

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Oxynal un Targin un sinonīmisko nosaukumu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Pamatojums

Oxynal 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg ilgstošās darbības tabletes un *Targin* 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg ilgstošās darbības tabletes, kā arī sinonīmisko nosaukumu zāles (*OXN PR*) ir oksikodona hidrogēnhlorīda un naloksāna hidrogēnhlorīda fiksētas kombinācijas zāles. *OXN PR* pašlaik ir indicētas gadījumos, kad ir "stipras hroniskas sāpes, kuras var pienācīgi ārstēt tikai ar opioīdu pretsāpju zālēm".

Reģistrācijas apliecības īpašnieki, izmantojot savstarpējās atzišanas procedūru (SAP), 2012. gada 31. augustā iesniedza II tipa izmaiņas *Oxynal* un *Targin* un sinonīmisko nosaukumu zālēm, lai pieprasītu iekļaut indikāciju "vidēji smaga un smaga idiopātiska nemierīgo kāju sindroma (INKS) simptomātiskai ārstēšanai pacientiem, kuriem ārstēšana ar dopamīnerģisku terapiju nav pietiekama". Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupas pārvērtēšanas procedūras laikā ierosinātā nemierīgo kāju simptoma indikācija tika ierobežota līdz "otrās rindas simptomātiska ārstēšana pacientiem ar smagu un ļoti smagu idiopātisku nemierīgo kāju sindromu, kuriem ārstēšana ar dopamīnerģisku terapiju nav bijusi veiksmīga".

Tā kā atsauces un attiecīgās dalībvalstis nespēja vienoties jautājumā par izmaiņām, 2014. gada 2. maijā Vācija uzsāka pārvērtēšanu saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 1234/2008 13. panta 2. punktu.

Pamatojoties uz Nīderlandes uzdotajiem jautājumiem, *CHMP* izskatāmie jautājumi bija šādi.

1. Trūkst apstiprinošu pierādījumu par efektivitātes uzturēšanu un ilgtermiņa drošumu; metodoloģisku ierobežojumu dēļ tie nav nodrošināti atklātā paplašinātā pētījuma fāzē.

Nav sniegti pārliecinoši zinātniski pierādījumi sabiedrības veselības perspektīvā, ka oksikodona/naloksāna fiksētas devas kombinācijas izmantošanas idiopātiska nemierīgo kāju sindroma (INKS) ārstēšanā ieguvumi atsver paredzētās nevēlamās blakusparādības, kas atkarības, abstinences, devas palielināšanas, nepareizas un ļaunprātīgas lietošanas jautājumos ir saistītas ar stipru opioīdu lietošanu devās, kas ir līdzvērtīgas līdz 90 mg iekšķīgi lietojama morfīna.

2. Izskatot riskus, pieejamie klīniskie dati, kas iegūti tikai vienā īstermiņa pamatpētījumā, nav pietiekami. Tādēļ iesniedzējam ir jānodrošina papildu pamatojums, lai, pamatojoties uz vienu pētījumu, tiktu apstiprināti citi kritēriji.

Zinātniskā diskusija

Efektivitāte

Lai pierādītu *OXN PR* efektivitāti un drošumu vidēji smaga un smaga idiopātiska nemierīgo kāju sindroma simptomātiskai ārstēšanai pacientiem, kuriem ārstēšana ar dopamīnerģisku terapiju nav pietiekama, pieteikuma dokumentācija tika pamatota ar III fāzes klīniska pamatpētījuma (Nr. OXN 3502) un atklāta paplašināta pētījuma fāzes (Nr. OXN 3502S) datiem.

Rezultāti III fāzes klīniskā pamatpētījumā bija pārliecinoši un konsekventi sakrīta ar primārajiem un sekundārajiem efektivitātes parametriem (par slimības smaguma pakāpi un tās ietekmi uz dzīves kvalitāti), kā arī ar atbildes reakcijas biežumiem un dažādām apakšgrupu analizēm.

Pat izmantojot ļoti konservatīvu statistikas pieeju, iedarbīguma apjoms (vidējā INKS samazinājums par 5,9 punktiem salīdzinājumā ar placebo) atbilda vai pat bija mazliet labāks nekā placebo kontrolētajos pētījumos ar dopamīna agonistiem, kas ir apstiprināti kā pirmās rindas ārstēšana.

Tādēļ pamatpētījumā OXN3502 *OXN PR* īstermiņa efektivitāte kā otrās rindas ārstēšanas līdzeklim smaga līdz ļoti smaga INKS gadījumos, kad ārstēšana ar dopamīnerģisko terapiju nav iedarbīga, ir pārliecinoši pierādīta.

Ārstēšanas iedarbīguma uzturēšana tika pētīta pamatpētījuma atklātajā paplašinātajā fāzē. Paplašinātajā fāzē iesaistījās 97 % pacientu, kuri pabeidza dubultmaskēto kontrolēto pētījumu. Paplašinātās fāzes beigās 52. nedēļā iegūtajos rezultātos novēroja nelielu turpmākā INKS summētā rezultāta uzlabojums, salīdzinot ar rezultātiem dubultmaskētās fāzes 12 nedēļas beigās. Atvērtā paplašinātā pētījuma beigās vidējais INKS rezultāts bija 9,72, kas atbilst vieglai simptomu smaguma pakāpei. Ārstēšanas iedarbīgums paplašinājuma fāzē nebija atkarīgs no ārstēšanas pamatpētījuma laikā.

Turklāt, salīdzinot pacienta stāvokli paplašinātās fāzes beigās un dubultmaskētās fāzes beigās, tika novēroti turpmāki sekundārās efektivitātes uzlabojumi, tostarp slimības smaguma samazinājums, miega uzlabošanās, ar NKS saistīto sāpju mazināšanās un attiecīgi dzīves kvalitātes uzlabošanās.

CHMP atzīmēja, ka paplašinājuma fāzē izmantotā vidējā *OXN PR* lietotā diennakts deva bija gandrīz vienāda (un pat nedaudz mazāka), salīdzinot ar dubultmaskētajā fāzē lietoto vidējo diennakts devu (18,2 mg un 22,62 mg). Paplašinājuma fāzē, salīdzinot apakšgrupas, kas tika iepriekš ārstētas ar *OXN PR* vai placebo, vidējās devas neatšķīrās.

CHMP atzina atklātā pētījuma metodoloģiskos ierobežojumus, tomēr uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieki ir nodrošinājuši saprātīgu pamatojumu iedarbīguma uzturēšanai līdz 52 ārstēšanas nedēļām.

CHMP atzīmēja, ka literatūrā ir atrodami pierādījumi, ka spinālā un supraspinālā līmenī endogēno opioīdu sistēma ir iesaistīta NKS patoģenēzē un tādēļ ir dibināta argumentācija attaisnot opioīdu lietošanu NKS ārstēšanā^{1,2}. Turklāt *CHMP* uzsvēra, ka nav apmierinātas medicīniskās vajadzības smaga līdz ļoti smaga NKS ārstēšanā.

Drošums

Gan no dubultmaskētās, gan paplašinātās fāzes (OXN3502/S) tika iegūts detalizēts drošuma datu pārskats.

Nevēlamu blakusparādību un saistītu nevēlamu blakusparādību biežums abās pētījuma fāzēs (OXN3502/S) vairumā gadījumu bija salīdzināms, kā arī norāda uz labāku *OXN PR* panesamību paplašinātajā fāzē. Vēl tika atzīts, ka drošuma profils atbilst *OXN PR* klīniskajai pieredzei, izmantojot sāpju ārstēšanā, kad par nevēlamajām blakusparādībām biežāk tiek ziņots terapijas sākumā. Attiecībā uz nevēlamu blakusparādību, smagu nevēlamu blakusparādību un nozīmīgu nevēlamu blakusparādību (vispārējo un ar ārstēšanu saistīto) biežumu nebija nozīmīgu atšķirību, salīdzinot jaunus un gados vecākus pacientus, kā arī sievietes un vīriešus.

Pētījumos OXN3502/S netika ziņots ne par vienu devas palielināšanas, tolerances, psiholoģiskas atkarības, nepareizas vai ļaunprātīgas lietošanas gadījumu.

“Opioīdu atkarības” pārskatā tika atklāts, ka paplašinātajā fāzē divas reizes bija ziņojumi par abstinences simptomiem kā daļa no standarta nevēlamo blakusparādību ziņošanas procedūras. Īpašā atkārtotās apsekošanas vizītē 4 nedēļas pēc paplašinātās fāzes beigām tika iegūti dati vēl par 10 pacientiem no 176 pacientiem, kuri ziņoja par fiziskas atkarības pazīmēm. Tomēr protokolā nebija paredzēta devas samazināšana un vairumam šo pacientu tā netika veikta.

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.

Šis atradnes atbilst ar *OXN PR* pēcreģistrācijas pārraudzības rezultātiem, kad zāles tiek izmantotas sāpju ārstēšanā, kur rūpīgi tiek novērota atkarība un ar to saistītā nepareizā lietošana.

CHMP piekrīt, ka fiziskās atkarības un ar to saistītās abstinences reakcijas risku iespējams mazināt un atbilstoši pārvaldīt, iesakot piespiedu kārtā samazināt devu.

Pamatojoties uz klīnisko pieredzi un klīniskajām norādēm, uzskata, ka kontrolētā pretsāpju terapijā opioīdu pretsāpju zāļu iespējamās nepareizas un ļaunprātīgas lietošanas risks ir zems. Salīdzinājumā ar citiem opioīdiem, *lietojot OXN PR*, sagaidāma mazāka psiholoģiska atkarība un mazāk nepareizas lietošanas gadījumu, jo tā ir ilgstošas darbības zāļu forma, bet šobrīd vispārpieņemts ir fakts, ka jo ātrāka zāļu izdalīšanās tīrā veidā, jo lielāks psiholoģiskās atkarības risks. Turklāt personām, kuras atkarīgas no opioīdu agonistiem, risks parenterāli vai intranazāli nepareizi lietot *OXN PR* ir mazs, jo izteikti abstinences simptomi rodas naloksona opioīdu receptoru antagonista īpašību dēļ.

Tādēļ *CHMP* atzina, ka *OXN PR* lietošana oksikodona un naloksona ilgstošas darbības zāļu formā samazina nepareizas vai ļaunprātīgas lietošanas risku.

Turklāt, lai vēl vairāk uzlabotu drošumu un pienācīgu *OXN PR* lietošanu indikācijai NKS gadījumos, maksimālā diennakts deva tika ierobežota līdz 60 mg/dienā. *CHMP* uzskata, ka pamatpētījumā izmantotā oksikodona hidrogēnhlorīda/naloksona vidējā diennakts deva 20 mg/10 mg ir nozīmīgi mazāka par devu, kas izmantojama sāpju indikācijas gadījumos, un tas jāpiemin zāļu aprakstā, lai palīdzētu izvēlēties devu. NKS ārstēšana ar *OXN PR* ir jāpārrauga ārstam ar pieredzi INKS ārstēšanā.

Pacientiem, kuriem ir bijusi atkarība no opioīdiem, NKS ārstēšana ar *OXN PR* ir kontrindicēta. Saskaņā ar NKS indikācijā apstiprināto attiecīgo zāļu aprakstos minēto informāciju zāļu informācijā ir pievienota informācija ar brīdinājumiem par miegainību/miega lēkmēm un spēju vadīt automašīnu/apkalpot iekārtas.

Turklāt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktam ir ierosināts pievienot skaidras instrukcijas, lai katram NKS pacientam ik 3 mēnešus tiktu atkārtoti izvērtēti ieguvumi un riski un lai laika posmā, pirms ārstēšana tiek turpināta ilgāk par 1 gadu, izrakstīšanas režīmā tiktu apsvērta pakāpeniska devas samazināšana.

Zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā ir iekļauti papildu brīdinājumi, kad neatkarīgi no indikācijas *OXN PR* tiek ievadītas gados vecākiem pacientiem.

Kā pieprasīts Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupas procedūrā, pieteicēji ir apņēmušies veikt zāļu patēriņa pētījumu un attiecīgi atjaunināt riska pārvaldības plānu, lai novērstu bažas saistībā ar klīniskā pētījuma datiem, tostarp, saistībā ar lietošanu ilgtermiņā INKS pacientiem, kad iespējama pierašanas, atkarības un zāļu nepareizas izmantošanas risks var būt nepietiekami raksturots.

Secinājums

CHMP atzina, ka reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtie dati ir pietiekami, lai atbalstītu *Oxynal* un *Targin* un sinonīmisko nosaukumu zāļu lietošanu kā otrās rindas simptomātisku ārstēšanu pacientiem ar smagu un ļoti smagu idiopātisku nemierīgo kāju sindromu, kuriem ārstēšana ar dopamīnerģisku terapiju nav bijusi veiksmīga. *CHMP* vēl atzīmēja *Oxynal* un *Targin*, kā arī sinonīmisko nosaukumu zāļu jārogēnas zāļu atkarības, zāļu nepareizas vai ļaunprātīgas lietošanas, devas palielināšanas, tolerances un psiholoģiskas atkarības riskus. Kopumā, ņemot vērā papildu riska mazināšanas pasākumus, par kuriem ar Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupu ir panākta vienošanās, un zāļu aprakstā ieteiktās izmaiņas, *CHMP* uzskatīja, ka *Oxynal* un *Targin* un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvumi norādītajā indikācijā pārsniedz riskus.

Reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņu pamatojums ar grozījumiem attiecīgajos zāļu apraksta apakšpunktos

Tā kā:

- Komiteja apsvēra pārvērtēšanu saskaņā ar Regulas Nr. 1234/2008 13. panta 2. punktu;
- Komiteja pārskatīja visus pieejamos datus, kas atbalsta *Oxynal* un *Targin* un sinonīmisko nosaukumu zāļu efektīvu un drošu lietošanu kā "otrās rindas simptomātisku ārstēšanu pacientiem ar smagu un ļoti smagu idiopātisku nemierīgo kāju sindromu, kuriem ārstēšana ar dopamīnerģisku terapiju nav bijusi veiksmīga";
- Komiteja atzina, ka III fāzes pamatpētījuma un paplašinātās fāzes daļas dati atbalsta *Oxynal* un *Targin* un sinonīmisko nosaukumu zāļu īstermiņa un ilgtermiņa efektivitāti otrās rindas simptomātiskai ārstēšanai pacientiem ar smagu un ļoti smagu idiopātisku nemierīgo kāju sindromu, kuriem ārstēšana ar dopamīnerģisku terapiju nav bijusi veiksmīga;
- Komiteja atzina, ka zāļu informācijas grozījumi ir atbilstoši, lai mazinātu jatrogēnas zāļu atkarības, zāļu nepareizas vai ļaunprātīgas lietošanas, devas palielināšanas, tolerances un psiholoģiskas atkarības riskus. Papildus tiks veikts zāļu patēriņa pētījums, lai plašāk aprakstītu tolerances, atkarības un nepareizas zāļu lietošanas riskus ilgtermiņa lietošanā idiopātiska nemierīgo kāju sindroma gadījumos;
- Komiteja secināja, ka, izskatot visus pieejamos datus, *Oxynal* un *Targin* un sinonīmisko nosaukumu zāļu lietošanai kā "otrās rindas simptomātisku ārstēšanu pacientiem ar smagu un ļoti smagu idiopātisku nemierīgo kāju sindromu, kuriem ārstēšana ar dopamīnerģisku terapiju nav bijusi veiksmīga", ieguvumu un risku attiecība ir pozitīva.

Tādēļ Komiteja ieteica apstiprināt reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas I pielikumā minētajām zālēm, kurām zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas derīgās instrukcijas tiek saglabātas, kā par to galīgo versiju ar grozījumiem vienojās III pielikumā minētajā Koordinācijas grupas procedūrā.