

Anexa II

Concluzii științifice și motivele modificării termenilor autorizației de punere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Oxynal și Targin și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Informații generale

Oxynal 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg comprimate cu eliberare prelungită și Targin 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg comprimate cu eliberare prelungită și denumirile asociate (OXN PR) sunt medicamente cu combinație fixă de clorhidrat de oxycodonă și clorhidrat de naloxonă. În prezent, OXN PR este indicat în „dureri severe, care pot fi tratate în mod adecvat numai cu analgezice opioide”.

La 31 august 2012, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat o cerere de modificare de tip II prin intermediul procedurii de recunoaștere mutuală pentru Oxynal și Targin și denumirile asociate, pentru a solicita includerea „tratamentului simptomatic al pacienților cu sindrom idiopatic al picioarelor neliniștite, moderat și sever, insuficient tratat prin terapia dopaminergică”. În cursul procedurii de sesizare a CMD(h), indicația de sindrom al picioarelor neliniștite propusă a fost restricționată la „tratamentul simptomatic de linia a doua al pacienților cu sindrom idiopatic al picioarelor neliniștite foarte sever după eșuarea terapiei dopaminergice”.

Întrucât statele membre de referință și cele interesate nu au reușit să ajungă la un acord privind modificarea, la 2 mai 2014 Germania a declanșat o sesizare în temeiul articolului 13 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei.

Pe baza întrebărilor formulate de Țările de Jos, punctele care urmau să fie avute în vedere de CHMP au fost:

1. Lipsa dovezilor de confirmare privind menținerea eficacității și a siguranței pe termen lung, care nu au fost furnizate de faza de extensie deschisă a studiului din cauza limitărilor sale metodologice.

Nu au fost furnizate dovezi științifice convingătoare din punctul de vedere al sănătății publice, din care să rezulte că beneficiul combinației în doză fixă oxycodonă/naloxonă în tratamentul sindromului idiopatic al picioarelor neliniștite (IRLS) depășește reacțiile adverse preconizate, asociate cu utilizarea opioidelor puternice în doze echipotente cu doze de până la 90 mg de morfină cu administrare orală: dependență, sevraj, creșterea consumului, utilizare incorectă și abuz.

2. Datele clinice disponibile obținute doar dintr-un singur studiu pivot, de scurtă durată, sunt considerate insuficiente având în vedere riscurile. Prin urmare, solicitantul trebuie să prezinte justificări suplimentare, din care să rezulte că sunt îndeplinite diferitele criterii de autorizare pe baza unui singur studiu pivot.

Dezbatere științifică

Eficacitate

Pentru a demonstra eficacitatea și siguranța OXN PR în tratamentul simptomatic al pacienților cu sindrom idiopatic al picioarelor neliniștite, moderat și sever, insuficient tratat cu terapia dopaminergică, dosarul de cerere s-a bazat pe un studiu clinic pivot de fază III (nr. OXN 3502) și pe faza de extensie deschisă a studiului (nr. OXN 3502S).

Rezultatele studiului clinic pivot de fază III sunt considerate solide și consecvente din punct de vedere al parametrilor de eficacitate primari și secundari (care au abordat severitatea și impactul bolii și calitatea vieții), precum și din punct de vedere al ratelor de răspuns și al diferitelor analize de subgrup.

Chiar și la utilizarea unei abordări statistice foarte conservatoare, amplitudinea efectului (reducerea valorii medii a IRLS cu 5,9 puncte în comparație cu placebo) a fost în concordanță cu rezultatele obținute din studiile controlate cu placebo cu agonști dopaminici, aprobați ca tratament de primă linie, sau chiar ușor mai bună.

Prin urmare, eficacitatea pe termen scurt a OXN PR ca tratament de linia a doua pentru sindromul picioarelor neliniștite, sever și foarte sever, după eșuarea tratamentului dopaminergic, a fost demonstrată în mod convingător în studiul pivot OXN3502.

Menținerea efectului tratamentului a fost investigată în faza de extensie deschisă a studiului pivot. 97 % din pacienții care au finalizat studiul dublu-orb controlat au intrat în faza de extensie. Rezultatele la sfârșitul fazei de extensie, în săptămâna 52, au indicat o îmbunătățire ușoară suplimentară a scorului total IRLS în comparație cu rezultatele de la sfârșitul săptămânii 12 a fazei dublu-orb. Valoarea medie a scorului IRLS la sfârșitul studiului de extensie deschis a fost de 9,72 și corespunde unei severități ușoare a simptomelor. Efectul tratamentului în cursul fazei de extensie a fost independent de cel al tratamentului din timpul studiului pivot.

În plus, în parametrii de eficacitate secundari au fost observate ameliorări suplimentare ale stării pacientului la sfârșitul fazei de extensie în comparație cu sfârșitul fazei dublu-orb, inclusiv reducerea severității bolii, îmbunătățirea somnului, ameliorarea durerii asociate sindromului picioarelor neliniștite și, respectiv, îmbunătățirea calității vieții.

CHMP a remarcat că doza zilnică medie de OXN PR utilizată în faza de extensie a fost aproape identică (și chiar puțin mai mică) în comparație cu doza zilnică medie utilizată în faza dublu-orb (18,12 mg față de 22,62 mg), fără nicio diferență în dozele medii din faza de extensie între subgrupurile tratate anterior cu OXN PR sau cu placebo.

CHMP a recunoscut limitările metodologice ale studiului deschis; totuși, CHMP a considerat că deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat justificări rezonabile pentru menținerea efectului până la 52 de săptămâni de tratament.

CHMP a remarcat că există dovezi din literatura de specialitate conform cărora sistemul opioid endogen este implicat în patogeneza sindromului picioarelor neliniștite la nivel spinal și supraspinal și, prin urmare, există o argumentare plauzibilă care să justifice utilizarea opioidelor pentru tratamentul sindromului picioarelor neliniștite^{1,2}. În plus, CHMP a evidențiat necesitatea medicală nesatisfăcută în tratamentul sindromului picioarelor neliniștite, sever și foarte sever.

Siguranță

A fost realizată o evaluare aprofundată a datelor referitoare la siguranță obținute din faza dublu orb și din faza de extensie (OXN3502/S).

Frecvența evenimentelor adverse și a evenimentelor adverse asociate a fost în mare măsură comparabilă pentru ambele faze ale studiului (OXN3502/S) și indică o tolerabilitate mai bună a OXN PR în faza de extensie. În plus, s-a considerat că profilul de siguranță este în conformitate cu experiența OXN PR utilizată pentru tratamentul durerii, când evenimentele adverse sunt, de asemenea, raportate mult mai frecvent la începutul terapiei. Nu au existat diferențe notabile în frecvența evenimentelor adverse, a evenimentelor adverse severe și a evenimentelor adverse grave (în general și asociate cu tratamentul) la subiecți tineri față de vârstnici și nici la femei față de bărbați.

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.

În studiile OXN3502/S nu a fost raportat niciun caz de creștere a consumului, toleranță, dependență psihică (adicție), abuz sau utilizare incorectă.

Evaluarea „dependenței de opioide” a evidențiat faptul că în cursul fazei de extensie s-au obținut două rapoarte privind simptomele de sevraj ca parte a procedurilor standard de raportare a evenimentelor adverse. Ulterior, 10 pacienți din 176 au raportat semne de dependență fizică drept rezultat al unei vizite de urmărire specifice la 4 săptămâni după finalizarea fazei de extensie. Totuși, protocolul nu a prevăzut reducerea treptată a dozei, iar la majoritatea acestor subiecți nu s-a realizat o reducere treptată a dozei.

Aceste constatări sunt în conformitate cu rezultatele supravegherii ulterioare punerii pe piață pentru OXN PR în tratamentul durerii, când sunt monitorizate cu atenție dependența și abuzul legat de aceasta.

CHMP a fost de acord că riscul de dependență fizică și reacția de sevraj asociată pot fi reduse și gestionate în mod adecvat prin întărirea recomandării propuse de reducere treptată a dozei.

Pe baza experienței clinice și a ghidurilor clinice, abuzul și utilizarea incorectă potențiale ale analgezicelor opioide în terapia de control al durerii sunt considerate scăzute. Se preconizează un potențial mai scăzut de dependență psihică și de abuz cu OXN PR în comparație cu alte opioide, întrucât aceasta este o formulare cu eliberare prelungită, fiind cunoscut și acceptat în prezent faptul că riscul de dependență psihică crește odată cu eliberarea mai rapidă a medicamentului. În plus, se preconizează un risc scăzut de utilizare incorectă parenterală sau intranasală a OXN PR de către persoanele dependente de agoniști ai opioidelor, întrucât se așteaptă simptome de sevraj marcate din cauza caracteristicilor antagonistului receptorilor opioizi, naloxona.

Prin urmare, CHMP a aprobat faptul că utilizarea OXN PR ca formulare cu eliberare prelungită a oxycodonei și naloxonei reduce riscul de abuz sau utilizare incorectă.

În plus, pentru a spori și mai mult siguranța și utilizarea adecvată a OXN PR în indicația IRLS, doza zilnică maximă a fost limitată la 60 mg/zi. CHMP consideră că doza zilnică medie de 20 mg/10 mg clorhidrat de oxycodonă/naloxonă utilizată în studiul pivot, care a fost considerabil mai mică decât dozele necesare în indicația durere, trebuie menționată în RCP ca referință pentru stabilirea dozei. Tratamentul cu OXN PR al sindromului picioarelor neliniștite trebuie supravegheat de un clinician cu experiență în tratamentul IRLS.

Tratamentul cu OXN PR în sindromul picioarelor neliniștite a fost contraindicat la pacienții cu antecedente de abuz de opioide. În informațiile referitoare la produs a fost adăugat un avertisment privind somnolența/crisele de somn și capacitatea de a conduce vehicule/folosi utilaje în conformitate cu informațiile prezentate în respectivele informații referitoare la produs pentru substanțele dopaminergice aprobate în indicația sindromul picioarelor neliniștite.

În plus, au fost propuse instrucțiuni clare pentru punctul 4.2 din RCP în scopul reevaluării regulate, o dată la 3 luni, a beneficiilor și riscurilor la fiecare pacient cu sindromul picioarelor neliniștite și pentru a lua în considerare o schemă de eliminare prin reducere treptată înainte de continuarea tratamentului mai mult de un an.

Este inclusă o atenționare suplimentară la punctul 4.4 din RCP când OXN PR se administrează la vârstnici, indiferent de indicație.

Conform solicitării din cursul procedurii CMDh, solicitantul s-a angajat să realizeze un studiu privind utilizarea medicamentelor (SUM) și să actualizeze planul de management al riscurilor (PMR), ulterior aprobării SUM, pentru a aborda motivele de îngrijorare care au la bază incertitudinile privind faptul că este posibil ca datele din studiul clinic, inclusiv din extensia pe termen lung, să nu caracterizeze

complet un posibil risc privind toleranța, dependența și abuzul de medicamente la utilizarea pe termen lung în IRLS.

Concluzie

CHMP a considerat că datele prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață sunt suficiente pentru a susține utilizarea Oxynal și Targin și denumirile asociate ca tratament simptomatic de linia a doua al pacienților cu sindrom idiopatic al picioarelor neliniștite foarte sever după eșuarea terapiei dopaminergice. De asemenea, CHMP a luat notă de riscurile de dependență iatrogenă la medicament, abuz de medicament sau utilizare incorectă, creștere a consumului, toleranță și dependență psihică asociate cu Oxynal și Targin și denumirile asociate. În general, CHMP a considerat că beneficiile Oxynal și Targin și denumirile asociate în indicația solicitată depășesc riscurile asociate, ținând cont de măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, care au fost deja convenite în cadrul CMD(h), și de modificările recomandate pentru informațiile referitoare la produs.

Motivele modificării condițiilor autorizației de punere pe piață împreună cu modificările punctelor relevante din rezumatul caracteristicilor produsului

Întrucât

- comitetul a analizat procedura de sesizare în temeiul articolului 13 alineatul (2) din Regulamentul nr. 1234/2008;
- comitetul a evaluat toate datele disponibile în susținerea siguranței și a eficacității Oxynal și Targin și denumirile asociate în „tratamentul simptomatic de linia a doua al pacienților cu sindrom idiopatic al picioarelor neliniștite, sever și foarte sever, după eșuarea terapiei dopaminergice”;
- comitetul a considerat că datele obținute din studiul pilot de fază III și din faza de extensie a acestuia susțin eficacitatea pe termen scurt și lung pentru Oxynal și Targin și denumirile asociate în tratamentul simptomatic de linia a doua al pacienților cu sindrom idiopatic al picioarelor neliniștite, sever și foarte sever, după eșuarea terapiei dopaminergice;
- comitetul a considerat că modificările informațiilor referitoare la produs sunt adecvate pentru a reduce riscurile de dependență iatrogenă la medicament, abuz de medicament sau utilizare incorectă, creștere a consumului, toleranță și dependență psihică. De asemenea, va fi realizat un studiu privind utilizarea medicamentelor pentru a caracteriza suplimentar un posibil risc de toleranță, dependență și abuz de medicament la utilizarea pe termen lung în sindromul idiopatic al picioarelor neliniștite;
- ținând cont de datele disponibile, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Oxynal și Targin și denumirile asociate ca „tratament simptomatic de linia a doua al pacienților cu sindrom idiopatic al picioarelor neliniștite, sever și foarte sever, după eșuarea terapiei dopaminergice” este pozitiv;

Prin urmare, comitetul a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele menționate în Anexa I, pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, eticheta și prospectul sunt în continuare în conformitate cu versiunile finale obținute în timpul procedurii Grupului de coordonare, împreună cu modificările menționate în Anexa III.