

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Oxynal und Targin sowie zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Hintergrund

Oxynal 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg Retardtabletten und Targin 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg Retardtabletten sowie zugehörige Bezeichnungen (OXN PR) sind Arzneimittel mit einer festen Wirkstoffkombination aus Oxycodonhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid. OXN PR ist derzeit indiziert bei „starken Schmerzen, die nur mit Opioid-haltigen Schmerzmitteln (Opioid-Analgetika) ausreichend behandelt werden können“.

Am 31. August 2012 reichte der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen im Rahmen eines Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung (MRP) einen Antrag auf eine Typ II-Änderung ein, um für Oxynal und Targin sowie zugehörige Bezeichnungen die Aufnahme der Indikation „symptomatische Behandlung von Patienten mit moderatem bis schwerem idiopathischem Restless-Legs-Syndrom (IRLS), die mit dopaminergener Therapie nur unzureichend behandelt werden können“ zu beantragen. Während des CMD(h)-Befassungsverfahrens wurde die vorgeschlagene Restless-Legs-Syndrom-Indikation auf „symptomatische Zweitlinien-Behandlung von Patienten mit schwerem bis sehr schwerem idiopathischem Restless-Legs-Syndrom, bei denen eine dopaminerge Therapie versagt hat“ beschränkt.

Da die Referenz- und betroffenen Mitgliedstaaten bezüglich der Änderung keine Einigung erzielen konnten, veranlasste Deutschland am 2. Mai 2014 gemäß Artikel 13 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 ein Befassungsverfahren.

Aufgrund der von den Niederlanden vorgebrachten Fragen wurden vom CHMP folgende Punkte berücksichtigt:

1. Es besteht ein Mangel an bestätigenden Nachweisen bezüglich der dauerhaften Wirksamkeit und langfristigen Sicherheit, die aufgrund methodologischer Beschränkungen in der offenen Phase der Verlängerungsstudie (Open-Label-Extensionsphase) nicht geliefert wurden.

Im Hinblick auf die öffentliche Gesundheit wurde kein überzeugender wissenschaftlicher Nachweis dafür geliefert, dass der Nutzen der festen Dosiskombination aus Oxycodon/Naloxon zur Behandlung des IRLS die erwarteten unerwünschten Wirkungen überwiegt, die mit der Anwendung starker Opiode in Dosierungen, die bis zu 90 mg oral verabreichtem Morphin gleichwertig sind, verbunden sind: Abhängigkeit, Entzug, Augmentation, unsachgemäße Anwendung und Missbrauch.

2. Die verfügbaren klinischen Daten von nur einer einzigen kurzzeitigen Zulassungsstudie werden zur Berücksichtigung der Risiken als unzureichend erachtet. Daher sollten vom Antragsteller weitere Begründungen zu den verschiedenen auf einer Zulassungsstudie beruhenden Zulassungskriterien geliefert werden.

Wissenschaftliche Diskussion

Wirksamkeit

Das für den Zulassungsantrag erstellte Dossier zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von OXN PR bei der symptomatischen Behandlung von Patienten mit moderatem bis schwerem idiopathischem Restless-Legs-Syndrom, die mit dopaminergener Therapie nicht ausreichend behandelt werden konnten, basierte auf einer zentralen klinischen Phase-III-Studie (Nr. OXN 3502) und einer offenen Verlängerungsphase (Nr. OXN 3502S).

Die Ergebnisse der klinischen Phase-III-Zulassungsstudie werden im Hinblick auf die primären und sekundären Wirksamkeitsparameter (Schwere und Auswirkungen der Krankheit sowie Beeinträchtigung

der Lebensqualität) sowie im Hinblick auf die Ansprechraten und verschiedenen Subgruppenanalysen als robust und konsistent betrachtet.

Selbst bei Anwendung eines sehr konservativen statistischen Ansatzes stand das Ausmaß der Wirkung (durchschnittliche Abnahme auf der IRLS-Skala um 5,9 Punkte gegenüber Placebo) in Übereinstimmung mit bzw. übertraf sogar leicht die Ergebnisse der Placebo-kontrollierten Studien mit zur Erstlinien-Therapie zugelassenen Dopamin-Agonisten.

Eine kurzzeitige Wirksamkeit von OXN PR als Zweitlinien-Behandlung bei schwerem bis sehr schwerem RLS nach Versagen einer dopaminergen Therapie hat sich demzufolge in der Zulassungsstudie OXN3502 als überzeugend erwiesen.

Die Aufrechterhaltung des Behandlungseffektes wurde in der offenen Verlängerungsphase der Zulassungsstudie untersucht. 97 % der Patienten, die die kontrollierte Doppelblind-Studie abgeschlossen hatten, wurden in die Verlängerungsphase aufgenommen. Die Ergebnisse am Ende der Verlängerungsphase in Woche 52 zeigten eine weitere leichte Besserung auf der IRLS-Skala im Vergleich zu den Ergebnissen gegen Ende der 12-wöchigen doppelblinden Studienphase. Der durchschnittliche Wert betrug am Ende der offenen Verlängerungsphase 9,72 Punkte auf der IRLS-Skala, was einem leichten RLS entspricht. Der Behandlungseffekt während der Verlängerungsphase war unabhängig von der Behandlung während der Zulassungsstudie.

Außerdem wurden am Ende der Verlängerungsphase im Vergleich zum Ende der Doppelblind-Phase weitere Verbesserungen im Zustand des Patienten bezüglich der sekundären Wirksamkeitsparameter beobachtet, u. a. eine Abnahme im Schweregrad der Krankheit, Verbesserungen bei Schlaf, RLS-bedingten Schmerzen und der Lebensqualität.

Der CHMP stellte fest, dass die durchschnittliche tägliche OXN PR-Dosis in der Verlängerungsphase nahezu identisch (und sogar etwas niedriger) mit der in der Doppelblindphase war (18,12 mg vs. 22,62 mg) und in der Verlängerungsphase keine Unterschiede bei den durchschnittlichen Dosen zwischen den zuvor mit OXN PR oder dem Placebo behandelten Subgruppen bestanden.

Der CHMP bestätigte die methodologischen Beschränkungen der offenen (Open-Label-)Studie, gelangte jedoch zu dem Schluss, dass der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen fundierte Begründungen für die Aufrechterhaltung der Arzneimittelwirkung bis zu 52 Wochen Behandlung vorgelegt hatte.

Der CHMP stellte fest, dass in der Literatur Nachweise für eine Beteiligung des endogenen Opioid-Systems an der RLS-Pathogenese auf spinaler und supraspinaler Ebene vorliegen und es daher plausibel ist, die Anwendung von Opioiden zur Behandlung von RLS zu rechtfertigen.^{1 2} Weiterhin hob der CHMP den nicht gedeckten medizinischen Bedarf bei der Behandlung eines schweren bis sehr schweren RLS hervor.

Sicherheit

Es erfolgte eine eingehende Überprüfung der Sicherheitsdaten sowohl der Doppelblind- als auch der Verlängerungsphase (OXN3502/S).

Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und damit einhergehende unerwünschte Ereignisse waren in beiden Phasen der Studie (OXN3502/S) in etwa vergleichbar, deuten aber auf eine bessere Verträglichkeit von OXN PR in der Verlängerungsphase hin. Das Sicherheitsprofil wurde auch als übereinstimmend mit der Erfahrung von OXN PR bei der Schmerzbehandlung betrachtet, wo ebenfalls

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.

zu Beginn der Therapie häufiger unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden. Es gab keine bemerkenswerten Unterschiede in der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (insgesamt und behandlungsbedingt) zwischen jungen und älteren oder weiblichen und männlichen Patienten.

In den Studien OXN3502/S wurde von keinem Fall von Augmentation, Toleranz, psychischer Abhängigkeit (Sucht), unsachgemäßer Anwendung oder Missbrauch berichtet.

Die Überprüfung der „Opioid-Abhängigkeit“ ergab, dass während der Verlängerungsphase zwei Fälle von Entzugerscheinungen im Rahmen der Standardberichterstattung zu unerwünschten Ereignissen gemeldet wurden. Weitere 10 von 176 Patienten berichteten bei einer spezifischen Nachsorgeuntersuchung 4 Wochen nach Abschluss der Verlängerungsphase von Anzeichen einer physischen Abhängigkeit. Das Protokoll schrieb allerdings keine Dosisausschleichung vor und bei den meisten dieser Patienten wurde diese auch nicht vorgenommen.

Diese Befunde stehen in Einklang mit den Ergebnissen der Überwachung nach der Zulassung von OXN PR zur Behandlung von Schmerzen, bei der Sucht und damit verbundene unsachgemäße Anwendung engmaschig überwacht werden.

Der CHMP stimmte zu, dass die Risiken der physischen Abhängigkeit und der damit verbundenen Entzugssymptome durch die vorgeschlagene verstärkte Dosisausschleichung abgemildert und angemessen gehandhabt werden können.

Aufgrund der klinischen Erfahrung und klinischen Empfehlung wird der potenzielle Missbrauch und die unsachgemäße Anwendung von Opioid-Analgetika in der kontrollierten Schmerztherapie als gering eingestuft. Verglichen mit anderen Opioiden wird für OXN PR weiterhin ein geringeres Potenzial für psychische Abhängigkeit und Missbrauch erwartet, da es sich um eine Formulierung mit verzögerter Freisetzung (Retard-Arzneimittel) handelt; dagegen steigt nach derzeitigem Kenntnisstand das Risiko einer psychischen Abhängigkeit mit schnellerer Wirkstofffreisetzung. Außerdem wird das Risiko eines parenteralen oder intranasalen Missbrauchs von OXN PR durch Personen, die von Opioid-Agonisten abhängig sind, als gering eingestuft, da aufgrund der Merkmale des Opiodrezeptor-Antagonisten Naloxon deutliche Entzugssymptome erwartet werden.

Daher befürwortete der CHMP, dass die Anwendung von OXN PR als Formulierung mit verzögerter Freisetzung von Oxycodon und Naloxon das Risiko eines Missbrauchs oder unsachgemäßer Anwendung reduziert.

Um die Sicherheit und sachgemäße Anwendung von OXN PR bei der Indikation IRLS weiter zu erhöhen, wurde die Tageshöchstdosis auf 60 mg/Tag beschränkt. Der CHMP ist der Ansicht, dass eine durchschnittliche tägliche Dosis von 20 mg/10 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxon, die im Rahmen der Zulassungsstudie verabreicht wurde und deutlich unter der bei Schmerzindikation angewendeten Dosierung liegt, in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels als Orientierungshilfe für die Dosierung angegeben werden sollte. Die RLS-Behandlung mit OXN PR sollte von einem in der Handhabung von IRLS erfahrenen Arzt überwacht werden.

Bei RLS-Patienten mit Opioidmissbrauch-Vergangenheit ist die Behandlung mit OXN PR kontraindiziert. In Übereinstimmung mit Informationen in der entsprechenden Produktinformation von zur RLS-Indikation zugelassenen dopaminergen Substanzen wurden Warnhinweise bezüglich Somnolenz/Schlafattacken und Verkehrstüchtigkeit/Bedienung von Maschinen in die Produktinformation aufgenommen.

Zusätzlich wurde für den Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels die klare Anweisung vorgeschlagen, dass die einzelnen RLS-Patienten im Hinblick auf den Nutzen und die Risiken des Arzneimittels regelmäßig alle drei Monate erneut überprüft werden, um ein Ausschleichen

durch allmähliche Dosisreduzierung in Betracht ziehen zu können, bevor die Behandlung länger als ein Jahr fortgeführt wird.

Weiterhin wurde ein Warnhinweis bezüglich der Verabreichung von OXN PR an ältere Personen, unabhängig von der Indikation, in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen.

Wie im Rahmen des CMDh-Verfahrens gefordert, hat sich der Antragsteller weiterhin verpflichtet, eine Studie zur Arzneimittelanwendung durchzuführen und den Risikomanagementplan im Anschluss an die Genehmigung der Arzneimittelanwendungsstudie zu aktualisieren, um die Bedenken auszuräumen, die auf der Ungewissheit beruhen, dass die Daten der klinischen Studie, einschließlich der Verlängerung, das mögliche Risiko von Toleranz, Abhängigkeit und Arzneimittelmisbrauch bei langzeitiger Anwendung bei IRLS nicht vollständig beschreiben.

Schlussfolgerungen

Der CHMP war der Ansicht, dass die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten ausreichend sind, um die Anwendung von Oxynal und Targin sowie zugehörigen Bezeichnungen zur symptomatischen Zweitlinien-Therapie von Patienten mit schwerem bis sehr schwerem idiopathischem Restless-Legs-Syndrom, bei denen die dopaminerge Therapie versagt hat, zu unterstützen. Der CHMP nahm die mit Oxynal und Targin sowie zugehörigen Bezeichnungen verbundenen Risiken einer iatrogenen Arzneimittelabhängigkeit, von Missbrauch bzw. unsachgemäßer Anwendung, Augmentation, Toleranz und psychischer Abhängigkeit zur Kenntnis. Insgesamt gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass der Nutzen von Oxynal und Targin sowie zugehörigen Bezeichnungen bei der angestrebten Indikation unter Berücksichtigung der zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen, die bereits in der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) vereinbart wurden, und den in den Produktinformationen empfohlenen Änderungen, gegenüber den Risiken überwiegt.

Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen mit Änderungen in den relevanten Abschnitten der Zusammenfassung der Produktmerkmale des Arzneimittels

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 13 Absatz 2 der Verordnung Nr. 1234/2008.
- Der Ausschuss prüfte alle verfügbaren Daten zur Unterstützung der Sicherheit und Wirksamkeit von Oxynal und Targin und zugehörigen Bezeichnungen zur „symptomatischen Zweitlinien-Behandlung von Patienten mit schwerem bis sehr schwerem idiopathischem Restless-Legs-Syndrom, bei denen die dopaminerge Therapie versagt hat“.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass die Daten der Phase-III-Zulassungsstudie mit der Verlängerungsphase die kurz- und langfristige Wirksamkeit von Oxynal und Targin sowie zugehörigen Bezeichnungen bei der symptomatischen Zweitlinien-Behandlung von Patienten mit schwerem bis sehr schwerem idiopathischem Restless-Legs-Syndrom, bei denen die dopaminerge Therapie versagt hat, stützen.
- Der Ausschuss erachtete die Änderungen der Produktinformation als angemessen, um die Risiken einer iatrogenen Arzneimittelabhängigkeit, von Missbrauch bzw. unsachgemäßer

Anwendung des Arzneimittels, Augmentation, Toleranz und psychischer Abhängigkeit abzumildern. Außerdem wird eine Studie zur Arzneimittelanwendung durchgeführt, um ein mögliches Risiko für Toleranzentwicklung, Abhängigkeit und Arzneimittelmisbrauch bei langzeitiger Anwendung bei idiopathischem Restless-Legs-Syndrom zu charakterisieren.

- Angesichts der vorliegenden Daten kam der Ausschuss zu dem Ergebnis, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Oxynal und Targin sowie zugehörigen Bezeichnungen bei der „symptomatischen Zweitlinien-Behandlung von Patienten mit schwerem bis sehr schwerem idiopathischem Restless-Legs-Syndrom, bei denen die dopaminerge Therapie versagt hat“, positiv ist –

empfahl der Ausschuss die Erteilung der Genehmigung für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen des Arzneimittels (siehe Anhang I), dessen gültige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilagen gemäß den im Rahmen des Verfahrens der Koordinierungsgruppe erzielten Endfassungen, wie in Anhang III dargelegt, beibehalten werden.