

Aneks II

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia na
dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktów Oxynal oraz Targin i nazw produktów związanych (patrz aneks I)

Podstawy

Produkt Oxynal 10 mg/5 mg i 20 mg/10 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu oraz produkt Targin 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg i 40 mg/20 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i nazwy produktów związanych (OXN PR) to preparaty złożone zawierające chlorowodorek oksykodonu i chlorowodorek naloksonu. OXN PR jest obecnie wskazany w leczeniu „silnego bólu, który można odpowiednio leczyć wyłącznie z użyciem opioidowych środków przeciwbólowych”.

W dniu 31 sierpnia 2012 r. podmiot odpowiedzialny przedłożył wniosek o zmianę typu II w drodze procedury wzajemnego uznania w odniesieniu do produktów Oxynal oraz Targin i nazw produktów związanych, w którym zwrócił się o dodanie wskazania „leczenie objawowe pacjentów z idiopatycznym zespołem niespokojnych nóg o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, w przypadku którego leczenie dopaminergiczne jest niewystarczające”. W trakcie procedury arbitrażowej CMD(h) proponowane wskazanie w leczeniu zespołu niespokojnych nóg ograniczono do „leczenia objawowego drugiego rzutu pacjentów z idiopatycznym zespołem niespokojnych nóg o nasileniu od ciężkiego do bardzo ciężkiego po wykazaniu nieskuteczności leczenia dopaminergicznego”.

Ponieważ referencyjne i zainteresowane państwa członkowskie nie zdołały osiągnąć porozumienia w sprawie zmiany, w dniu 2 maja 2014 r. Niemcy wszczęły procedurę arbitrażową zgodnie z art. 13 ust. 2 rozporządzenia (WE) nr 1234/2008.

Na podstawie pytań zgłoszonych przez Holandię CHMP miał rozważyć następujące kwestie:

1. Brak dowodów potwierdzających utrzymanie skuteczności i bezpieczeństwo długotrwałego stosowania, których nie dostarczono w otwartej fazie przedłużonej badania z uwagi na ograniczenia metodologiczne.

Brak przekonujących dowodów naukowych z zakresu zdrowia publicznego, które wykazywałyby, że korzyści płynące ze stosowania preparatu złożonego zawierającego oksykodon/nalokson w leczeniu idiopatycznego zespołu niespokojnych nóg (ang. idiopathic restless leg syndrome, IRLS) przewyższają oczekiwane ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem silnych opioidów w dawkach o mocy odpowiadającej dawkom do 90 mg morfiny podawanym doustnie, uzależnienia, efektu odstawienia, zwiększenia dawki, niewłaściwego stosowania i nadużywania leku.

2. Dostępne dane kliniczne pochodzące wyłącznie z pojedynczego badania głównego uznano za niewystarczające, biorąc pod uwagę ryzyko. W związku z tym konieczne jest dostarczenie przez wnioskodawcę dalszego uzasadnienia dla użycia jednego badania głównego jako dowodu na spełnianie przez produkt różnych kryteriów zatwierdzenia.

Dyskusja naukowa

Skuteczność

W celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu OXN PR w leczeniu objawowym pacjentów z idiopatycznym zespołem niespokojnych nóg o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, w przypadku którego leczenie dopaminergiczne było niewystarczające, dokumentacja wniosku była oparta na głównym badaniu klinicznym fazy III (nr OXN 3502) i otwartej fazie przedłużonej badania (nr OXN 3502S).

Wyniki głównego badania klinicznego fazy III uznano za niepodważalne i zgodne w odniesieniu do pierwotnych i wtórnych parametrów skuteczności (nasilenia, wpływu choroby i jakości życia), a także w odniesieniu do wskaźnika odpowiedzi i analiz różnych podgrup.

Nawet z użyciem bardzo konserwatywnego podejścia statystycznego działanie leku (zmniejszenie średniego wyniku dla IRLS o 5,9 punktu w porównaniu z placebo) było takie samo lub nawet nieco silniejsze w porównaniu z wynikami uzyskanymi w badaniach z grupą kontrolną przyjmującą placebo, w których zastosowano agonistów dopaminy zatwierdzonych jako leczenie pierwszego rzutu.

W związku z tym krótkotrwała skuteczność produktu OXN PR w leczeniu drugiego rzutu RLS o nasileniu od ciężkiego do bardzo ciężkiego po wykazaniu nieskuteczności leczenia dopaminergicznego została wykazana w sposób przekonujący w badaniu głównym OXN3502.

Utrzymanie skutków leczenia badano w otwartej fazie przedłużonej badania głównego. Do fazy przedłużonej włączono 97% pacjentów, którzy ukończyli badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną. Wyniki uzyskane na końcu fazy przedłużonej w 52. tygodniu wykazały dalszy niewielki wzrost sumy wyników dla IRLS w porównaniu z wynikami uzyskanymi pod koniec 12. tygodnia fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby. Średni wynik dla IRLS na końcu fazy przedłużonej badania wynosił 9,72 i odpowiadał objawom o nasileniu łagodnym. Skutki leczenia uzyskane podczas fazy przedłużonej były niezależne od leczenia w okresie badania głównego.

Ponadto zaobserwowano dalszą poprawę stanu pacjenta na końcu fazy przedłużonej w porównaniu z końcem fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, wyrażoną we wtórnych parametrach skuteczności obejmujących zmniejszenie nasilenia objawów choroby, poprawę jakości snu, zmniejszenie bólu związanego z RLS i poprawę jakości życia.

CHMP zauważył, że średnia dawka dobową produktu OXN PR zastosowana w fazie przedłużonej była niemal taka sama (a nawet nieco niższa) w porównaniu ze średnią dawką dobową zastosowaną w fazie prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby (odpowiednio 18,12 mg i 22,62 mg) oraz że w fazie przedłużonej nie było różnicy w zakresie średnich dawek pomiędzy podgrupami pacjentów wcześniej leczonych produktami OXN PR lub placebo.

CHMP odnotował ograniczenia metodologiczne badania prowadzonego metodą próby otwartej, jednak stwierdził, że podmiot odpowiedzialny przedstawił rozsądne uzasadnienie twierdzenia o utrzymaniu skutków leczenia do 52 tygodni leczenia.

CHMP zauważył, że istnieją dowody pochodzące z piśmiennictwa wskazujące, że w patogenезę RLS na poziomie rdzeniowym i nadrzdzeniowym jest zaangażowany endogenne układ opioidowy, w związku z czym istnieje wiarygodne uzasadnienie stosowania opioidów w leczeniu RLS ^{1,2}. Dodatkowo CHMP zwrócił uwagę na zapotrzebowanie na leczenie RLS o nasileniu od ciężkiego do bardzo ciężkiego z przyczyn medycznych.

Bezpieczeństwo

Przeprowadzono szczegółową analizę danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, pochodzących zarówno z fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, jak i fazy przedłużonej (OXN3502/S).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych i powiązanych zdarzeń niepożądanych była w większości porównywalna dla obu faz badania (OXN3502/S) i wskazywała na większą tolerancję produktu OXN PR w fazie przedłużonej. Profil bezpieczeństwa był także zgodny z doświadczeniem dotyczącym stosowania produktu OXN PR w leczeniu bólu, gdyż zdarzenia niepożądane były także częściej zgłaszane na początku leczenia. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych (wszystkich oraz związanych z leczeniem) pomiędzy uczestnikami młodymi i uczestnikami w podeszłym wieku, a także pomiędzy kobietami i mężczyznami.

¹ Walters AS i wsp. 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 i wsp. 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.

W badaniach OXN3502/S nie zgłoszono przypadków zwiększenia dawki, tolerancji, zależności psychologicznej (uzależnienia), nadużywania lub niewłaściwego stosowania leku.

Przegląd „uzależnienia od opioidów” wykazał, że podczas fazy przedłużonej otrzymano dwa zgłoszenia dotyczące objawów odstawienia w ramach standardowych procedur zgłaszania zdarzeń niepożądanych. Ponadto 10 ze 176 pacjentów zgłosiło wystąpienie oznak uzależnienia fizycznego podczas wizyty kontrolnej 4 tygodnie po zakończeniu fazy przedłużonej. Jednakże w protokole nie określono stopnia zmniejszenia dawki i dla większości uczestników nie przeprowadzono zmniejszenia dawki.

Wyniki te są zgodne z obserwacjami po wprowadzeniu produktu OXN PR do obrotu w leczeniu bólu, gdzie uzależnienie i związane z nim nadużywanie leków są ściśle kontrolowane.

CHMP przyznał, że ryzyko wystąpienia uzależnienia fizycznego i związanych z tym objawów odstawienia można zmniejszyć i odpowiednio kontrolować poprzez wzmocnienie proponowanych zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki.

Na podstawie doświadczenia klinicznego i wytycznych klinicznych potencjalne nadużywanie i niewłaściwe stosowanie opioidowych środków przeciwbólowych w kontrolowanym leczeniu bólu uznano za niewielkie. W porównaniu do innych opioidów w dalszym ciągu oczekuje się mniejszego ryzyka wystąpienia uzależnienia psychologicznego i nadużywania produktu OXN PR, ponieważ jest to preparat o przedłużonym uwalnianiu i obecnie przyjmuje się, że ryzyko wystąpienia uzależnienia psychologicznego zwiększa się wraz z szybkością uwalniania leku. Ponadto oczekuje się, że ryzyko niewłaściwego stosowania produktu OXN PR drogą pozajelitową lub donosową przez osoby uzależnione od agonistów receptorów opioidowych jest niewielkie ze względu na wyraźne objawy odstawienia spowodowane faktem, że nalokson wykazuje cechy antagonisty receptorów opioidowych.

W związku z tym CHMP przyjął, że stosowanie produktu OXN PR jako preparatu o przedłużonym uwalnianiu zawierającego oksykodon i nalokson zmniejsza ryzyko nadużywania lub niewłaściwego stosowania.

Ponadto w celu dalszego zwiększenia bezpieczeństwa stosowania i zapewnienia, że stosowanie produktu OXN PR we wskazaniu leczenia IRLS będzie właściwe, maksymalną dawkę dobową ograniczono do 60 mg. CHMP jest zdania, że średnia dawka dobową wynosząca 20 mg chlorowodorku oksykodonu / 10 mg naloksonu zastosowana w badaniu głównym, która jest znacznie niższa w porównaniu z dawkami wymaganymi we wskazaniu leczenia bólu, powinna być wymieniona w ChPL jako wskazówka dotycząca dawkowania. Leczenie RLS z zastosowaniem produktu OXN PR powinno być nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu IRLS.

Leczenie RLS z zastosowaniem produktu OXN PR jest przeciwwskazane u pacjentów z nadużywaniem opioidów w wywiadzie. Do informacji o produkcie, zgodnie z treścią informacji dla substancji dopaminergicznych zatwierdzonych we wskazaniu leczenia RLS, dodano ostrzeżenie dotyczące napadów sennaści i zdolności prowadzenia pojazdów/obsługiwanie maszyn.

Ponadto zaproponowano umieszczenie w punkcie 4.2 ChPL wyraźnych instrukcji dotyczących ponownej oceny korzyści i ryzyka u poszczególnych pacjentów z RLS przeprowadzanej regularnie co 3 miesiące oraz schematu wypisania pacjentów poprzez stopniowe zmniejszanie dawki przed kontynuacją leczenia do 1 roku.

W punkcie 4.4 ChPL zamieszczono również przestrożę dotyczącą podawania produktu OXN PR pacjentom w podeszłym wieku niezgodnie ze wskazaniem.

Zgodnie z wnioskiem przedstawionym w trakcie procedury CMD(h) wnioskodawca zobowiązał się do przeprowadzenia badania nad stosowaniem leków (ang. drug utilisation study, DUS) oraz zaktualizowania planu zarządzania ryzykiem (ang. risk management plan, RMP) po zatwierdzeniu badania DUS w celu wyjaśnienia wątpliwości dotyczących tego, czy dane z badania klinicznego, w tym

z długoterminowej fazy przedłużonej, w pełni charakteryzują potencjalne ryzyko wystąpienia tolerancji, uzależnienia i nadużywania leków podczas ich długotrwałego stosowania w leczeniu IRLS.

Wniosek

CHMP uznał, że dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny są wystarczające do uzasadnienia stosowania produktów Oxynal oraz Targin i nazw produktów związanych w leczeniu objawowym drugiego rzutu pacjentów z idiopatycznym zespołem niespokojnych nóg o nasileniu od ciężkiego do bardzo ciężkiego po wykazaniu nieskuteczności leczenia dopaminergicznego. CHMP odnotował także ryzyko wystąpienia jatrogennego uzależnienia od leku, nadużywania lub niewłaściwego stosowania leku, zwiększenia dawki, tolerancji oraz uzależnienia psychologicznego związanych z przyjmowaniem produktów Oxynal oraz Targin i nazw produktów związanych. Podsumowując, CHMP stwierdził, że korzyści płynące ze stosowania produktów Oxynal oraz Targin i nazw produktów związanych w badanym wskazaniu przewyższają ryzyko, biorąc pod uwagę dodatkowe działania służące zminimalizowaniu ryzyka ustalone już przez CMD(h) oraz zalecane zmiany w informacji o produkcie.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu ze zmianami wprowadzonymi do odpowiednich punktów charakterystyki produktu leczniczego

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową zgodną z art. 13 ust. 2 rozporządzenia nr 1234/2008;
- Komitet dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktów Oxynal oraz Targin i nazw produktów związanych w „leczeniu objawowym drugiego rzutu pacjentów z idiopatycznym zespołem niespokojnych nóg o nasileniu od ciężkiego do bardzo ciężkiego po wykazaniu nieskuteczności leczenia dopaminergicznego”;
- Komitet uznał, że dane pochodzące z badania głównego fazy III i jego fazy przedłużonej potwierdzają krótkoterminową i długoterminową skuteczność produktów Oxynal oraz Targin i nazw produktów związanych w leczeniu objawowym drugiego rzutu pacjentów z idiopatycznym zespołem niespokojnych nóg o nasileniu od ciężkiego do bardzo ciężkiego po wykazaniu nieskuteczności leczenia dopaminergicznego;
- Komitet uznał, że zmiany do informacji o produkcie są odpowiednie do zmniejszenia ryzyka wystąpienia jatrogennego uzależnienia od leku, nadużywania lub niewłaściwego stosowania leku, zwiększenia dawki, tolerancji i uzależnienia psychologicznego; zostanie przeprowadzone badanie nad stosowaniem leku w celu dalszej scharakteryzowania możliwego ryzyka wystąpienia tolerancji, uzależnienia i nadużywania leku podczas długotrwałego stosowania w leczeniu idiopatycznego zespołu niespokojnych nóg;
- Komitet stwierdził, że wobec dostępnych danych stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów Oxynal oraz Targin i nazw produktów związanych w „leczeniu objawowym drugiego rzutu pacjentów z idiopatycznym zespołem niespokojnych nóg o nasileniu od ciężkiego do bardzo ciężkiego po wykazaniu nieskuteczności leczenia dopaminergicznego” jest korzystny,

Komitet zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych wymienionych w aneksie I, przy czym charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta pozostają takie, jak końcowe wersje opracowane zgodnie z procedurą grupy koordynacyjnej ze zmianami, co opisano w aneksie III.