

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας**

## Επιστημονικά πορίσματα

### Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Oxynal και του Targin και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους (βλ. παράρτημα I)

#### Ιστορικό

Το Oxynal 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης και το Targin 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες τους (OXN PR) είναι προϊόντα σταθερού συνδυασμού υδροχλωρικής οξυκωδόνης και υδροχλωρικής ναλοξόνης. Το OXN PR ενδείκνυται επί του παρόντος για την αντιμετώπιση του «οξέος πόνου που μπορεί να αντιμετωπιστεί επαρκώς μόνο με οπιοειδή αναλγητικά».

Στις 31 Αυγούστου 2012, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) υπέβαλε αίτηση τροποποίησης τύπου II μέσω της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης για το Oxynal και το Targin και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους, ζητώντας να συμπεριληφθεί η ένδειξη «συμπτωματική θεραπεία ασθενών με μέτριο έως σοβαρό ιδιοπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών το οποίο δεν αντιμετωπίζεται επαρκώς με τη χορήγηση ντοπαμινεργικής θεραπείας». Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής που κινήθηκε από την CMD(h), η προτεινόμενη ένδειξη για το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών περιορίστηκε σε «συμπτωματική θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με σοβαρό ή πολύ σοβαρό ιδιοπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών μετά από αστοχία της ντοπαμινεργικής θεραπείας».

Λόγω μη επίτευξης συναίνεσης μεταξύ του κράτους μέλους αναφοράς και των ενδιαφερόμενων κρατών μελών σχετικά με την τροποποίηση, στις 2 Μαΐου 2014 η Γερμανία κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 13 παράγραφος 2 του κανονισμού ΕΚ αριθ. 1234/2008.

Βάσει των ερωτημάτων που έθεσαν οι Κάτω Χώρες, τα σημεία προς εξέταση από την CHMP ήταν τα ακόλουθα:

1. Τα αποδεικτικά στοιχεία για την επιβεβαίωση της διατήρησης της αποτελεσματικότητας και της μακροχρόνιας ασφάλειας, τα οποία δεν προέρχονται από την ανοιχτή φάση επέκτασης της μελέτης λόγω των μεθοδολογικών περιορισμών της, είναι ελλιπή.

Σε ό,τι αφορά τη δημόσια υγεία, τα αποτελέσματα των ερευνών που υποβλήθηκαν δεν παρέχουν πειστικές επιστημονικές αποδείξεις ότι το όφελος του συνδυασμού σταθερής δόσης οξυκωδόνης/ναλοξόνης για τη θεραπεία του ιδιοπαθούς συνδρόμου ανήσυχων ποδιών υπερτερεί των αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέονται με τη χρήση ισχυρών οπιοειδών σε δόσεις που ισοδυναμούν με έως 90 mg μορφίνης χορηγούμενης από το στόμα, την εξάρτηση, τη στέρηση, την ενίσχυση των συμπτωμάτων, τη λανθασμένη χρήση και την κατάχρηση.

2. Λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους, τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα από μία μόνο βραχυχρόνια βασική δοκιμή κρίνονται ανεπαρκή. Συνεπώς, για την τεκμηρίωση των διαφόρων κριτηρίων έγκρισης που βασίζονται αποκλειστικά σε μία βασική δοκιμή ο αιτών πρέπει να παράσχει πρόσθετα δεδομένα.

#### *Επιστημονική συζήτηση*

#### Αποτελεσματικότητα

Για την κατάδειξη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του OXN PR στη συμπτωματική θεραπεία ασθενών με μέτριο έως σοβαρό ιδιοπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών το οποίο δεν αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά με τη ντοπαμινεργική θεραπεία, ο φάκελος αίτησης βασίστηκε σε μια βασική κλινική μελέτη φάσης III (No OXN 3502) και στην ανοιχτή φάση επέκτασης της μελέτης (No OXN 3502S).

Τα αποτελέσματα της βασικής κλινικής μελέτης φάσης III κρίνονται τεκμηριωμένα και συνεπή σε ό,τι αφορά τις κύριες και δευτερεύουσες παραμέτρους αποτελεσματικότητας (αντιμετώπιση σοβαρότητας και

του αντικτύπου της νόσου και ποιότητα ζωής), καθώς και σε ό,τι αφορά τα ποσοστά απόκρισης και τις διάφορες αναλύσεις υποομάδων.

Ακόμα και εάν ληφθεί υπόψη μια πολύ συντηρητική στατιστική προσέγγιση, το μέγεθος της επίδρασης (μείωση του μέσου ιδιοπαθούς συνδρόμου ανήσυχων ποδιών κατά 5,9 βαθμούς σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο) αντιστοιχούσε ή ήταν ελαφρώς βελτιωμένο σε σύγκριση με τα αποτελέσματα των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών με αγωνιστές ντοπαμίνης, εγκεκριμένους ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

Συνεπώς, η βραχυχρόνια αποτελεσματικότητα του OXN PR ως θεραπεία δεύτερης γραμμής του σοβαρού έως πολύ σοβαρού συνδρόμου ανήσυχων ποδιών μετά την αποτυχία της ντοπαμινεργικής θεραπείας έχει καταδειχθεί πειστικά στη βασική μελέτη OXN3502.

Η διατήρηση της επίδρασης της θεραπείας διερευνήθηκε στην ανοιχτή φάση επέκτασης της βασικής μελέτης. Το 97% των ασθενών που ολοκλήρωσαν την διπλή τυφλή ελεγχόμενη μελέτη μετείχαν στη φάση επέκτασης. Τα αποτελέσματα κατά την ολοκλήρωση της φάσης επέκτασης την εβδομάδα 52 έδειξαν περαιτέρω μικρή βελτίωση στη βαθμολογία του ιδιοπαθούς συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε σύγκριση με τα αποτελέσματα κατά την ολοκλήρωση της διπλής τυφλής φάσης διάρκειας 12 εβδομάδων. Η μέση βαθμολογία του ιδιοπαθούς συνδρόμου ανήσυχων ποδιών κατά την ολοκλήρωση της ανοιχτής μελέτης επέκτασης ήταν 9,72 και αντιστοιχεί σε συμπτώματα ήπιας σοβαρότητας. Η επίδραση της θεραπείας κατά τη διάρκεια της φάσης επέκτασης ήταν ανεξάρτητη από τη θεραπεία κατά τη διάρκεια της βασικής μελέτης.

Επιπλέον, κατά την ολοκλήρωση της φάσης επέκτασης παρατηρήθηκαν περαιτέρω βελτιώσεις στην κατάσταση της υγείας του ασθενούς σε σύγκριση με την ολοκλήρωση της διπλής τυφλής φάσης σε ό,τι αφορά τις δευτερεύουσες παραμέτρους αποτελεσματικότητας, μεταξύ των οποίων μείωση της σοβαρότητας της νόσου, βελτίωση του ύπνου, ανακούφιση από τον πόνο που συνδέεται με το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και βελτίωση της ποιότητας ζωής αντίστοιχα.

Η CHMP επεσήμανε ότι η μέση ημερήσια δόση του OXN PR που χρησιμοποιήθηκε στη φάση επέκτασης ήταν σχεδόν ίδια (ακόμη και ελαφρώς μικρότερη) με τη μέση ημερήσια δόση που χορηγήθηκε στη διπλή τυφλή φάση (18,12 mg έναντι 22,62 mg), χωρίς να παρατηρείται καμία διαφορά κατά τη φάση επέκτασης στη μέση δόση μεταξύ των υποομάδων που έλαβαν προηγουμένως OXN PR ή εικονικό φάρμακο.

Η CHMP αναγνώρισε τους μεθοδολογικούς περιορισμούς της ανοιχτής μελέτης, έκρινε ωστόσο εύλογη την τεκμηρίωση που υπέβαλε ο KAK σχετικά με τη διατήρηση της επίδρασης για χρονικό διάστημα έως και 52 εβδομάδων θεραπείας.

Η CHMP επεσήμανε ότι οι υπάρχουσες βιβλιογραφικές αποδείξεις υποστηρίζουν ότι στην παθογένεια του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών ενέχεται το σύστημα ενδογενών οπιοειδών στο επίπεδο του νωτιαίου και του υπερινωτιαίου νευρικού συστήματος και, ως εκ τούτου, η συλλογιστική για την τεκμηρίωση της χρήσης οπιοειδών στη θεραπεία του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών είναι αληθοφανής<sup>1,2</sup>. Επιπλέον, η CHMP τόνισε την ανικανοποίητη ιατρική ανάγκη για τη θεραπεία του σοβαρού έως πολύ σοβαρού συνδρόμου ανήσυχων ποδιών.

### Ασφάλεια

Διενεργήθηκε λεπτομερής ανασκόπηση των δεδομένων ασφάλειας τόσο από τη διπλή τυφλή φάση όσο και από τη φάση επέκτασης (OXN3502/S).

<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.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών και των συναφών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν στην πλειονότητά της συγκρίσιμη για αμφότερες τις φάσεις της μελέτης (OXN3502/S), ενώ από τη φάση επέκτασης προκύπτει καλύτερη ανεκτικότητα στο OXN PR. Η εικόνα ασφάλειας κρίθηκε επίσης σύμφωνη με αυτήν που προκύπτει από την εμπειρία της χρήσης του OXN PR για τη θεραπεία του πόνου, όπου επίσης οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται με μεγαλύτερη συχνότητα κατά την έναρξη της θεραπείας. Δεν υπάρχουν αξιοσημείωτες διαφορές στη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, έντονων και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (συνολικές και σχετιζόμενες με τη θεραπεία) μεταξύ νεαρών και ηλικιωμένων υποκειμένων, ούτε και μεταξύ γυναικών και ανδρών.

Στις μελέτες OXN3502/S δεν αναφέρθηκε κανένα περιστατικό ενίσχυσης των συμπτωμάτων, ανεκτικότητας, ψυχολογικής εξάρτησης (εθισμού), λανθασμένης χρήσης ή κατάχρησης.

Η ανασκόπηση της εξάρτησης από τα οπιοειδή έδειξε ότι κατά τη διάρκεια της φάσης επέκτασης, στο πλαίσιο των συνήθων διαδικασιών αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών, υπήρξαν δύο αναφορές συμπτωμάτων στέρησης. Από τους 176 ασθενείς, στο πλαίσιο συγκεκριμένης επίσκεψης παρακολούθησης 4 εβδομάδες μετά το τέλος της φάσης επέκτασης, οι 10 ασθενείς ανέφεραν ενδείξεις σωματικής εξάρτησης. Ωστόσο, το πρωτόκολλο δεν προέβλεπε σταδιακή μείωση της δόσης και τα εν λόγω υποκείμενα στην πλειονότητά τους δεν μείωσαν σταδιακά τη δόση του φαρμάκου.

Τα εν λόγω ευρήματα συνάδουν με τα αποτελέσματα της μετεγκριτικής παρακολούθησης του OXN PR στη θεραπεία του πόνου, όπου ο εθισμός και η συναφής κατάχρηση παρακολουθούνται προσεκτικά.

Η CHMP συμφώνησε ότι ο κίνδυνος σωματικής εξάρτησης και η συναφής αντίδραση στέρησης μπορούν να περιοριστούν και να αντιμετωπιστούν επαρκώς με την ενίσχυση των προτεινόμενων μέτρων σταδιακής μείωσης της δόσης.

Σύμφωνα με την κλινική εμπειρία και τις κλινικές οδηγίες, η δυνητική κατάχρηση και λανθασμένη χρήση των οπιοειδών αναλγητικών στην ελεγχόμενη θεραπεία του πόνου θεωρείται μικρή. Σε σύγκριση με άλλα οπιοειδή, η αναμενόμενη πιθανή ψυχολογική εξάρτηση και κατάχρηση του OXN PR είναι μικρότερη καθώς πρόκειται για ένα σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης ενώ, όπως είναι επί του παρόντος αποδεκτό, ο κίνδυνος ψυχολογικής εξάρτησης αυξάνεται με την ταχύτερη αποδέσμευση του φαρμάκου. Επιπλέον, ο κίνδυνος παρεντερικής ή ενδορρινικής κατάχρησης του OXN PR από άτομα εξαρτημένα από αγωνιστές οπιοειδών αναμένεται να είναι μικρός, διότι τα αναμενόμενα έντονα συμπτώματα στέρησης οφείλονται στη ναλοξόνη, η οποία δρα ως ανταγωνιστής του υποδοχέα οπιοειδών.

Συνεπώς, η CHMP υποστήριξε ότι η χρήση του OXN PR ως σκευάσματος παρατεταμένης αποδέσμευσης οξυκωδόνης και ναλοξόνης μειώνει τον κίνδυνο κατάχρησης ή λανθασμένης χρήσης.

Επιπλέον, για την περαιτέρω αύξηση της ασφάλειας και τη βέλτιστη χρήση του OXN PR στην ένδειξη του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών, η μέγιστη ημερήσια δόση περιορίστηκε σε 60 mg/ημέρα. Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η μέση ημερήσια δόση των 20 mg/10 mg υδροχλωρικής οξυκωδόνης/ναλοξόνης, η οποία χορηγήθηκε στη βασική δοκιμή (σημαντικά μικρότερη των απαιτούμενων δόσεων στην ένδειξη του πόνου), πρέπει να αναφέρεται στην ΠΧΠ για σκοπούς καθοδήγησης στη δοσολογία. Η θεραπεία του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών με OXN PR πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στη διαχείριση του ιδιοπαθούς συνδρόμου ανήσυχων ποδιών.

Η χορήγηση OXN PR για τη θεραπεία του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης οπιοειδών. Στις πληροφορίες του προϊόντος προστέθηκαν προειδοποιήσεις σχετικά με επεισόδια υπνηλίας και την ικανότητα οδήγησης/χειρισμού μηχανών, σύμφωνα με τα στοιχεία που περιλαμβάνονται στις αντίστοιχες πληροφορίες για τις εγκεκριμένες ντοπαμινεργικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών.

Επιπλέον, για την παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ προτείνονται σαφείς οδηγίες σχετικά με την επαναξιολόγηση σε τακτική βάση, ανά τρεις μήνες, του οφέλους και των κινδύνων για μεμονωμένους ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Παράλληλα, προτείνεται η διαμόρφωση δοσολογικού σχήματος με σταδιακή μείωση της δόσης πριν από τη συνέχιση της θεραπείας πέραν του 1 έτους.

Στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ περιλαμβάνονται πρόσθετες διατυπώσεις που επιστούν την προσοχή κατά τη χορήγηση ΟΧΝ PR σε ηλικιωμένους, ανεξαρτήτως ένδειξης.

Όπως ζητήθηκε κατά τη διαδικασία της CMDh, ο αιτών δεσμεύθηκε επιπλέον να εκπονήσει μελέτη για τη χρήση του φαρμάκου και να επικαιροποιήσει το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου μετά την έγκριση της μελέτης για τη χρήση του φαρμάκου, προκειμένου να διευθετηθούν οι ανησυχίες που απορρέουν από τις αμφιβολίες σχετικά με το ότι τα δεδομένα της κλινικής μελέτης, περιλαμβανομένης της μακροχρόνιας επέκτασης, ενδέχεται να μην χαρακτηρίζουν πλήρως τον δυνητικό κίνδυνο εμφάνισης ανεκτικότητας, εξάρτησης και κατάχρησης του φαρμάκου από τη μακροχρόνια χρήση για τη θεραπεία του ιδιοπαθούς συνδρόμου ανήσυχων ποδιών.

#### *Πόρισμα*

Η CHMP έκρινε ότι τα δεδομένα που υπέβαλε ο ΚΑΚ είναι επαρκή για τη στήριξη της χρήσης του Oxynal και του Targin και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους στη συμπτωματική θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με σοβαρό έως πολύ σοβαρό ιδιοπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών μετά από αστοχία της ντοπαμινεργικής θεραπείας. Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη τους κινδύνους ιατρογενούς εξάρτησης από το φάρμακο, κατάχρησης του φαρμάκου ή λανθασμένης χρήσης του, ενίσχυσης των συμπτωμάτων, ανεκτικότητας και ψυχολογικής εξάρτησης που σχετίζονται με το Oxynal και το Targin και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους. Συνολικά, η CHMP έκρινε ότι τα οφέλη του Oxynal και του Targin και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους στην αιτούμενη ένδειξη υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά, λαμβάνοντας υπόψη τα πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που συμφωνήθηκαν ήδη με την CMD(h) και τις προτεινόμενες αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος.

#### **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας με τροποποιήσεις στις αντίστοιχες παραγράφους της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

Εκτιμώντας ότι

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 13 παράγραφος 2 του κανονισμού αριθ. 1234/2008
- Η επιτροπή επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα προς στήριξη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Oxynal και του Targin και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους στη «συμπτωματική θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με σοβαρό έως πολύ σοβαρό ιδιοπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών μετά από αστοχία της ντοπαμινεργικής θεραπείας».
- Η επιτροπή έκρινε ότι τα δεδομένα της βασικής μελέτης φάσης III και της φάσης επέκτασης υποστηρίζουν τη βραχυχρόνια και μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του Oxynal και του Targin και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους στη συμπτωματική θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με σοβαρό έως πολύ σοβαρό ιδιοπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών μετά από αστοχία της ντοπαμινεργικής θεραπείας.
- Η επιτροπή έκρινε τις τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος κατάλληλες για τον περιορισμό του κινδύνου ιατρογενούς εξάρτησης από το φάρμακο, κατάχρησης του φαρμάκου ή λανθασμένης χρήσης του, ενίσχυσης των συμπτωμάτων, ανεκτικότητας και ψυχολογικής εξάρτησης. Επίσης, για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό του πιθανού κινδύνου ανεκτικότητας,

εξάρτησης και κατάχρησης του φαρμάκου από τη μακροχρόνια χρήση του για το ιδιοπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών θα διενεργηθεί μελέτη σχετικά με τη χρήση του φαρμάκου.

- Η επιτροπή απεφάνθη ότι, λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων δεδομένων, η σχέση οφέλους-κινδύνου του Oxynal και του Targin και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους στη «συμπτωματική θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με σοβαρό έως πολύ σοβαρό ιδιοπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών μετά από αστοχία της ντοπαμινεργικής θεραπείας» είναι θετική.

Συνεπώς, η επιτροπή εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο παράρτημα I, για τα οποία η ισχύουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και τα φύλλα οδηγιών χρήσης παραμένουν ως είχαν στις τελικές εκδοχές που διαμορφώθηκαν κατά τη διάρκεια των εργασιών της ομάδας συντονισμού, με τις τροποποιήσεις που αναφέρονται στο παράρτημα III.