

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjonijiet għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Oxynal u Targin u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Sfond

Oxynal 10mg/5mg, 20mg/10mg pilloli ta' rilaxx fit-tul u Targin 5mg/2.5mg, 10mg/5mg, 20mg/10mg, 40mg/20mg pilloli ta' rilaxx fit-tul u ismijiet assoċjati (OXN PR) huma prodotti ta' kombinazzjoni fissa ta' oxycodone hydrochloride u naloxone hydrochloride. OXN PR b'halissa huwa indikat għal "uġiġh qawwi, li jista' jiġi ġestit b'mod adegwat b'analġeżiċi opjojdi biss".

Fil-31 ta' Awwissu 2012, id-detentur ippreżenta varjazzjoni ta' tip II permezz tal-proċedura ta' rikonoxximent reċiproku (MRP) għal Oxynal u Targin u ismijiet assoċjati, biex jitlob l-inkluzjoni ta' "kura sintomatika ta' pazjenti b'sindromu idjopatik u riglejn irrekwieta moderat sa sever li ma ġewx ikkurati b'mod suffiċjenti b'terapija dopaminerġika". Waqt il-proċedura ta' riferenza CMD(h), l-indikazzjoni proposta ta' sindromu ta' riglejn irrekwieta ġiet ristretta għal "kura tat-tieni linja ta' pazjenti b'sindromu ta' riglejn irrekwieta sever sa sever ħafna wara falliment ta' terapija dopaminerġika".

Minħabba li l-Istati Membri kkonċernati u l-Istat Membru ta' riferenza ma setgħux jilhqqu ftehim fir-rigward tal-varjazzjoni, fit-2 ta' Mejju 2014, il-Ġermanja bdiet riferiment skont l-Artikolu 13(2) tar-Regolament KE Nru 1234/2008.

Fuq il-bażi tal-mistoqsijiet imqajma mill-Pajjiżi l-Baxxi, il-punti li jridu jiġu kkunsidrati mis-CHMP kienu:

1. Hemm nuqqas ta' evidenza konfermatorka rigward iż-żamma tal-effikaċja u s-sigurtà fit-tul, li ma ġietx ipprovduta minn fażi ta' studju ta' estensjoni open-label, minħabba l-limitazzjonijiet metodoloġiċi tiegħu.

Ma ġiet ipprovduta ebda evidenza xjentifika konvinċenti fil-perspettiva tas-saħħa pubblika li l-benefiċċju ta' kombinazzjoni b'doża fissa ta' oxycodone/naloxone fil-kura ta' sindromu ta' riglejn irrekwieta idjopatik (IRLS) jегħleb l-effetti avversi mistennija li huma assoċjati mal-użu ta' opjojdi qawwjin f'dożi ekwipotenti għal dożi sa 90 mg ta' morfina orali; dipendenza, irtirar, awmentazzjoni, użu ħażin u abbuż.

2. Id-dejta klinika disponibbli ta' prova pivotali, għal żmien qasir waħda hija kkunsidrata insuffiċjenti minħabba r-riskji. Għalhekk, ġustifikazzjoni ulterjuri li l-kriterji differenti għall-approvazzjoni fuq il-bażi ta' prova pivotali waħda għandha tiġi provduta mill-applikant.

Diskussjoni xjentifika

Effikaċja

Sabiex tintwera l-effikaċja u s-sigurtà ta' OXN PR fil-kura sintomatika ta' pazjenti b'sindromu ta' riglejn irrekwieta idjopatik moderat sa sever li ma ġewx ikkurati b'mod suffiċjenti b'terapija dopaminerġika, id-dossier tal-applikazzjoni kien ibbażat fuq studju kliniku pivotali ta' fażi III (Nru OXN 3502) u fażi ta' estensjoni ta' studju open label (Nru OXN 3502S).

Ir-riżultati tal-istudju kliniku pivotali ta' fażi III huma kkunsidrati robusti u konsistenti fir-rigward ta' parametri ta' effikaċja primarji u sekondarji (jindirizzaw is-severità u l-impatt tal-marda u l-kwalità ta' ħajja) kif ukoll fir-rigward ta' rati ta' dawk li rrispondew u analiżijiet varji tas-sottogruppi.

Anki bl-użu ta' metodu statistiku konservattiv ħafna, id-daqs tal-effett (tnaqqis fil-medja ta' IRLS ta' 5.9 punti meta mqabbel ma' placebo) kien konformi ma' jew anki ftit aħjar mir-riżultati misjuba fl-istudji kkontrollati bi placebo b'agonisti ta' dopamina approvati b'hal kura tal-ewwel linja.

Għalhekk l-effikaċja għal żmien qasir ta' OXN PR bħala kura tat-tieni linja għal RLS severa sa severa ħafna wara falliment ta' terpaġja dopaminerġika ntweriet b'mod konvinċenti fl-istudju pivotali OXN3502.

Iż-żamma tal-effett tal-kura ġiet investigata fil-fażi ta' estensjoni miftuħ tal-istudju pivotali. 97% tal-pazjenti li lestew l-istudju double-blind ikkontrollat daħlu il-fażi ta' estensjoni. Ir-riżultati fl-aħħar tal-fażi ta' estensjoni fil-ġimgħa 52 urew ftit iktar titjib tal-punteġġ total tal-IRLS meta mqabbla mar-riżultati qrib it-tmiem tal-fażi double-blind ta' 12-il ġimgħa. Il-punteġġ IRLS medju fit-tmiem tal-istudju ta' estensjoni miftuħ kien 9.72 u jikkorresponDI ma' severità ħafifa tas-sintomi. L-effett tal-kura waqt il-fażi ta' estensjoni kien indipendenti mill-kura waqt l-istudju pivotali.

Barra minn hekk, iktar titjib fil-kundizzjoni tal-pazjent qabel it-tmiem tal-fażi ta' estensjoni meta mqabbel mat-tmiem tal-fażi double-blind ġie osservat fil-parametri sekondarji tal-effikaċja, inklużi tnaqqis fis-severità tal-marda, titjib fl-irqad, uġiġ relatat ma' RLS u l-kwalità ta' ħajja, rispettivament.

Is-CHMP innota li d-doża medja ta' kuljum ta' OXN PR użata fil-fażi ta' estensjoni kienet kważi identika (u saħansitra iktar baxxa) meta mqabbla mad-doża medja ta' kuljum użata fil-fażi double-blind (18.12 mg vs. 22.62 mg), b'ebda differenza fid-dożi medji fil-fażi ta' estensjoni bejn is-sottogruppi li ġew ikkurati qabel b'OXN PR jew bi placebo.

Is-CHMP għaraf il-limitazzjonijiet metodoloġiċi tal-istudju open label, madankollu is-CHMP ikkunsidra li d-detentur ipprova ġustifikazzjonijiet raġonevoli għaž-żamma tal-effett sa 52 ġimgħa ta' kura.

Is-CHMP innota li hemm evidenza mil-letteratura li s-sistema ta' opjojdi endoġeni hija involuta fil-patoġenesi ta' RLS fuq livell spinali u supraspinali u għalhekk hemm raġunar plawżibbli biex jiġġustifika l-użu ta' opjojdi għall-kura RLS ^{1,2}. Barra minn hekk, is-CHMP enfasizza l-bżonn mediku mhux sodisfatt fil-kura ta' RLS severa sa severa ħafna.

Sigurtà

Twettqet reviżjoni dettaljata tad-dejta ta' sigurtà kemm mill-fażi double-blind kif ukoll mill-fażi ta' estensjoni (OXN3502/S).

Il-frekwenza ta' avvenimenti avversi u avvenimenti avversi relatati ġeneralment kienet komparabbli għaž-żewġ fażijiet ta' studju (OXN3502/S) u turi tollerabilità aħjar għal OXN PR fil-fażi ta' estensjoni. Il-profil ta' sigurtà ġie kkunsidrat ukoll bħala li huwa f'konformità mal-esperjenza ta' OXN PR użat għall-kura ta' uġiġ meta avvenimenti avversi huma rapportati wkoll b'mod frekwenti fil-bidu tat-terapija. Ma kienx hemm differenzi notevoli fil-frekwenza ta' avvenimenti avversi, avvenimenti avversi severi u avvenimenti avversi serji (ġenerali jew relatati mal-kura) għal suġġetti żgħażaġh vs. anzjani kif ukoll għal nisa vs. irġiel.

Ebda kas ta' awmentazzjoni, tolleranza, dipendenza psikoloġika (vizzju), abbuż jew użu ħażin ma ġie rappurtati fl-istudji OXN3502/S.

Ir-reviżjoni ta' 'dipendenza b'opjojdi' żvelat li waqt il-fażi ta' estensjoni, inkisbu żewġ rapporti ta' sintomi ta' rtirar bħala parti minn proċedura ta' rappurtar standard ta' avvenimenti avversi. 10 pazjenti oħrajn minn 176 irrappurtaw sinjali ta' dipendenza fiżika minħabba viżta għal follow-up speċifiku 4 ġimgħat wara t-tmiem tal-fażi ta' estensjoni. Madankollu, il-protokoll ma stipulax tnaqqis tad-doża u fil-maġġoranza ta' dawn is-suġġetti, ma sar ebda tnaqqis.

Dawn is-sejbiet huma f'konformità mar-riżultati tas-sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq b'OXN PR fil-kura ta' uġiġ meta vizzju u abbuż relatat huma mmonitorjati b'attenzjoni.

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.

Is-CHMP qabel li r-riskju ta' dipendenza fizika u ta' reazzjoni ta' rtirar assoċjata jista' jitnaqqas u jiġi ġestit b'mod adegwat bil-parir imsaħħa ta' tnaqqis propost.

Abbażi ta' esperjenza klinika u linji gwida kliniċi, l-abbuż u użu ħażin potenzjali ta' analġeżiċi opjojdi fit-terapija kkontrollata għall-uġiġħ huwa kkunsidrat baxx. Meta mqabbel ma' opjojdi oħrajn, huwa mistenni wkoll potenzjal iżgħar għal dipendenza psikoloġika u abbuż b'OXN PR, minħabba li huwa formulazzjoni għal rilaxx fit-tul filwaqt li huwa għarfien attwalment aċċettat li r-riskju ta' dipendenza psikoloġika jiżdied b'rilaxx aktar mgħaġġel tal-medicina. Barra minn hekk, ir-riskju ta' użu ħażin parenterali jew intranażali ta' OXN PR minn individwi dipendenti fuq agonisti tal-opjojdi huwa mistenni li jkun baxx minħabba sintomi notevoli ta' rtirar huma mistennijha minħabba l-karatteristiċi ta' antagonist ta' riċetturi tal-opjojdi ta' naloxone.

Għalhekk, is-CHMP qabel li l-użu ta' OXN PR bħala formulazzjoni ta' rilaxx fit-tul ta' oxycodone u naloxone inaqqas ir-riskji ta' abbuż jew użu ħażin.

Barra minn hekk, sabiex ikompli jiżdiedu s-sigurtà u l-użu xieraq ta' OXN PR fl-indikazzjoni IRLS, id-doża massima ta' kuljum għet limitata għal 60 mg/għurnata. Is-CHMP huwa tal-opinjoni li d-doża medja ta' kuljum ta' 20mg/10mg oxycodone hydrochloride/naloxone użata fil-prova pivotali u billi hija ħafna aktar baxxa mid-doži neċessarji fl-indikazzjoni tal-uġiġħ, għandha tissemma' fl-SmPC biex tiggwida d-dożaġġ. Il-kura tal-RLS b'OXN PR għandha tiġi sorveljata minn tabib b'esperjenza fil-ġestjoni ta' IRLS.

Kura b' OXN PR f'RLS għet kontraindikata f'pazjenti bi storja ta' abbuż b'opjojdi. Twissija fir-rigward ta' somnolenza/attakki ta' rqaq u kapaċità ta' sewqan/thaddim ta' makkinarju għet miżjuda mal-informazzjoni tal-prodott skont l-informazzjoni li nġhatat fl-informazzjoni tal-prodott rispettiva ta' sustanzi dopaminerġiċi approvat fl-indikazzjoni tal-RLS.

Barra minn hekk, istruzzjonijiet ċari ġew proposti għal sezzjoni 4.2 tal-SmPC biex jiġu evalwati mill-ġdid il-benefiċċji u riskji f'pazjenti individwali b'RLS regolarment kull 3 xhur u biex jiġi kkunsidrat kors ta' kwittanza billi d-doża titnaqqas gradwalment qabel il-kura titkompla għal aktar minn sena.

Aktar kawtela hija inkluzja f'sezzjoni 4.4 tal-SmPC meta OXN PR jingħata lill-anzjani irrispettivament mill-indikazzjoni.

Kif mitlub waqt il-proċedura tas-CMDh, l-applikant għamel ukoll impenn li jwettaq studju tal-użu tal-medicina (DUS) u li jaġġorna l-pjan ta' ġestjoni tar-riskju (RMP) wara approvazzjoni tad-DUS sabiex jiġi indirizzat it-thassib ibbażat fuq incertezzi li dejta tal-istudju kliniku inklud l-estensjoni fit-tul jista' jkun ma jikkarakterizzawx għal kollox riskju possibbli ta' tolleranza, dipendenza u abbuż tal-medicina fl-użu fit-tul f'IRLS.

Konkluzjoni

Is-CHMP ikkunsidra li d-dejta provduta mid-detentur hija suffiċjenti biex tpoġġja l-użu ta' Oxynal u Targin u ismijiet assoċjati fil-kura sintomatika tat-tieni linja għal pazjenti b'sindromu ta' riglejn irrekwieti idjopatiku sever sa sever ħafna wara falliment ta' terapija dopaminerġika. Is-CHMP ta kas ukoll tar-riskji ta' dipendenza jatroġenika tal-medicini, abbuż jew użu ħażin tal-medicina, awmentazzjoni, tolleranza, u dipendenza psikoloġika assoċjati ma' Oxynal u Targin u ismijiet assoċjati. B'mod ġenerali, is-CHMP ikkunsidra li l-benefiċċji ta' Oxynal u Targin u ismijiet assoċjati fl-indikazzjoni mixtieqa jegħlbu r-riskji, filwaqt li jitqiesu l-miżuri addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskji li kien diġà sar qbil fuqhom f'CMD(h) u t-tibdiliet rakkomandati fl-informazzjoni tal-prodott.

Raġunijiet għall-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq b'emendi għas-sezzjonijiet relevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 13(2) tar-Regolament Nru 1234/2008.
- Il-Kumitat irreveda kull dejta disponibbli f'appoġġ għas-sigurtà u effikaċja ta' Oxynal u Targin u ismijiet assoċjati f'"kura sintomatika tat-tieni linja għal pazjenti b'sindromu ta' riġlejn irrekwieti idjopatiku sever sa sever ħafna wara falliment ta' terapija dopaminerġika".
- Il-Kumitat ikkunsidra li d-dejta tal-istudju pivotali ta' fażi III u l-parti ta' fażi ta' estensjoni jappoġġjaw l-effikaċja għal żmien qasir u fit-tul ta' Oxynal u Targin u ismijiet assoċjati f'"kura sintomatika tat-tieni linja għal pazjenti b'sindromu ta' riġlejn irrekwieti idjopatiku sever sa sever ħafna wara falliment ta' terapija dopaminerġika.
- Il-Kumitat ikkunsidra li l-emendi lill-informazzjoni tal-prodott hija xierqa biex tnaqqas ir-riskji ta' dipendenza jatroġenika fuq il-mediċini, abbuż jew użu ħażin ta' mediċini, awmentazzjoni, tolleranza u dipendenza psikoloġika. Sejjer isir ukoll studju tal-użu tal-mediċina biex ikompli jikkarakterizza riskju possibbli ta' tolleranza, dipendenza u abbuż ta' mediċina f'użu fit-tul għal sindromu ta' riġlejn irrekwieti idjopatiku.
- Il-Kumitat ikkonkluda, fid-dawl tad-dejta disponibbli, li r-riskju tal-benefiċċju ta' Oxynal u Targin u ismijiet assoċjati għal "kura sintomatika tat-tieni linja għal pazjenti b'sindromu ta' riġlejn irrekwieti idjopatiku sever sa sever ħafna wara falliment ta' terapija dopaminerġika" huwa pożittiv.

Għalhekk, il-Kumitat irrakkomanda li tingħata varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali msemmijin f'Anness I, li għalihom, is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott validu, tikkettar u fuljetti ta' tagħrif jibqgħu bħall-verżjonijiet finali miksuba waqt il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni b'emendi kif imsemmijin f'Anness III.