

## **II priedas**

### **Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimo sąlygas**

## Mokslinės išvados

### **Bendra Oxynal, Targin ir susijusių pavadinimų** (žr. I priedą) **mokslinio vertinimo santrauka**

#### Pagrindinė informacija

Oxynal 10 mg/5 mg bei 20 mg/10 mg pailginto atpalaidavimo tabletės ir Targin 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg bei 40 mg/20 mg pailginto atpalaidavimo tabletės ir susiję pavadinimai (OXN PR) yra fiksuoto oksikodono hidroklorido ir naloksono hidroklorido derinio preparatai. Šiuo metu OXN PR skiriamas „esant stipriam skausmui, kurį galima tinkamai nuslopinti tik opioidiniais analgetikais“.

2012 m. rugpjūčio 31 d. rinkodaros teisės turėtojas pagal savitarpio pripažinimo procedūrą pateikė paraišką atlikti II tipo Oxynal, Targin ir susijusių pavadinimų rinkodaros leidimų sąlygų keitimą – įtraukti frazę „simptominis pacientų, sergančių vidutinio sunkumo arba sunkiu idiopatinium neramių kojų sindromu, gydymas, kai gydymo dopaminerginiais vaistais nepakanka“. Per CMD(h) kreipimosi procedūrą siūloma neramių kojų sindromo indikacija apribota taip: „antraeilis simptominis pacientų, sergančių sunkiu ir labai sunkiu idiopatinium neramių kojų sindromu, gydymas, jeigu gydymas dopaminerginiais vaistais buvo neveiksmingas“.

Kadangi referencinė valstybė narė ir susijusios valstybės narės negalėjo pasiekti susitarimo dėl sąlygų keitimo, 2014 m. gegužės 2 d. Vokietija inicijavo kreipimosi procedūrą pagal Reglamento (EB) Nr. 1234/2008 13 straipsnio 2 dalį.

Remdamasis Nyderlandų iškeltais klausimais, CHMP turėjo apsvarstyti šiuos aspektus:

1. Trūksta vaistų veiksmingumo ir ilgalaikio saugumo palaikymą patvirtinančių duomenų, kurie per atvirąją papildomą tyrimo fazę nepateikti dėl jo metodologinių apribojimų.

Nepateikta įtikinamų visuomenės sveikatos atžvilgiu svarbių mokslinių įrodymų, kad fiksuoto oksikodono ir naloksono dozių derinio nauda gydant idiopatinį neramių kojų sindromą yra didesnė už numatomus nepageidaujamus poveikius, susijusius su stiprių opioidų dozių, ekvipotentišku iki 90 mg geriamojo morfino, vartojimu: priklausomybę, abstinencijos sindromą, simptomų paūmėjimą, netinkamą vartojimą ir piktnaudžiavimą.

2. Atsižvelgiant į riziką, pateikti vienintelio trumpalaikio pagrindinio tyrimo klinikiniai duomenys laikomi nepakankamais. Todėl be skirtingų, vienu pagrindiniu tyrimu pagrįstų patvirtinimo kriterijų pareiškėjas turėtų pateikti papildomus įrodymus.

#### *Mokslinė diskusija*

##### Veiksmingumas

Siekiant įrodyti OXN PR veiksmingumą ir saugumą, skiriant jį simptominiams pacientams, sergančioms vidutinio sunkumo arba sunkiu idiopatinium neramių kojų sindromu, kai gydymo dopaminerginiais vaistais nepakanka, gydymui, paraiškos dokumentai buvo pagrįsti pagrindinio III fazės klinikinio tyrimo (Nr. OXN 3502) ir atvirosios papildomos tyrimo fazės (Nr. OXN 3502S) rezultatais.

Pagrindinio III fazės klinikinio tyrimo rezultatai, atsižvelgiant į pagrindinį ir antraeilį veiksmingumo parametrus (susijusius su ligos sunkumu bei poveikiu ir gyvenimo kokybe) ir į pacientus, kuriems gydymas padėjo, skaičių, taip pat į įvairių pogrupių analizės rezultatus, laikomi patikimais ir nuosekliais.

Netgi taikant labai konservatyvų statistinį metodą, poveikis buvo toks pat arba netgi truputį geresnis (INKS simptomai vidutiniškai sumažėjo 5,9 balo, palyginti su placebo) negu poveikis, nustatytas per

placebu kontroliuojamus tyrimus su dopamino agonistais, patvirtintais kaip pirmaeiliai vaistai šiam sindromui gydyti.

Todėl pagrindiniu tyrimu Nr. OXN3502 įtikinamai įrodytas trumpalaikis OXN PR, kaip antraeilio vaistų derinio sunkiam ir labai sunkiam NKS gydyti, jeigu gydymas dopaminerginiais vaistais buvo neveiksmingas, veiksmingumas.

Gydymo poveikio palaikymas buvo tiriamas per atvirąją papildomą pagrindinio tyrimo fazę. 97 % dvigubai koduotą kontroliuojamą tyrimą baigusią pacientų įtraukti į papildomą tyrimo fazę. Papildomos tyrimo fazės pabaigoje – po 52 savaičių – gauti rezultatai parodė, kad suminis INKS įvertis dar truputį pagerėjo, palyginti su rezultatais besibaigiant 12 savaičių dvigubai koduotai tyrimo fazei. Vidutinis INKS įvertis atvirojo papildomo tyrimo pabaigoje buvo 9,72 ir pagal sunkumą atitinka lengvus simptomus. Gydymo poveikis per papildomą tyrimo fazę nepriklausė nuo gydymo, gauto atliekant pagrindinį tyrimą.

Be to, pagal antraeilius veiksmingumo parametrus, įskaitant, atitinkamai, ligos simptomų palengvėjimą, miego kokybės pagerėjimą, su NKS susijusį skausmą ir gyvenimo kokybę, papildomos tyrimo fazės pabaigoje, palyginti su dvigubai koduotos tyrimo fazės pabaiga, pastebėtas tolesnis pacientų būklės pagerėjimas.

CHMP atkreipė dėmesį, kad per papildomą tyrimo fazę vartota vidutinė OXN PR paros dozė beveik tokia pati (ir netgi truputį mažesnė), palyginti su vidutine paros doze, vartota per dvigubai koduotą tyrimo fazę (18,12 mg ir 22,62 mg); pogrūpiuose, kurių pacientai anksčiau buvo gydomi OXN PR arba placebo, per papildomą tyrimo fazę vartotos vidutinės dozės nesiskyrė.

CHMP pripažino metodologinius atvirojo tyrimo apribojimus, tačiau manė, kad rinkodaros teisės turėtojas pateikė pagrįstus poveikio palaikymo iki 52 gydymo savaičių įrodymus.

CHMP atkreipė dėmesį į tai, jog literatūroje yra įrodymų, kad endogeninė opioidų sistema susijusi su NKS patogenezė spinaliniu ir supraspinaliniu lygmenimis, taigi yra patikimas pagrindas vartoti opioidus NKS gydyti<sup>1,2</sup>. Be to, CHMP atkreipė dėmesį, kad medicininis sunkaus ir labai sunkaus NKS gydymo poreikis dar nėra patenkintas.

### Saugumas

Atlikta išsami dvigubai koduotos ir papildomos tyrimo fazių (OXN3502 ir OXN3502S) saugumo duomenų peržiūra.

Abiejose tyrimo fazėse (OXN3502 ir OXN3502S) nepageidaujamų reiškinių ir susijusių nepageidaujamų reiškinių dažnis iš esmės buvo panašus, ir matyti, kad papildomoje tyrimo fazėje OXN PR buvo geriau toleruojamas. Taip pat laikyta, kad saugumo charakteristikos atitiko patirtį, kaip OXN PR yra vartojamas skausmui slopinti, kai apie nepageidaujamus reiškinius taip pat dažniau pranešama gydymo pradžioje. Pastebimų nepageidaujamų reiškinių, sunkių nepageidaujamų reiškinių ir itin sunkių nepageidaujamų reiškinių (apskritai ir susijusių su gydymu) pasireiškimo lyginant jaunesnius ir pagyvenusius tiriamuosius bei vyrus ir moteris, dažnio skirtumų nenustatyta.

Atliekant tyrimus OXN3502 ir OXN3502S, apie priklausomybės, abstinencijos sindromo, simptomų paūmėjimo, netinkamo vartojimo ar piktnaudžiavimo atvejus nepranešta.

Atlikus „priklausomybės nuo opioidų“ peržiūrą, paaiškėjo, kad per papildomą tyrimo fazę, taikant standartines pranešimo apie nepageidaujamus reiškinius procedūras, gauti du pranešimai apie abstinencijos simptomus. Per specialų kontrolinį vizitą praėjus keturioms savaitėms po papildomos

<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.

tyrimo fazės pabaigos dar 10 iš 176 pacientų pranešė apie fizinės priklausomybės požymius. Tačiau protokole dozės mažinimo galimybė nenustatyta, taigi daugumai šių tiriamųjų dozė nebuvo mažinama.

Šios išvados atitinka OXN PR vartojimo skausmui gydyti stebėjimo po rinkodaros teisės suteikimo, kurį vykdamas įpratimas prie vaisto ir susijęs piktnaudžiavimas juo atidžiai stebimi, rezultatus.

CHMP pritarė, kad fizinės priklausomybės ir susijusios abstinencijos reakcijos riziką galima sumažinti ir tinkamai valdyti į preparatų informacinius dokumentus įtraukus siūlomą patarimą mažinti dozę.

Remiantis klinicine patirtimi ir klinikinėmis rekomendacijomis, galimas piktnaudžiavimas opioidiniais analgetikais ir netinkamas jų vartojimas taikant kontroliuojamą skausmo gydymą laikomas retu. Palyginti su kitais opioidais, numatoma, kad psichologinės priklausomybės nuo OXN PR ir piktnaudžiavimo juo tikimybė yra dar mažesnė, nes tai yra pailginto atpalaidavimo formulė, o šiuo metu visuotinai pripažįstama, kad kuo greitesnis veikliosios medžiagos atpalaidavimas, tuo labiau didėja psichologinės priklausomybės rizika. Be to, numatoma, jog rizika, kad nuo opioidinių agonistų priklausomi asmenys netinkamai vartos OXN PR parenteraliniu būdu ar į nosį, yra maža, nes dėl naloksono, turinčio opioidinio receptoriaus antagonistų savybių, numatomi stiprūs abstinencijos simptomai.

Todėl CHMP patvirtino, kad, vartojant OXN PR kaip pailginto atpalaidavimo oksikodono ir naloksono formulę, mažėja piktnaudžiavimo ar netinkamo vartojimo rizika.

Be to, siekiant toliau didinti OXN PR saugumą ir užtikrinti tinkamą vartojimą pagal INKS indikaciją, didžiausia paros dozė apribota iki 60 mg per dieną. CHMP laikosi nuomonės, kad, kadangi vidutinė 20 mg/10 mg oksikodono hidroklorido ir naloksono paros dozė vartota pagrindiniame tyrime ir yra gerokai mažesnė nei pagal skausmo indikaciją reikalingos dozės, šią dozę reikėtų nurodyti preparato charakteristikų santraukoje, kad būtų galima į ją orientuotis nustatant dozes. NKS gydymą OXN PR turi prižiūrėti gydytojas, turintis gydymo INKS patirties.

NKS gydymas OXN PR kontraindikuotinas anksčiau opioidais piktnaudžiavusiems pacientams. Pagal informaciją, pateiktą atitinkamuose dopaminerginių preparatų, patvirtintų vartoti pagal NKS indikaciją, informaciniuose dokumentuose, į OXN PR preparatų informacinius dokumentus įtrauktas įspėjimas dėl mieguistumo, apsnūdimo priepuolių ir gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Be to, pasiūlyta į preparatų charakteristikų santraukos 4.2 skyrių įtraukti aiškius nurodymus reguliariai kas tris mėnesius pakartotinai įvertinti OXN PR naudą ir riziką atskiriems INKS sergantiems pacientams ir, prieš tęsiant gydymą ilgiau nei metus, apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą palaipsniui mažinant dozę.

Kiti įspėjimai, neatsižvelgiant į indikaciją susiję su OXN PR skyrimu pagyvenusiems pacientams, įtraukti į preparatų charakteristikų santraukos 4.4 skyrių.

Taip pat pareiškėjas įsipareigojo patenkinti per CMD(h) procedūrą jam pateiktą reikalavimą atlikti vaistų vartojimo tyrimą ir, jį patvirtinus, atnaujinti rizikos valdymo planą ir taip užkirsti kelią abejonėms, kad klinikinio tyrimo, įskaitant ilgalaikę papildomą tyrimo fazę, duomenų gali nepakakti galimai su vaistų toleravimu, priklausomybe nuo jų ir piktnaudžiavimu jais, vartojant juos ilgą laiką INKS gydyti, susijusiai rizikai išsamiai apibūdinti.

#### *Išvada*

CHMP manė, kad rinkodaros teisės turėtojo pateiktų duomenų pakanka Oxynal, Targin ir susijusių pavadinimų vaistų vartojimui pagal indikaciją „antraeilis simptominis pacientų, sergančių sunkiu ir labai sunkiu idiopatinio neramių kojų sindromu, gydymas, jeigu gydymas dopaminerginiais vaistais buvo neveiksmingas“ pagrįsti. CHMP taip pat atkreipė dėmesį į jatrogeninės priklausomybės nuo šių vaistų, piktnaudžiavimo jais ar netinkamo jų vartojimo, simptomų paūmėjimo, toleravimo ir psichologinės

priklausomybės riziką, susijusią su Oxynal, Targin ir susijusių pavadinimų vaistų vartojimu. Apskritai CHMP manė, kad, atsižvelgiant į papildomas rizikos mažinimo priemones, kurias jau susitarta taikyti per CMD(h) procedūrą, ir rekomenduojamus atlikti preparatų informacinių dokumentų pakeitimus, Oxynal, Targin ir susijusių pavadinimų vaistų nauda pagal pageidaujamą indikaciją yra didesnė už jų keliamą riziką.

### **Pagrindas keisti rinkodaros leidimo sąlygas įtraukiant pakeitimus į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius**

Kadangi

- komitetas apsvaustė kreipimąsi pagal Reglamento (EB) Nr. 1234/2008 13 straipsnio 2 dalį;
- komitetas peržiūrėjo visus turimus duomenis, kuriais pagrindžiamas Oxynal, Targin ir susijusių pavadinimų vaistų saugumas ir veiksmingumas pagal indikaciją „antraeilis simptominis pacientų, sergančių sunkiu ir labai sunkiu idiopatinio neramių kojų sindromu, gydymas, jeigu gydymas dopaminerginiais vaistais buvo neveiksmingas“;
- komitetas manė, kad per pagrindinį III fazės tyrimą ir papildomą tyrimo fazę gautų duomenų pakanka trumpalaikiam ir ilgalaikiam Oxynal, Targin ir susijusių pavadinimų vaistų veiksmingumui pagal indikaciją „antraeilis simptominis pacientų, sergančių sunkiu ir labai sunkiu idiopatinio neramių kojų sindromu, gydymas, jeigu gydymas dopaminerginiais vaistais buvo neveiksmingas“ pagrįsti;
- komitetas manė, kad preparatų informacinių dokumentų pakeitimai yra tinkami rizikai, susijusiai su jatrogenine priklausomybe nuo šių vaistų, piktnaudžiavimu jais ar netinkamu jų vartojimu, simptomų paūmėjimu, toleravimu ir psichologine priklausomybe, mažinti. Galimai su vaistų toleravimu, priklausomybe nuo jų ir piktnaudžiavimu jais, vartojant juos ilgą laiką idiopatiniam neramių kojų sindromui gydyti, susijusiai rizikai išsamiau apibūdinti taip pat bus atliktas vaistų vartojimo tyrimas;
- atsižvelgdamas į turimus duomenis, komitetas padarė išvadą, kad Oxynal, Targin ir susijusių pavadinimų vaistų naudos ir rizikos balansas pagal indikaciją „antraeilis simptominis pacientų, sergančių sunkiu ir labai sunkiu idiopatinio neramių kojų sindromu, gydymas, jeigu gydymas dopaminerginiais vaistais buvo neveiksmingas“ yra teigiamas,

komitetas rekomendavo leisti keisti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių galiojanti preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis paliekami tokie, kaip dėl jų galutiniai sutarta per koordinavimo grupės procedūrą, rinkodaros leidimo sąlygas, atliekant III priede nurodytus pakeitimus.