sono attentamente monitorati.

Il CHMP ha convenuto che il rischio di dipendenza fisica e la reazione di sospensione associata possono essere mitigati e adeguatamente gestiti con la rafforzata raccomandazione di graduale riduzione della dose proposta.

Sulla base dell'esperienza clinica e delle linee guida cliniche, il potenziale di abuso e uso improprio degli analgesici oppioidi nella terapia del dolore controllata è ritenuto basso. Rispetto ad altri oppioidi, si prevede inoltre un più basso potenziale di dipendenza psicologica e abuso con OXN PR, trattandosi di una formulazione a rilascio prolungato, mentre è un fatto attualmente accertato che il rischio di dipendenza psicologica aumenta con il rilascio più rapido del farmaco. Inoltre, ci si attende un basso rischio di uso improprio per via parenterale o intranasale di OXN PR da parte di soggetti dipendenti dagli agonisti degli oppioidi, poiché si prevedono marcati sintomi da sospensione a causa delle caratteristiche di antagonista dei recettori degli oppioidi del naloxone.

Pertanto, il CHMP ha convenuto che l'uso di OXN PR come formulazione a rilascio prolungato di ossicodone e naloxone riduce il rischio di abuso o uso improprio.

Inoltre, al fine di aumentare ulteriormente la sicurezza e l'uso appropriato di OXN PR nell'indicazione IRLS, la dose giornaliera massima è stata limitata a 60 mg/die. Il CHMP è del parere che la dose giornaliera media di 20 mg/10 mg di ossicodone cloridrato/naloxone utilizzata nello studio cardine, e notevolmente inferiore alle dosi necessarie nell'indicazione del dolore, debba essere citata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto come guida per la posologia. Il trattamento dell'IRLS con OXN PR deve essere supervisionato da un medico esperto nella gestione dell'IRLS.

Il trattamento con OXN PR nell'IRLS è stato controindicato nei pazienti con anamnesi positiva per abuso di oppioidi. Alle informazioni sul prodotto è stata aggiunta un'avvertenza relativa a sonnolenza/attacchi di sonno e alla capacità di guidare veicoli/usare macchinari, in conformità a quanto riportato nelle rispettive informazioni sul prodotto delle sostanze dopaminergiche approvate nell'indicazione dell'IRLS.

Sono state proposte inoltre chiare istruzioni per il paragrafo 4.2 dell'RCP per valutare di nuovo i benefici e i rischi nei singoli pazienti affetti da RLS, regolarmente ogni 3 mesi, e per considerare un regime di graduale riduzione della dose prima di continuare il trattamento oltre 1 anno.

Un ulteriore avvertimento è inserito nel paragrafo 4.4 dell'RCP, in caso di somministrazione di OXN PR agli anziani, indipendentemente dall'indicazione.

Come previsto durante la procedura presso il CMD(h), il richiedente ha espresso inoltre l'impegno a eseguire uno studio sull'utilizzazione del medicinale (*Drug Utilisation Study*, DUS) e ad aggiornare il piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan*, RMP) successivamente all'approvazione del DUS, al fine di risolvere le incertezze legate all'eventualità che i dati dello studio clinico, inclusa l'estensione a lungo termine, possano non caratterizzare appieno un possibile rischio di tolleranza farmacologica, dipendenza e abuso del farmaco nell'impiego a lungo termine nell'IRLS.

### *Conclusione*

Il CHMP ha ritenuto i dati forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sufficienti a corroborare l'uso di Oxynal e Targin e denominazioni associate nel trattamento sintomatico di seconda linea di pazienti con sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da severa a molto severa, dopo il fallimento della terapia dopaminergica. Il CHMP ha preso nota inoltre dei rischi di dipendenza iatrogena dal farmaco, abuso o uso improprio del farmaco, peggioramento dei sintomi, tolleranza farmacologica e dipendenza psicologica associati a Oxynal e Targin e denominazioni associate. Nel complesso, il CHMP ha ritenuto i benefici di Oxynal e Targin e denominazioni associate superiori ai rischi nell'indicazione proposta, tenendo conto delle misure di minimizzazione del rischio supplementari già approvate in sede di CMD(h) e delle modifiche raccomandate alle informazioni sul prodotto.

### **Motivi della variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio con modifiche ai paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto**

Considerato che

- il comitato ha preso in esame il deferimento ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 2, del regolamento n. 1234/2008;
- il comitato ha riesaminato tutti i dati disponibili a sostegno della sicurezza e dell'efficacia di Oxynal e Targin e denominazioni associate nel "trattamento sintomatico di seconda linea dei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da severa a molto severa, dopo il fallimento della terapia dopaminergica";
- il comitato ha ritenuto che i dati dello studio cardine di fase III e della fase di estensione corroborino l'efficacia a breve e a lungo termine di Oxynal e Targin e denominazioni associate nel trattamento sintomatico di seconda linea dei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da severa a molto severa, dopo il fallimento della terapia dopaminergica;
- il comitato ha ritenuto le modifiche alle informazioni sul prodotto adeguate a mitigare i rischi di dipendenza iatrogena dal farmaco, abuso o uso improprio del farmaco, peggioramento dei sintomi, tolleranza farmacologica e dipendenza psicologica. Sarà inoltre condotto uno studio sull'utilizzazione del medicinale, al fine di caratterizzare ulteriormente un possibile rischio di tolleranza farmacologica, dipendenza e abuso del farmaco nell'uso a lungo termine nella sindrome delle gambe senza riposo idiopatica;
- il comitato, alla luce dei dati disponibili, ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Oxynal e Targin e denominazioni associate nel "trattamento sintomatico di seconda linea dei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da severa a molto severa, dopo il fallimento della terapia dopaminergica" è positivo.

Pertanto, il comitato ha raccomandato la concessione della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali citati nell'allegato I, per i quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e i fogli illustrativi validi rimangono quelli delle versioni finali concordate durante la procedura del gruppo di coordinamento, con modifiche, come citato nell'allegato III.