

## **Priloga II**

### **Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom**

## Znanstveni zaključki

### Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil Oxynal in Targin ter povezanih imen (glejte Prilogo I)

Osnovne informacije

Oxynal 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in Targin 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg tablete s podaljšanim sproščanjem ter povezana imena (OXN PR) so zdravila s fiksno kombinacijo oksikodonijevega klorida in naloksonijevega klorida. Zdravilo OXN PR je trenutno indicirano za „hudo bolečino, ki jo je mogoče zadovoljivo obvladati samo z opioidnimi analgetiki“.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je 31. avgusta 2012 predložil vlogo za spremembo tipa II po postopku z medsebojnim priznavanjem za zdravili Oxynal in Targin ter povezana imena, da bi zaprosil za vključitev indikacije „simptomatsko zdravljenje bolnikov z zmerno do hudo obliko idiopatskega sindroma nemirnih nog, ki ga ni bilo mogoče učinkovito zdraviti z dopaminergiki“. Med napotitvenim postopkom skupine CMD(h) so predlagano indikacijo v zvezi s sindromom nemirnih nog omejili na „simptomatsko zdravljenje druge izbire bolnikov s hudo do zelo hudo obliko idiopatskega sindroma nemirnih nog po neuspešnem zdravljenju z dopaminergiki“.

Ker referenčna in zadevne države članice niso mogle doseči soglasja v zvezi s spremembo, je Nemčija 2. maja 2014 sprožila napotitveni postopek v skladu s členom 13(2) Uredbe (ES) št. 1234/2008.

Na podlagi vprašanj, ki jih je izpostavila Nizozemska, je moral odbor CHMP proučiti naslednje:

1. potrditvenih dokazov o ohranjanju učinkovitosti in dolgoročni varnosti je premalo, saj jih zaradi metodoloških pomanjkljivosti v odprti podaljšani fazi študije niso uspeli pridobiti.

Predloženi niso bili nobeni prepričljivi znanstveni dokazi, pomembni z vidika javnega zdravja, da koristi fiksne kombinacije oksikodona in naloksona pri zdravljenju idiopatskega sindroma nemirnih nog (iSNM) odtehtajo pričakovane neželene učinke, povezane z uporabo močnih opioidov v odmerkih, katerih jakost je enaka odmerkom do 90 mg peroralnega morfina – to so odvisnost, odtegnitveni simptomi, poslabšanje simptomov, napačna uporaba in zloraba;

2. razpoložljivi klinični podatki iz enega samega kratkotrajnega ključnega preskušanja glede na tveganja niso zadostni. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zato dodatno utemeljiti, da so izpolnjena različna merila za odobritev na podlagi enega ključnega preskušanja.

### Znanstvena razprava

#### Učinkovitost

Da bi dokazali učinkovitost in varnost zdravila OXN PR pri simptomatskem zdravljenju bolnikov z zmerno do hudo obliko idiopatskega sindroma nemirnih nog, ki ga ni bilo mogoče učinkovito zdraviti z dopaminergiki, je vloga za pridobitev dovoljenja temeljila na ključni klinični študiji 3. faze (št. OXN 3502) in odprti podaljšani fazi študije (št. OXN 3502S).

Rezultati ključne klinične študije 3. faze so bili ocenjeni kot prepričljivi in dosledni pri primarnih in sekundarnih parametrih učinkovitosti (ki so se nanašali na stopnjo resnosti in vpliv bolezni ter kakovost življenja) ter tudi pri stopnjah odziva in različnih analizah podskupin.

Celo pri uporabi zelo konservativnega statističnega pristopa je bil obseg učinka (znižanje povprečnega rezultata po mednarodni lestvici za oceno SNN za 5,9 točke v primerjavi s placebom) skladen z rezultati s placebom kontroliranih študij z agonisti dopamina, odobrenimi za zdravljenje prve izbire, ali celo nekoliko večji.

Kratkoročna učinkovitost zdravila OXN PR kot zdravila druge izbire za zdravljenje hude do zelo hude oblike SNN po neuspešnem zdravljenju z dopaminergiki je bila torej v ključni študiji OXN3502 prepričljivo dokazana.

Ohranjanje učinka zdravljenja so proučili v odprti podaljšani fazi ključne študije. V podaljšani fazi je sodelovalo 97 % bolnikov, ki so zaključili dvojno slepo kontrolirano študijo. Rezultati ob zaključku podaljšane faze po 52. tednih so pokazali nadaljnje rahlo izboljšanje skupnega rezultata po mednarodni lestvici za oceno SNN v primerjavi z rezultati proti koncu 12-tedenske dvojno slepe faze. Povprečno število točk po mednarodni lestvici za oceno SNN ob koncu odprte podaljšane študije je bilo 9,72, kar označuje blage simptome. Učinek zdravljenja med podaljšano fazo ni bil odvisen od zdravljenja med ključno študijo.

Poleg tega so ob zaključku podaljšane faze opazili dodatno izboljšanje stanja bolnikov v primerjavi z zaključkom dvojno slepe faze pri sekundarnih parametrih učinkovitosti, vključno z zmanjšanjem resnosti boleznin in izboljšanjem spanja, bolečine, povezane s SNN, oziroma kakovosti življenja.

Odbor CHMP je upošteval, da je bil povprečni dnevni odmerek zdravila OXN PR, ki so ga uporabili v podaljšani fazi, skoraj enak (in celo nekoliko manjši) kot povprečni dnevni odmerek, ki so ga uporabili v dvojno slepi fazi (18,12 mg v primerjavi z 22,62 mg), pri čemer se povprečna odmerka v podaljšani fazi med skupinama, predhodno zdravljenima z zdravilom OXN PR oziroma placebom, nista razlikovala.

Odbor CHMP se je strinjal, da je imela odprta študija metodološke omejitve, vendar je menil, da je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom podal sprejemljivo utemeljitev glede ohranitve učinka do 52 tednov zdravljenja.

Odbor CHMP je izpostavil, da dokazi iz literature kažejo, da ima endogeni opioidni sistem vlogo pri patogenezi SNN na spinalni in supraspinalni ravni, kar pomeni, da obstaja utemeljen razlog, ki upravičuje uporabo opioidov za zdravljenje SNN<sup>1,2</sup>. Poleg tega je odbor CHMP izpostavil neizpolnjeno potrebo po zdravilu za zdravljenje hude do zelo hude oblike SNN.

### Varnost

Opravljen je bil podroben pregled podatkov o varnosti iz dvojno slepe faze in podaljšane faze (OXN3502/S).

Pogostnost neželenih dogodkov in z zdravljenjem povezanih neželenih dogodkov je bila v obeh fazah študije (OXN3502/S) v glavnem primerljiva in kaže na to, da so bolniki v podaljšani fazi zdravilo OXN PR bolje prenašali. Tudi za varnostni profil je bilo ocenjeno, da je skladen z izkušnjami pri uporabi zdravila OXN PR za zdravljenje bolečine, pri kateri o neželenih dogodkih prav tako pogosteje poročajo na začetku zdravljenja. Ugotovili niso nobenih opaznih razlik v pogostnosti neželenih dogodkov, hudih neželenih dogodkov in resnih neželenih dogodkov (vseh in povezanih z zdravljenjem) med mlajšimi in starejšimi preiskovanci ter med ženskami in moškimi.

V študijah OXN3502/S niso poročali o nobenem primeru poslabšanja simptomov, tolerance, psihološke odvisnosti (zasvojenosti), zlorabe ali napačne uporabe.

Pregled „odvisnosti od opioidov“ je razkril, da so med podaljšano fazo v okviru standardnih postopkov poročanja o neželenih dogodkih zabeležili dve poročili o odtegnitvenih simptomih. Nadaljnjih 10 od 176 bolnikov je poročalo o znakih telesne odvisnosti ob posebnem kontrolnem pregledu 4 tedne po zaključku podaljšane faze. Vendar protokol ni določal postopnega zmanjševanja odmerka in pri večini teh preiskovancev ga niso postopno zmanjševali.

<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.

Te ugotovitve so skladne z rezultati spremljanja v obdobju trženja, ki se izvaja za zdravilo OXN PR za zdravljenje bolečine in v okviru katerega skrbno spremljajo odvisnost in z njo povezane zlorabe.

Odbor CHMP se je strinjal, da je tveganje za telesno odvisnost in povezane odtegnitvene reakcije mogoče zmanjšati in zadovoljivo obvladati s predlaganim okrepljenim priporočilom o postopnem zmanjševanju odmerka.

Na podlagi kliničnih izkušenj in kliničnih smernic se ocenjuje, da je možnost za zlorabo in napačno uporabo opioidnih analgetikov pri nadzorovanem protibolečinskem zdravljenju majhna. V primerjavi z drugimi opioidi naj bi bila pri uporabi zdravila OXN PR možnost za psihološko odvisnost in zlorabo še manjša, saj gre za formulacijo s podaljšanim sproščanjem, medtem ko je trenutno sprejeto spoznanje, da je tveganje za psihološko odvisnost večje pri oblikah s hitrejšim sproščanjem. Poleg tega naj bi bilo tveganje, da bi posamezniki, odvisni od opioidnih agonistov, napačno uporabljali zdravilo OXN PR po parenteralni ali intranazalni poti, majhno, saj naj bi se zaradi naloksona, ki ima značilnosti antagonist opioidnih receptorjev, pojavili izraziti odtegnitveni simptomi.

Odbor CHMP se je zato strinjal, da uporaba zdravila OXN PR v obliki formulacije s podaljšanim sproščanjem, ki vsebuje oksikodon in nalokson, zmanjša tveganje za zlorabo ali napačno uporabo.

Poleg tega so za dodatno povečanje varnosti in ustrezne uporabe zdravila OXN PR pri indikaciji iSNN največji dnevni odmerek omejili na 60 mg/dan. Odbor CHMP je menil, da je treba povprečni dnevni odmerek 20 mg/10 mg oksikodonijevega klorida/naloksona, ki so ga uporabili v ključnem preskušanju in ki je znatno manjši od odmerkov, potrebnih za indikacijo, povezano z bolečino, navesti v povzetku glavnih značilnosti zdravila za pomoč pri odmerjanju. Zdravljenje SNN z zdravilom OXN PR mora nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem iSNN.

Zdravljenje SNN z zdravilom OXN PR je kontraindicirano pri bolnikih, ki so že kdaj zlorabljali opioide. V informacije o zdravilu so bila dodana opozorila v zvezi s somnolenco/napadi spanja in sposobnostjo vožnje/upravljanja strojev, ki so skladna z informacijami v zadevnih informacijah o zdravilu za dopaminergike, odobrene za indikacijo, povezano s SNN.

Poleg tega so bila za poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila predlagana jasna navodila, da je treba redno vsake 3 mesece ponovno oceniti koristi in tveganja pri posameznih bolnikih s SNN in ob odpustu razmisliti o režimu, ki vključuje postopno zmanjševanje odmerka pred nadaljevanjem zdravljenja po enem letu.

V poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila so bila vključena dodatna opozorila o previdnosti, kadar se zdravilo OXN PR daje starejšim, ne glede na indikacijo.

Kot je bilo zahtevano med postopkom skupine CMDh, se je predlagatelj tudi obvezal, da bo izvedel študijo o uporabi zdravila in da bo po odobritvi študije posodobil načrt obvladovanja tveganj (RMP), da bi odpravil zadržke zaradi negotovosti glede tega, ali podatki iz klinične študije, vključno s tistimi iz dolgotrajne podaljšane faze, dovolj celovito opredeljujejo možno tveganje za toleranco, odvisnost in zlorabo zdravila pri dolgotrajni uporabi za zdravljenje iSNN.

### *Zaključek*

Odbor CHMP je menil, da so podatki, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, zadostni, da se lahko podpre uporaba zdravil Oxynal in Targin ter povezanih imen za simptomatsko zdravljenje druge izbire bolnikov s hudo do zelo hudo obliko idiopatskega sindroma nemirnih nog po neuspešnem zdravljenju z dopaminergiki. Odbor CHMP je upošteval tudi tveganja za iatrogeno odvisnost od zdravila, zlorabo ali napačno uporabo zdravila, poslabšanje simptomov, toleranco in psihološko odvisnost, povezana z zdraviloma Oxynal in Targin ter povezanimi imeni. Na splošno je odbor CHMP menil, da so koristi zdravil Oxynal in Targin ter povezanih imen pri predlagani indikaciji

večje od tveganj, če se upoštevajo dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki so bili že dogovorjeni na ravni skupine CMD(h), in predlagane spremembe informacij o zdravilu.

### **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom z dopolnili zadevnih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev po členu 13(2) Uredbe št. 1234/2008;
- odbor je pregledal vse razpoložljive podatke v podporo varnosti in učinkovitosti zdravil Oxynal in Targin ter povezanih imen pri indikaciji „simptomatsko zdravljenje druge izbire bolnikov s hudo do zelo hudo obliko idiopatskega sindroma nemirnih nog po neuspešnem zdravljenju z dopaminergiki“;
- odbor je menil, da podatki iz ključne študije 3. faze in podaljšane faze študije podpirajo kratkoročno in dolgoročno učinkovitost zdravil Oxynal in Targin ter povezanih imen pri simptomatskem zdravljenju druge izbire bolnikov s hudo do zelo hudo obliko idiopatskega sindroma nemirnih nog po neuspešnem zdravljenju z dopaminergiki;
- odbor je menil, da so dopolnila informacij o zdravilu primerna za zmanjšanje tveganj za iatrogeno odvisnost od zdravila, zlorabo ali napačno uporabo zdravila, poslabšanje simptomov, toleranco in psihološko odvisnost. Izvedena bo tudi študija o uporabi zdravila, namenjena nadaljnji opredelitvi možnega tveganja za toleranco, odvisnost in zlorabo zdravila pri dolgotrajni uporabi za zdravljenje idiopatskega sindroma nemirnih nog;
- odbor je na podlagi razpoložljivih podatkov zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil Oxynal in Targin ter povezanih imen pri indikaciji „simptomatsko zdravljenje druge izbire bolnikov s hudo do zelo hudo obliko idiopatskega sindroma nemirnih nog po neuspešnem zdravljenju z dopaminergiki“ pozitivno;

zato je Odbor priporočil odobritev spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravili, navedenimi v Prilogi I, katerih povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo ostanejo enaki kot končne različice, dogovorjene med postopkom Usklajevalne skupine, z dopolnili, ki so navedena v Prilogi III.