

## **II. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély feltételeit érintő módosítások indoklása**

## Tudományos következtetések

### **Az Oxynal és a Targin és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása**

#### Háttér-információ

Az Oxynal 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg retard tabletta és a Targin 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg retard tabletta és kapcsolódó nevek (OXN PR) oxikodon-hidroklorid és naloxon-hidroklorid fix kombinációs készítmények. Az OXN PR jelenlegi javallata a „súlyos fájdalom, amely csak opioid fájdalomcsillapítókkal kezelhető megfelelően”.

2012. augusztus 31-én a forgalomba hozatali engedély jogosultja a kölcsönös elismerési eljárás keretében benyújtott egy II. típusú módosítást az Oxynal-ra és a Targin-ra és kapcsolódó nevek vonatkozásán, amelyben kérte a „közepesen súlyos, illetve súlyos idiopátiás nyugtalan láb szindrómában szenvedő, dopaminerg terápiával nem kielégítően kezelt betegek tüneti kezelése” beillesztését. A CMD(h) betérjesztési eljárása során a nyugtalan láb szindróma javasolt javallatát a következőre korlátozták: „a súlyos, illetve nagyon súlyos idiopátiás nyugtalan láb szindrómában szenvedő betegek második vonalbeli tüneti kezelése a dopaminerg terápia sikertelenségét követően”.

Mivel a referencia-tagállam és az érintett tagállamok a módosítások tekintetében nem tudtak megállapodásra jutni, 2014. május 2-án Németország betérjesztési eljárást kezdeményezett a 2008/1234/EK rendelet 13. cikkének (2) bekezdése alapján.

A Hollandia által felvetett kérdések alapján a CHMP által vizsgálandó pontok az alábbiak voltak:

1. Hiányzik a megerősítő bizonyíték a hatékonyság fenntartására és a hosszú távú biztonságosságra vonatkozóan, amelyet metodológiai korlátai miatt a nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálati fázis nem biztosított.

Közegészségügyi vonatkozásban nem nyújtottak be meggyőző tudományos bizonyítékokat arra vonatkozóan, hogy az oxikodon/naloxon fix dózisú kombinációjának előnye az idiopátiás nyugtalan láb szindróma (IRLS) kezelésében meghaladja az erős opioidoknak az orális morfin akár 90 mg-os adagjának megfelelő dózisban való alkalmazásával járó, várható mellékhatásokat: a dependenciát, a megvonást, az augmentációt, a helytelen használatot és az abúzust.

2. A csupán egyetlen, rövid távú pivotális vizsgálatból rendelkezésre álló klinikai adatokat a kockázatokat figyelembe véve elégtelennek tartották. Ezért a kérelmezőnek az egyetlen pivotális vizsgálat alapján való engedélyezés különböző kritériumaira vonatkozó további igazolást kell biztosítania.

#### *Tudományos indoklás*

#### Hatékonyság

Az OXN PR hatékonyságának és biztonságosságának igazolására a közepesen súlyos, illetve súlyos idiopátiás nyugtalan láb szindrómában szenvedő, dopaminerg terápiával nem kielégítően kezelt betegek tüneti kezelése során a benyújtott dosszié egy fázis III pivotális klinikai vizsgálaton (OXN 3502 sz.) és egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálati fázison (OXN 3502S sz.) alapult.

A fázis III pivotális klinikai vizsgálat eredményeit az elsődleges és másodlagos (a betegség súlyosságára és hatására, valamint az életminőségre vonatkozó) hatékonysági jellemzők, valamint a válaszadási arányok és a különböző alcsoport-elemzések tekintetében meggyőzőnek és konzisztensnek ítélték.

A gyakorolt hatás mértéke (az 5,9 pontos átlagos IRLS-csökkenés a placebohoz képest) még egy igen konzervatív statisztikai megközelítés alkalmazásakor is összhangban volt a placebo-kontrollált, első

vonalbeli kezelésként engedélyezett dopamin agonistákkal végzett vizsgálatokban kapott eredményekkel, vagy kismértékben még jobb is volt azoknál.

Ezért az OXN PR-nek mint a súlyos, illetve nagyon súlyos nyugtalan láb szindrómának a dopaminerg kezelés sikertelensége esetén történő második vonalbeli kezelésének rövid távú hatékonyságát meggyőzően bemutatta az OXN3502 pivotális vizsgálat.

A kezelés hatásának fenntartását a pivotális vizsgálat nyílt elrendezésű, kiterjesztett fázisában vizsgálták. A kettős vak, kontrollált vizsgálatban részt vett betegek 97%-a került be a kiterjesztett fázisba. A kiterjesztett fázis végén, az 52. héten az eredmények az IRLS összesített pontszámának további enyhe javulását mutatták a 12 hetes kettős vak fázis vége felé kapott eredményekhez képest. Az IRLS átlagos pontszáma a nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálat végén 9,72 volt, amely enyhe tüneti súlyosságnak felel meg. A kiterjesztett fázis során a kezelés hatása független volt a pivotális vizsgálat alatt végzett kezeléstől.

Ezenfelül a kettős vak fázis végéhez viszonyítva a kiterjesztett fázis végére a beteg állapotában további javulás volt megfigyelhető a másodlagos hatékonysági jellemzők terén, ideértve a betegség súlyosságának csökkenését, valamint az alvás, a nyugtalan láb szindrómával összefüggő fájdalom, illetve az életminőség javulását.

A CHMP megállapította, hogy az OXN PR-nek a kiterjesztett fázisban alkalmazott átlagos napi adagja majdnem azonos (vagy kissé alacsonyabb) volt a kettős vak fázisban alkalmazott átlagos napi adaggal (18,12 mg, illetve 22,62 mg), míg a kiterjesztett fázisban alkalmazott átlagos adagokban nem volt különbség a korábban OXN PR-rel, illetve placebóval kezelt alcsoportok között.

A CHMP elismerte a nyílt elrendezésű vizsgálat metodológiai korlátait, de arra a véleményre jutott, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja ésszerű igazolást adott a hatásnak akár a kezelés 52. hetéig való fennmaradására.

A CHMP megállapította, hogy a szakirodalomban bizonyítékok található arra vonatkozóan, hogy az endogén opioid rendszer spinális és szupraspinális szinten részt vesz a nyugtalan láb szindróma patogenezisében, ezért az opioidok alkalmazása a nyugtalan láb szindróma kezelésében ésszerű okokkal igazolható<sup>1,2</sup>. Ezenkívül a CHMP hangsúlyozta a kielégítetlen orvosi igényt a súlyos, illetve nagyon súlyos nyugtalan láb szindróma kezelésében.

#### Biztonságosság

Elvégezték mind a kettős vak fázisból, mind a kiterjesztett fázisból (OXN3502/S) származó biztonságossági adatok részletes felülvizsgálatát.

A nemkívánatos hatások és a kapcsolódó nemkívánatos hatások gyakorisága többnyire hasonló volt a két vizsgálati fázisban (OXN3502/S), és ez az OXN PR jobb tolerálhatóságára mutatott rá a kiterjesztett fázisban. Arra a véleményre jutottak, hogy a biztonságossági profil is összhangban van a fájdalom kezelésére használt OXN PR-re vonatkozó tapasztalatokkal, ahol nemkívánatos eseményeket is gyakrabban jelentenek a kezelés elején. A nemkívánatos események és a súlyos nemkívánatos események gyakoriságában nem volt jelentős különbség (általános és kezeléssel összefüggő) a fiatal és idős alanyok, valamint a férfiak és a nők között.

Az OXN3502/S vizsgálatokban nem számoltak be augmentációról, toleranciáról, pszichés dependenciáról (függőség), abúzusról vagy helytelen használatról.

<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.

Az „opioid dependencia” felülvizsgálata rámutatott arra, hogy a nemkívánatos események standard bejelentési eljárása részeként a kiterjesztett fázis során két esetben számoltak be elvonási tünetekről. 176-ból további 10 betegnél számoltak be a fizikai függőség jeleiről egy speciális utánkövetési vizit eredményeként, négy héttel a kiterjesztett fázis vége után. A protokoll azonban nem írta elő az adag fokozatos csökkentését, és az alanyok többségénél nem hajtottak végre fokozatos dóziscsökkentést.

Ezek a megfigyelt változások összhangban vannak a fájdalom kezelésére alkalmazott OXN PR forgalomba hozatal utáni felügyeletének eredményeivel, ahol a függőséget és az ahhoz kapcsolódó abúzust gondosan monitorozzák.

A CHMP egyetértett azzal, hogy a fizikai függőség és az ehhez kapcsolódó elvonási reakciók kockázata csökkenthető és megfelelően kezelhető a megerősített, javasolt dóziscsökkentési tanács követésével.

A klinikai tapasztalat és a klinikai iránymutatás alapján az opioid fájdalomcsillapítók lehetséges abúzusa és helytelen használata a kontrollált fájdalomkezelésben alacsonynak tekinthető. Más opioidokkal összehasonlítva az OXN PR alkalmazásával kapcsolatosan továbbá a pszichés függőség és az abúzus alacsonyabb potenciálja várható, mivel ez egy retard készítmény, és jelenleg elfogadott ismeret az, hogy a pszichés függőség kockázata a gyógyszer gyorsabb felszabadulásával nő. Továbbá az OXN PR-rel történő parenterális vagy intranazális visszaélés kockázata opioid agonistáktól függő személyek által várhatóan alacsony lesz, mivel a naloxon opioid receptor antagonistája jellemzői miatt kifejezett elvonási tünetek megjelenése várható.

Ezért a CHMP elfogadta, hogy az OXN PR oxikodont és naloxont tartalmazó retard készítményként történő alkalmazása csökkenti az abúzus és a visszaélés kockázatát.

Ezenkívül az OXN PR biztonságosságának és az IRLS javallatában történő megfelelő alkalmazásának további növeléséhez a maximális napi adagot 60 mg/nap-ra korlátozták. A CHMP azon a véleményen van, hogy a pivotális vizsgálat során alkalmazott oxikodon-hidroklorid/naloxon 20 mg/10 mg-os átlagos napi adagját, lévén lényegesen alacsonyabb a fájdalom javallatában szükséges dózisoknál, útmutatóként az adagoláshoz meg kell említeni az alkalmazási előírásban. A nyugtalan láb szindróma OXN PR kezelését olyan klinikusnak kell felügyelnie, aki tapasztalattal rendelkezik az IRLS kezelésében.

A nyugtalan láb szindróma OXN PR kezelése ellenjavallt olyan betegeknek, akiknek a kórtörténetében opioid abúzus szerepel. A terméktájékoztatót az aluszékonyságra/alvási rohamokra és a járművezetési képességre/gépek működtetésének képességére vonatkozó figyelmeztetéssel egészítették ki a nyugtalan láb szindróma javallatában engedélyezett dopaminerg anyagok megfelelő terméktájékoztatójában szereplő információknak megfelelően.

Ezenkívül világos utasításokat ajánlottak az alkalmazási előírás 4.2 pontjába illeszteni a nyugtalan láb szindrómában szenvedő betegeknek tapasztalható előnyök és kockázatok rendszeres, háromhavonkénti újraértékelése céljából, valamint egy mentesítési rend fontolóra vételét az adagok fokozatos csökkentésével, mielőtt a kezelést egy éven túl folytatnák.

További figyelmeztetés szerepel az alkalmazási előírás 4.4 pontjában arra vonatkozóan, amikor az OXN PR-t időseknél alkalmazzák, függetlenül a javallattól.

Ahogy a CMDh eljárása során kérték, a kérelmező további kötelezettséget vállalt arra, hogy elvégez egy gyógyszerhasználati esettanulmányt, és az esettanulmány jóváhagyását követően frissíti a kockázatkezelési tervet annak érdekében, hogy feloldja az azokon a bizonytalanságokon alapuló aggályokat, miszerint a klinikai vizsgálat adatai, beleértve a hosszú távú kiterjesztés adatait is, esetleg nem jellemzik teljes mértékben a tolerancia, a függőség és a gyógyszerabúzus lehetséges kockázatát az IRLS kezelésében történő hosszú távú alkalmazás során.

### *Következtetés*

A CHMP arra a véleményre jutott, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatok elegendőek ahhoz, hogy alátámasszák az Oxynal és a Targin és kapcsolódó nevek alkalmazását a súlyos, illetve nagyon súlyos idiopátiás nyugtalan láb szindrómában szenvedő betegek második vonalbeli tüneti kezelésében, a dopaminerg terápia sikertelenségét követően. A CHMP továbbá figyelembe vette az iatrogén gyógyszerfüggőségnek, a gyógyszerabúzusnak vagy helytelen használatnak, az augmentációnak, a toleranciának és a pszichés függőségnek az Oxynal és a Targin és kapcsolódó nevek alkalmazásával összefüggő kockázatait. Összességében a CHMP arra a véleményre jutott, hogy az Oxynal és a Targin és kapcsolódó nevek előnyei a vizsgált javallatban meghaladják a kockázatokat, figyelembe véve a további kockázatminimalizáló intézkedéseket, amelyeket már egyeztettek a CMD(h)-nál, valamint a terméktájékoztató javasolt módosításait.

### **A forgalomba hozatali engedély feltételeit érintő módosítások indoklása az alkalmazási előírás releváns részeinek módosításával**

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2008/1234/EK irányelv 13. cikkének (2) bekezdése szerinti betérjesztést.
- A bizottság áttekintett minden, az Oxynal és a Targin és kapcsolódó nevek alkalmazásának biztonságosságát és hatékonyságát alátámasztó adatot „a súlyos, illetve nagyon súlyos idiopátiás nyugtalan láb szindrómában szenvedő betegek második vonalbeli tüneti kezelésében, a dopaminerg terápia sikertelenségét követően”.
- A bizottság arra a véleményre jutott, hogy a pivotális fázis III vizsgálat és a kiterjesztett fázis során kapott adatok alátámasztják az Oxynal és a Targin és kapcsolódó nevek rövid és hosszú távú hatékonyságát a súlyos, illetve nagyon súlyos idiopátiás nyugtalan láb szindrómában szenvedő betegek második vonalbeli tüneti kezelésében, a dopaminerg terápia sikertelenségét követően.
- A bizottság úgy ítélte meg, hogy a terméktájékoztató módosításai megfelelőek az iatrogén gyógyszerfüggőség, a gyógyszerabúzus vagy helytelen használat, az augmentáció, a tolerancia és a pszichés függőség kockázatainak csökkentésére. Gyógyszerhasználati esettanulmányt is fognak végezni a tolerancia, a függőség és a gyógyszerabúzus lehetséges kockázatának további jellemzése céljából a hosszú távú alkalmazás során az idiopátiás nyugtalan láb szindrómában.
- A bizottság a rendelkezésre álló adatok birtokában arra a következtetésre jutott, hogy az Oxynal és a Targin és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja „a súlyos, illetve nagyon súlyos idiopátiás nyugtalan láb szindrómában szenvedő betegek második vonalbeli tüneti kezelésében, a dopaminerg terápia sikertelenségét követően” pozitív.

Ezért a bizottság javasolta a forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek módosítását az I. mellékletben felsorolt gyógyszerek esetében, amelyekre vonatkozóan az érvényes alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztatók a koordinációs csoport eljárása során elfogadott végleges változatokban maradnak, a III. mellékletben szereplő módosításokkal.