

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povolení na uvedenie na trh

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov Oxynal a Targin a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Základné informácie

Oxynal 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a Targin 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a súvisiace názvy (OXN PR) sú lieky s pevnou kombináciou oxykodóniumchloridu a naloxóniumchloridu. Liek OXN PR je v súčasnosti indikovaný pri „závažnej bolesti, ktorá môže byť primerane kontrolovaná len opioidnými analgetikami“.

Dňa 31. augusta 2012 držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil žiadosť o zmenu typu II prostredníctvom postupu vzájomného uznávania (MRP) pre lieky Oxynal a Targin a súvisiace názvy, aby požiadal o zahrnutie „symptomatickej liečby pacientov so stredne závažným až závažným idiopatickým syndrómom nepokojných nôh, ktorý nie je dostatočne liečený dopamínergickou terapiou“. Počas konania o predloženej veci v rámci koordinačnej skupiny CMD(h) sa navrhnutá indikácia syndrómu nepokojných nôh obmedzila na „symptomatickú liečbu druhej línie u pacientov so závažným až veľmi závažným idiopatickým syndrómom nepokojných nôh po zlyhaní dopamínergickej terapie“.

Keďže referenčný štát a zúčastnené členské štáty nemohli dosiahnuť zhodu v súvislosti so zmenou, Nemecko iniciovalo 2. mája 2014 postúpenie veci podľa článku 13 ods. 2 nariadenia ES č. 1234/2008.

Na základe otázok, ktoré vznieslo Holandsko, výbor CHMP mal zvážiť tieto body:

1. Otvorená rozšírená fáza štúdie neposkytla potvrdzujúce dôkazy o zachovaní účinnosti a dlhodobej bezpečnosti pre metodické nedostatky štúdie.

Pokiaľ ide o verejné zdravie, závislosť, vysadenie liečby, zvýšené používanie, nesprávne používanie a zneužívanie, neboli predložené presvedčivé vedecké dôkazy, že prínos kombinácie oxykodónu/naloxónu s pevnou dávkou pri liečbe idiopatického syndrómu nepokojných nôh (IRLS) prevyšuje očakávané nežiaduce účinky, ktoré súvisia s používaním silných opioidov v dávkach, ktoré sú ekvivalentné dávke až 90 mg perorálneho morfinu.

2. Dostupné klinické údaje len z jedného krátkodobého hlavného skúšania sa považujú za nedostatočné z hľadiska rizík. Žiadateľ má preto predložiť ďalšie odôvodnenie použitia odlišných kritérií na schválenie na základe jedného hlavného skúšania.

Vedecká diskusia

Účinnosť

Aby sa preukázala účinnosť a bezpečnosť lieku OXN PR pri symptomatickej liečbe pacientov so stredne závažným až závažným idiopatickým syndrómom nepokojných nôh, ktorý je nedostatočne liečený dopamínergickou terapiou, dokumentácia k žiadosti bola založená na hlavnej klinickej štúdii fázy III (č. OXN 3502) a otvorenej rozšírenej fáze štúdie (č. OXN 3502S).

Výsledky hlavnej klinickej štúdie fázy III sa považujú za robustné a konzistentné s ohľadom na primárny a sekundárny parameter účinnosti (závažnosť a vplyv ochorenia a kvalita života) a tiež s ohľadom na mieru pacientov, ktorí dosiahli odpoveď a rôzne analýzy podskupín.

Rozsah účinku (zníženie priemerného skóre IRLS o 5,9 bodov v porovnaní s placebom) pri použití veľmi konzervatívneho štatistického prístupu bol rovnaký alebo trochu lepší ako výsledky zistené v štúdiách kontrolovaných placebom skúmajúcich agonistov dopamínu, ktoré boli schválené ako liečba prvej línie.

V hlavnej štúdii OXN3502 sa preto presvedčivo preukázala krátkodobá účinnosť lieku OXN PR ako liečby závažného až veľmi závažného RLS druhej línie po zlyhaní dopamínergickej liečby.

Zachovanie účinku liečby sa skúmalo v otvorenej rozšírenej fáze hlavnej štúdie. Do rozšírenej fázy postúpilo 97 % pacientov, ktorí dokončili dvojito zaslepenú kontrolovanú štúdiu. Výsledky na konci rozšírenej fázy v 52. týždni preukázali ďalšie mierne zlepšenie súhrnného skóre IRLS v porovnaní s výsledkami, ktoré sa dosiahli na konci 12-týždňovej dvojito zaslepenej fázy. Priemerné skóre ILRS na konci otvorenej rozšírenej štúdie bolo 9,72, čo zodpovedá miernej závažnosti symptómov. Účinok liečby počas rozšírenej fázy nezávisel od liečby počas hlavnej štúdie.

Pokiaľ ide o sekundárne parametre účinnosti vrátane zmiernenia závažnosti ochorenia, zlepšenia spánku, bolesti súvisiacej s RLS a kvality života, na konci rozšírenej fázy sa pozorovali ďalšie zlepšenia v ochorení pacienta v porovnaní s koncom dvojito zaslepenej fázy.

Výbor CHMP poznamenal, že priemerná denná dávka lieku OXN PR použitá v rozšírenej fáze bola takmer rovnaká (alebo ešte trochu nižšia) ako priemerná denná dávka použitá v dvojito zaslepenej fáze (18,12 mg vs. 22,62 mg) a v rozšírenej fáze nebol rozdiel v priemernej dávke medzi podskupinami, ktoré boli v minulosti liečené liekom OXN PR alebo placebom.

Výbor CHMP pripustil metodické nedostatky otvorenej štúdie, ale usúdil, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil prijateľné odôvodnenie zachovania účinku liečby v trvaní až 52 týždňov.

Výbor CHMP poznamenal, že v literatúre sú k dispozícii dôkazy, že endogénny opioidný systém sa podieľa na patogeneze RLS na spinálnej a supraspinálnej úrovni a odôvodnenie používania opioidov na liečbu RLS je preto prijateľné^{1,2}. Výbor CHMP tiež zdôraznil potrebu liekov pri liečbe závažného až veľmi závažného RLS.

Bezpečnosť

Uskutočnilo sa podrobné preskúmanie údajov o bezpečnosti z dvojito zaslepenej fázy a z rozšírenej fázy (OXN3502/S).

Frekvencia nežiaducich udalostí a súvisiacich nežiaducich udalostí bola takmer porovnateľná pre obidve fázy štúdie (OXN3502/S) a poukazuje na lepšiu znášanlivosť lieku OXN PR v rozšírenej fáze. Bezpečnostný profil bol tiež v súlade so skúsenosťami s liekom OXN PR použitým na liečbu bolesti, pričom nežiaduce udalosti sú takisto častejšie hlásené na začiatku liečby. Nepozorovali sa výrazné rozdiely vo frekvencii nežiaducich udalostí a závažných nežiaducich udalostí (celkových udalostí a udalostí súvisiacich s liečbou) v prípade mladých subjektov v porovnaní so staršími subjektmi, ani v prípade žien v porovnaní s mužmi.

V štúdiách OXN3502/S nebol hlásený žiadny prípad zvýšeného používania, tolerancie, psychickej závislosti (toxikománie), zneužívania alebo nesprávneho používania.

Preskúmanie opioidnej závislosti odhalilo, že počas rozšírenej fázy boli v rámci štandardných postupov hlásenia nežiaducich udalostí hlásené dva prípady abstinenčných symptómov. Ďalších 10 pacientov zo 176 hlásilo príznaky fyzickej závislosti pri kontrolnej návšteve, ktorá sa uskutočnila 4 týždne po skončení rozšírenej fázy. V protokole však nebolo stanovené znižovanie dávky a u väčšiny týchto subjektov dávka nebola znižovaná.

Tieto zistenia sú v súlade s výsledkami získanými v rámci dohľadu nad liekmi po uvedení na trh pre liek OXN PR, ktorý bol použitý pri liečbe bolesti, pričom sa pozorne sledovala závislosť a súvisiace zneužívanie lieku.

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.

Výbor CHMP súhlasil s tým, že riziko fyzickej závislosti a súvisiaca abstinenčná reakcia môžu byť zmiernené a primerane kontrolované zdôrazneným navrhnutým odporúčaním týkajúcim sa znižovania dávky.

Na základe klinických skúseností a klinického usmernenia sa potenciálne zneužitie a nesprávne použitie opioidných analgetík v rámci terapie na kontrolu bolesti považuje za nízke. V prípade lieku OXN PR sa stále predpokladá nižší potenciál psychickej závislosti a zneužitia v porovnaní s inými opioidmi vzhľadom na to, že ide o formu lieku s postupným uvoľňovaním, zatiaľ čo v súčasnosti sa akceptuje názor, že riziko psychickej závislosti sa zvyšuje s rýchlejším uvoľňovaním lieku. Okrem toho sa predpokladá, že riziko parenterálneho alebo intranazálneho nesprávneho použitia lieku OXN PR jedincami závislými od opioidných antagonistov bude nízke, keďže sa očakávajú výrazné abstinenčné symptómy vzhľadom na charakteristiku opioidného receptora naloxónu.

Výbor CHMP preto potvrdil, že použitie lieku OXN PR ako formy oxykodónu a naloxónu s predĺženým uvoľňovaním znižuje riziko zneužitia alebo nesprávneho použitia lieku.

Na ďalšie zvýšenie bezpečnosti a náležitého používania lieku OXN PR v indikácii IRLS sa maximálna denná dávka obmedzila na 60 mg/deň. Výbor CHMP dospel k názoru, že v súhrne charakteristických vlastností lieku sa má ako návod na dávkovanie uviesť priemerná denná dávka 20 mg oxykodóniumchloridu/10 mg naloxónu, použitá v hlavnom skúšaní, ktorá je výrazne nižšia ako dávky potrebné v indikácii bolestí. Na liečbu RLS liekom OXN PR má dohliadať lekár, ktorý má skúsenosti s manažmentom IRLS.

Liečba liekom OXN PR v prípade RLS je kontraindikovaná u pacientov s anamnézou zneužívania opioidov. V informáciách o lieku bolo pridané upozornenie týkajúce sa somnolencie/spánkových atakov a neschopnosti viesť vozidlá/obsluhovať stroje v súlade s informáciami uvedenými v príslušných informáciách o lieku pre dopamínergické látky schválené v indikácii RLS.

V súhrne charakteristických vlastností lieku, v časti 4.2, boli tiež navrhnuté jasné pokyny na pravidelné prehodnocovanie prínosov a rizík u jednotlivých pacientov s RLS každé 3 mesiace a zváženie vysadenia režimu postupným znižovaním dávky predtým, ako bude liečba trvať viac ako 1 rok.

V súhrne charakteristických vlastností lieku, v časti 4.4, je uvedené ďalšie upozornenie v prípade, že liek OXN PR sa podáva starším pacientom bez ohľadu na indikáciu.

Žiadateľ sa zaviazal uskutočniť štúdiu o používaní lieku (DUS) a aktualizovať plán riadenia rizík (RMP) po schválení štúdie DUS, čo sa požadovalo počas postupu koordinačnej skupiny CMDh, aby sa vyriešili výhrady založené na neistote, či údaje z klinickej štúdie vrátane dlhodobého rozšírenia pomôžu úplne charakterizovať možné riziko tolerancie, závislosti a zneužitia lieku pri dlhodobom používaní v prípade IRLS.

Záver

Výbor CHMP usúdil, že údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, sú dostatočné na podporu používania liekov Oxynal a Targin a súvisiace názvy pri symptomatickej liečbe druhej línie u pacientov so závažným až veľmi závažným idiopatickým syndrómom nepokojných nôh po zlyhaní dopamínergickej terapie. Výbor CHMP vzal tiež na vedomie riziko iatrogénnej liekovej závislosti, zneužitia alebo nesprávneho použitia lieku, zvýšeného používania, tolerancie a psychickej závislosti v súvislosti s liekmi Oxynal a Targin a súvisiace názvy. Výbor CHMP celkovo usúdil, že prínosy liekov Oxynal a Targin a súvisiace názvy v nárokových indikáciách prevyšujú riziká, pričom sa musia vziať do úvahy ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizík, ktoré už koordinačná skupina CMD(h) schválila, a odporúčané zmeny v informáciách o lieku.

Odôvodnenie zmeny v povolení na uvedenie na trh so zmenami a doplneniami v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku

Keďže

- výbor vzal na vedomie postúpenie podľa článku 13 ods. 2 nariadenia č. 1234/2008,
- výbor CHMP preskúmal všetky dostupné údaje na podporu bezpečnosti a účinnosti liekov Oxynal a Targin a súvisiace názvy pri „symptomatickej liečbe druhej línie u pacientov so závažným až veľmi závažným idiopatickým syndrómom nepokojných nôh po zlyhaní dopamínergickej terapie“,
- výbor CHMP usúdil, že údaje z hlavnej štúdie fázy III a časti rozšírenej fázy podporujú krátkodobú a dlhodobú účinnosť liekov Oxynal a Targin a súvisiace názvy pri symptomatickej liečbe druhej línie u pacientov so závažným až veľmi závažným idiopatickým syndrómom nepokojných nôh po zlyhaní dopamínergickej terapie,
- výbor usúdil, že zmeny a doplnenia v informáciách o lieku sú dostatočné na zníženie rizika iatrogénnej liekovej závislosti, zneužívania alebo nesprávneho používania, zvýšeného používania, tolerancie a psychickej závislosti. Uskutoční sa tiež štúdia o používaní lieku na ďalšie charakterizovanie možného rizika tolerancie, závislosti a zneužitia lieku pri dlhodobom používaní v prípade idiopatického syndrómu nepokojných nôh,
- vzhľadom na dostupné údaje výbor dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov Oxynal a Targin a súvisiace názvy pri „symptomatickej liečbe druhej línie u pacientov so závažným až veľmi závažným idiopatickým syndrómom nepokojných nôh po zlyhaní dopamínergickej terapie“ je pozitívny.

Výbor preto odporučil udelenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I a platný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomné informácie pre používateľa ostávajú konečnými verziami dosiahnutými počas postupu koordinačnej skupiny so zmenami a doplneniami uvedenými v prílohe III.