

Bilag II

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af
betingelserne for markedsføringstilladelsen**

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Oxynal og Targin og relaterede navne (se bilag I)

Baggrund

Oxynal, depottabletter, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, og Targin, depottabletter, 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg, og relaterede navne (OXN PR) er faste kombinationsprodukter af oxycodonhydrochlorid og naloxonhydrochlorid. OXN PR er på nuværende tidspunkt godkendt til »stærke smerter, der kun kan behandles sufficient med opioidanalgetika«.

Den 31. august 2012 indgav indehaveren af markedsføringstilladelsen via den gensidige anerkendelsesprocedure en type II-ændringsansøgning for Oxynal og Targin og relaterede navne med henblik på tilføjelse af »symptomatisk behandling af moderat til svært idiopatisk restless legs syndrom, der ikke kan behandles sufficient med dopaminerge lægemidler«. Under indbringelsesproceduren i CMD(h) blev den ansøgte indikation, restless legs syndrom, begrænset til »andetvalgs symptomatisk behandling af svært til meget svært idiopatisk restless legs syndrom efter svigt af dopaminerge lægemidler«.

Da referencemedlemsstaten og de berørte medlemsstater ikke kunne nå til enighed om ændringsansøgningen, foretog Tyskland den 2. maj 2014 en indbringelse i medfør af artikel 13, stk. 2, i forordning (EF) nr. 1234/2008.

På grundlag af de spørgsmål, der var rejst af Nederlandene, blev CHMP anmodet om at tage stilling til følgende punkter:

1. Der savnes bekræftende evidens for opretholdelse af virkning og langsigtet sikkerhed, idet dette ikke kan udledes af undersøgelsens åbne forlængelsesfase på grund af dennes metodemæssige begrænsninger.

Der er ikke forelagt overbevisende videnskabelig evidens for, at den faste kombination af oxycodon/naloxon til behandling af idiopatisk restless leg syndrom (IRLS) giver fordele, der fra et sundhedsmæssigt synspunkt opvejer de forventede bivirkninger af stærke opioider i doser, der er ækvipotente med op til 90 mg oralt morfin: afhængighed, abstinenser, dosisstigning, forkert brug og misbrug.

2. De foreliggende kliniske data, der består af en enkelt kortvarig hovedundersøgelse, anses for utilstrækkelige i betragtning af risiciene. Ansøgeren bør derfor nærmere godtgøre, at de forskellige kriterier for godkendelse er opfyldt på grundlag af én hovedundersøgelse.

Videnskabelig drøftelse

Virkning

Virkningen og sikkerheden af OXN PR til symptomatisk behandling af moderat til svært idiopatisk restless legs syndrom, som ikke har kunnet behandles sufficient med dopaminerge midler, var i ansøgningsdossieret baseret på en klinisk fase III-hovedundersøgelse (OXN 3502) og dennes åbne forlængelsesfase (OXN 3502S).

Resultaterne af fase III-hovedundersøgelsen anses for pålidelige og konsistente, hvad angår de primære og sekundære virkningsparametre (som vedrører sygdommens sværhed og følgevirkninger samt livskvalitet), og hvad angår responderrater og diverse undergruppeanalyser.

Selv med en meget forsigtig statistisk tilgang svarede virkningen (et fald i gennemsnitlig IRLS på 5,9 points i forhold til placebo) til resultaterne af placebokontrollerede undersøgelser med dopaminagonister, der er godkendt som førstevalgsbehandling.

Den kortsigtede virkning af OXN som andetvalgsbehandling af svært til meget svært RLS efter svigt af dopaminerge lægemidler er derfor overbevisende påvist i hovedundersøgelsen OXN3502.

Opretholdelsen af virkning blev undersøgt i den åbne forlængelsesfase af hovedundersøgelsen. 97 % af de patienter, der gennemførte den dobbeltblindede, kontrollerede undersøgelse, indgik i forlængelsesfasen. Resultaterne ved slutningen af forlængelsesfasen i uge 52 viste en yderligere let forbedring i samlet IRLS-score i forhold til resultaterne ved slutningen af den 12-ugers dobbeltblinde fase. Ved slutningen af den åbne forlængelsesundersøgelse var den gennemsnitlige IRLS-score 9,72 svarende til lette symptomer. Behandlingsvirkningen i forlængelsesfasen var uafhængig af behandlingen i hovedundersøgelsen.

Desuden var patienternes tilstand yderligere forbedret ved slutningen af forlængelsesfasen i forhold til slutningen af den dobbeltblinde fase, hvad angår de sekundære virkningsparametre reduktion af sygdommens sværhed, forbedret søvn, RLS-relaterede smerter og livskvalitet.

CHMP bemærkede, at den gennemsnitlige dagsdosis af OXN PR i forlængelsesfasen var næsten identisk med (og endda lidt lavere end) den gennemsnitlige dagsdosis i den dobbeltblinde fase (18,12 mg mod 22,62 mg), og at der i forlængelsesfasen ikke var forskel i gennemsnitsdosis mellem de undergrupper, der forinden var behandlet med OXN PR eller placebo.

CHMP vedgik de metodemæssige begrænsninger af den åbne undersøgelse, men fandt det rimeligt godt gjort, at virkningen blev opretholdt ved op til 52 ugers behandling.

CHMP bemærkede, at der i litteraturen er evidens for, at det endogene opioidsystem er inddraget i patogenesen af RLS på spinalt og supraspinalt niveau, hvorfor der er et plausibelt rationale for anvendelse af opioider til behandling af RLS^{1,2}. Desuden understregede CHMP det uopfyldte behandlingsbehov ved svært til meget svært RLS.

Sikkerhed

Der blev foretaget en detaljeret gennemgang af sikkerhedsdata fra både den dobbeltblinde fase og forlængelsesfasen (OXN3502/S).

Hyppigheden af bivirkninger og relaterede bivirkninger var i hovedsagen sammenlignelig for de to faser af undersøgelsen (OXN3502/S) og tyder på bedre tolerabilitet af OXN PR i forlængelsesfasen. Sikkerhedsprofilen blev ligeledes anset for at være i overensstemmelse med erfaringerne med OXN PR til smertebehandling, hvor der også oftere indberettes bivirkninger ved behandlingens begyndelse. Der var ingen nævneværdige forskelle i hyppigheden af bivirkninger, svære bivirkninger og alvorlige bivirkninger (totale og behandlingsrelaterede) hos hhv. unge og ældre personer eller mellem kvinder og mænd.

Der blev ikke rapporteret dosisforøgelse, tolerans, psykisk afhængighed, misbrug eller forkert brug i undersøgelserne OXN3502/S.

Gennemgangen af »opioidafhængighed« viste, at der i forlængelsesfasen blev indgivet to indberetninger om abstinenssymptomer som led i den rutinemæssige bivirkningsindberetning. Andre 10 patienter ud af 176 angav tegn på fysisk afhængighed ved et specifikt opfølgingsbesøg 4 uger efter afslutningen af forlængelsesfasen. Protokollen foreskrev imidlertid ikke dosisnedtrapning, og hos størstedelen af disse personer havde nedtrapning ikke fundet sted.

Disse resultater svarer til resultaterne af overvågningen efter markedsføring med OXN PR til smertebehandling, hvor afhængighed og det tilknyttede misbrug overvåges nøje.

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.

CHMP fandt, at risikoen for fysisk afhængighed og den tilknyttede abstinensreaktion kan afhjælpes og behandles tilstrækkeligt med de foreslåede skærpede anvisninger for nedtrapning.

Ud fra de kliniske erfaringer og kliniske vejledninger findes der kun at være ringe potentiale for misbrug og forkert brug af opioidanalgetika til kontrolleret smertebehandling. I forhold til andre opioider forventes der desuden at være lavere potentiale for psykisk afhængighed og misbrug med OXN PR, eftersom det er en depotformulering, og det er anerkendt, at risikoen for psykisk afhængighed stiger ved hurtigere frigivelse af lægemidlet. Desuden antages der at være ringe risiko for parenteralt eller intranasalt misbrug af OXN hos personer, der er afhængige af opioidagonister, da der forventes markante abstinenssymptomer som følge af naloxons egenskaber som opioidreceptorantagonist.

CHMP tilsluttede sig derfor, at anvendelse af OXN PR som depotformulering af oxycodon og naloxon mindsker risikoen for misbrug og forkert brug.

For yderligere at øge sikkerheden og korrekt anvendelse af OXN PR til IRLS-indikationen er den maksimale daglige dosis blevet begrænset til 60 mg. CHMP er den opfattelse, at produktresuméet som vejledning for doseringen bør angive den gennemsnitlige daglige dosis på 20 mg/10 mg oxycodonhydrochlorid/naloxon, der er anvendt i hovedundersøgelsen og er væsentligt lavere end de nødvendige doser til smerteindikationen. Behandling af RLS med OXN PR bør ske under opsyn af en kliniker med erfaring i behandling af IRLS.

Behandling med OXN PR ved RLS er blevet gjort kontraindiceret hos patienter med opioidmisbrug i anamnesen. I produktinformationen er tilføjet en advarsel om anfald af somnolens/søvn og evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dette er i overensstemmelse med oplysningerne i de respektive produktinformationer for dopaminerge stoffer godkendt til indikationen RLS.

Desuden er der foreslået klare anvisninger til punkt 4.2 i produktresuméet om regelmæssigt at genvurdere fordele og risici for den enkelte RLS-patient hver 3. måned og tage stilling til et udskrivningsregime med gradvis nedtrapning, før behandlingen fortsættes ud over 1 år.

I punkt 4.4 i produktresuméet er indsat yderligere forsigtighedsregler for anvendelse af OXN PR hos ældre uanset indikation.

Som anmodet under behandlingen i CMD(h) har ansøgeren desuden påtaget sig at gennemføre en undersøgelse af lægemiddelanvendelse (DUS) og efter godkendelse af DUS ajourføre risikohåndteringsplanen (RMP). Dette er for at imødegå usikkerheden om, hvorvidt dataene i de kliniske undersøgelser, herunder langtidsudvidelsen, fuldt ud karakteriserer en eventuel risiko for tolerans, afhængighed og misbrug under langtidsanvendelse ved IRLS.

Konklusion

CHMP fandt de af markedsføringstilladelsesindehaveren forelagte data tilstrækkelige som grundlag for anvendelse af Oxynal og Targin og relaterede navne til andetvalgs symptomatisk behandling af patienter med svært til meget svært idiopatisk restless legs syndrom efter svigt af dopaminerge lægemidler. CHMP noterede sig desuden de risici for iatrogen lægemiddelafhængighed, misbrug eller forkert brug, dosisforøgelse, tolerans og psykisk afhængighed, der er knyttet til Oxynal og Targin og relaterede navne. Overordnet fandt CHMP, at fordelene ved Oxynal og Targin og relaterede navne til den ansøgte indikation overstiger risiciene i betragtning af de supplerende risikominimeringsforanstaltninger, der allerede var godkendt i CMD(h), og de anbefalede ændringer af produktinformationen.

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen med ændringer af de relevante afsnit af produktresuméet

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 13, stk. 2, i forordning nr. 1234/2008,
- udvalget gennemgik alle foreliggende data, der underbygger sikkerheden og virkningen af Oxynal og Targin og relaterede navne til »andetvalgs symptomatisk behandling af patienter med svært til meget svært idiopatisk restless legs syndrom efter svigt af dopaminerge lægemidler«.
- udvalget fandt, at dataene fra fase III-hovedundersøgelsen og forlængelsesdelen underbygger den kortsigtede og langsigtede virkning af Oxynal og Targin og relaterede navne til andetvalgs symptomatisk behandling af patienter med svært til meget svært idiopatisk restless legs syndrom efter svigt af dopaminerge lægemidler,
- udvalget fandt ændringerne i produktinformationen fyldestgørende til at afbøde risiciene for iatrogen lægemiddelafhængighed, misbrug eller forkert brug, dosisøgning, tolerans og psykisk afhængighed. Der skal desuden gennemføres en undersøgelse af lægemiddelanvendelse til yderligere karakterisering af eventuel risiko for tolerans, afhængighed og misbrug under langsigtet anvendelse ved restless legs syndrom,
- udvalget konkluderede på baggrund af de foreliggende data, at benefit/risk-forholdet er positivt for Oxynal og Targin og relaterede navne til »andetvalgs symptomatisk behandling af patienter med svært til meget svært idiopatisk restless legs syndrom efter svigt af dopaminerge lægemidler«,

anbefalede CHMP godkendelse af ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for de i bilag I anførte lægemidler, for hvilke det gældende produktresumé og den gældende etikettering og indlægsseddel fortsat er de endelige versioner, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen som anført i bilag III.