

## **Bilaga II**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet  
för försäljning**

## Vetenskapliga slutsatser

### Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Oxynal och Targin och associerade namn (se bilaga I)

#### Bakgrund

Oxynal 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg depottabletter och Targin 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg depottabletter och associerade namn (OXN PR) är fasta kombinationsprodukter av oxykodonhydroklorid och naloxonhydroklorid. OXN PR är för närvarande indicerat vid "svår smärta, där tillräcklig effekt endast erbjuds av opioidanalgetika".

Den 31 augusti 2012 lämnade innehavaren av godkännandet för försäljning in en typ II-ändring via förfarandet för ömsesidigt erkännande för Oxynal och Targin och associerade namn för att begära införandet av "symtomatisk behandling av patienter med måttligt till svårt idiopatiskt restless legs-syndrom som inte fått tillräcklig dopaminerg behandling". Under CMD(h):s hänskjutningsförfarande begränsades den föreslagna indikationen restless leg-syndrom till "andra linjens symtomatisk behandling av patienter med svårt till mycket svårt idiopatiskt restless leg-syndrom efter misslyckad dopaminerg behandling".

Då referensmedlemsstaten och den berörda medlemsstaten inte lyckades bli eniga angående ändringen, inledde Tyskland den 2 maj 2014 ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 13.2 i förordning (EG) nr 1234/2008.

Mot bakgrund av de frågor som Nederländerna tog upp skulle CHMP ta hänsyn till följande punkter:

1. Det saknas bekräftande belägg för den upprätthållna effekten och långvariga säkerheten, vilka till följd av de metodologiska begränsningarna inte har tillhandahållits av den öppna förlängningsfasen av studien.

Ur ett folkhälsoperspektiv har inga övertygande vetenskapliga belägg lämnats in för att nyttan med den fasta doskombinationen av oxykodon/naloxon vid behandling av idiopatiskt restless leg-syndrom (IRLS) är större än de förväntade biverkningar som förknippas med användningen av starka opioider i doser som är ekvipotenta med doser på upp till 90 mg oralt morfin; beroende, abstinens, förstärkning, felaktig användning och missbruk.

2. De tillgängliga kliniska uppgifterna från bara en enda, kortvarig, huvudprovning anses otillräckliga med tanke på risken. Därför ska ytterligare motivering för de avvikande kriterierna för godkännande utifrån en huvudprovning lämnas in av sökanden.

#### *Vetenskaplig diskussion*

#### Effekt

För att påvisa effekten och säkerheten av OXN PR vid symtomatisk behandling av patienter med måttligt till svårt idiopatiskt restless leg-syndrom som inte fått tillräcklig dopaminerg behandling baserades ansökningshandlingarna på en klinisk fas III-huvudstudie (nr OXN 3502) och den öppna förlängningsfasen av studien (nr OXN 3502S).

Resultaten av den kliniska fas III-huvudstudien anses vara robusta och överensstämmer med primära och sekundära effektparametrar (som tar upp sjukdomens svårighetsgrad och inverkan samt livskvaliteten) samt med responderfrekvenser och olika undergruppsanalyser.

Också vid användning av ett mycket måttfullt tillvägagångssätt var effektstorleken (minskning i genomsnittlig IRLS på 5,9 poäng jämfört med placebo) i linje med eller något bättre än resultaten i de placebokontrollerade studierna med dopaminagonister som godkänts som första linjens behandling.

Därför har kortvarig effekt av OXN PR som andra linjens behandling av svårt till mycket svårt RLS efter misslyckad dopaminerg behandling övertygande påvisats i huvudstudien OXN3502.

Upprätthållandet av behandlingseffekt undersöktes i den öppna förlängningsfasen av huvudstudien. 97 procent av de patienter som avslutade den dubbelblinda kontrollerade studien påbörjade förlängningsfasen. Resultaten vid slutet av förlängningsfasen vid vecka 52 visade på ytterligare en lätt förbättring av IRLS-poängsumman jämfört med resultaten mot slutet av den 12 veckor långa dubbelblindfasen. Den genomsnittliga IRLS-poängen vid slutet av den öppna förlängningsstudien var 9,72 vilket motsvarar lindriga symtom. Behandlingseffekten under förlängningsfasen var oberoende av behandlingen under huvudstudien.

I de sekundära effektparametrarna sågs dessutom ytterligare förbättring av patientens tillstånd vid slutet av förlängningsfasen jämfört med slutet av dubbelblindfasen, inräknat minskning av sjukdomens svårighetsgrad, förbättring av sömnen, RLS-förknippad smärta respektive livskvalitet.

CHMP noterade att den genomsnittliga dagliga dosen med OXN PR som använts i förlängningsfasen var nästan identisk (och t.o.m. något lägre) jämfört med den genomsnittliga dagliga dosen som använts i dubbelblindfasen (18,12 mg mot 22,62 mg), utan skillnad i genomsnittliga doser i förlängningsfasen mellan undergrupperna som tidigare behandlats med OXN PR eller placebo.

CHMP erkände den öppna studiens metodologiska begränsningar, men fann att innehavaren av godkännandet för försäljning hade lämnat in rimliga motiveringar till att effekten upprätthölls under behandlingen i upp till 52 veckor.

CHMP noterade att litteraturen innehåller belegg för att det endogena opioidsystemet är involverat i patogenesen vid RLS på spinal och supraspinal nivå, varför det finns en plausibel grund till att motivera användningen av opioider vid behandlingen av RLS <sup>(1)</sup><sup>(2)</sup>. Dessutom betonade CHMP det ej tillgodosedda vårdbehovet vid behandling av svårt till mycket svårt RLS.

### Säkerhet

En utförlig granskning utfördes av säkerhetsdata från både dubbelblindfasen och förlängningsfasen (OXN3502/S).

Frekvensen av oönskade händelser och förknippade oönskade händelser var mestadels jämförbar för båda studiefaserna (OXN3502/S) och tyder på en bättre tolerabilitet för OXN PR i förlängningsfasen. Säkerhetsprofilen ansågs även överensstämma med erfarenheten av när OXN PR används vid behandling av smärta där oönskade händelser oftare rapporteras i början av behandlingen. Det fanns inga anmärkningsvärda skillnader i frekvensen av oönskade händelser, svåra oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser (totalt och behandlingsrelaterade) för unga jämfört med äldre patienter samt för kvinnor jämfört med män.

Inget fall av förstärkning, tolerans, psykologiskt beroende, missbruk eller felaktig användning rapporterades i studierna OXN3502/S.

Granskningen av "opioidberoende" avslöjade att två rapporter om abstinenssymtom erhöles under förlängningsfasen som del av standardförfarandena för rapportering av oönskade händelser. Ytterligare 10 av 176 patienter rapporterade tecken på fysiskt beroende vid ett specifikt uppföljningsbesök 4 veckor efter förlängningsfasens slut. I protokollet föreskrevs dock ingen stegvis dosreduktion och hos de flesta av patienterna hade ingen stegvis dosreduktion genomförts.

---

<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.

Dessa fynd överensstämmer med resultaten av övervakningen efter godkännande för försäljning med OXN PR vid behandling av smärta där beroende och förknippat missbruk noga övervakas.

CHMP instämmer i att risken för fysiskt beroende och förknippad abstinensreaktion kan minskas och tillräckligt hanteras genom det föreslagna förstärkta rådet om stegvis dosreduktion.

Mot bakgrund av klinisk erfarenhet och klinisk rådgivning anses det potentiella missbruket och felaktig användning av opioidanalgetika vid kontrollerad smärtbehandling ligga på en låg nivå. Jämfört med andra opioider förväntas en lägre potential för psykologiskt beroende och missbruk med OXN PR eftersom det är en depotberedning, då det numera är väl känt att risken för psykologiskt beroende ökar vid snabbare läkemedelsfrisättning. Risken för parenteral eller intranasal felaktig användning av OXN PR hos enskilda personer som är beroende av opioidagonister förväntas dessutom vara låg, då tydliga abstinenssymtom förväntas till följd av naloxons egenskaper som opioidreceptorantagonist.

Därför ställde sig CHMP bakom att användningen av OXN PR som en depotberedning av oxykodon och naloxon minskar risken för missbruk eller felaktig användning.

För att ytterligare öka säkerheten och rätt användning av OXN PR vid IRLS-indikationen har dessutom den högsta dagliga dosen begränsats till 60 mg/dag. CHMP anser att den genomsnittliga dagliga dosen på 20 mg/10 mg oxykodonhydroklorid/naloxon som användes i huvudprövningen och som avsevärt underskrider de doser som krävs vid smärtindikationen bör nämnas i produktresumén som hjälp vid doseringen. RLS-behandlingen med OXN PR bör övervakas av en läkare med erfarenhet av hanteringen av IRLS.

Behandling med OXN PR vid RLS har kontraindicerats för patienter med tidigare opioidmissbruk. En varning avseende somnolens/sömnanfall och förmågan att framföra fordon/använda maskiner har lagts till i produktinformationen i enlighet med den givna informationen i respektive produktinformation till dopaminerga substanser som godkänts vid RLS-indikationen.

Dessutom har tydliga anvisningar föreslagits för avsnitt 4.2 i produktresumén om att regelbundet omvärdera nyttan och risken för enskilda RLS-patienter var 3:e månad och att överväga en utskrivningsbehandling med stegvis dosreduktion innan behandlingen fortsätter längre än 1 år.

Ökad försiktighet ingår i avsnitt 4.4 i produktresumén när OXN PR administreras till äldre personer oberoende av indikationen.

I enlighet med vad som begärdes under CMD(h):s förfarande ska sökanden även utföra en studie av läkemedelsanvändning och uppdatera riskhanteringsplanen efter att studien av läkemedelsanvändning har godkänts för att ta itu med farhågorna över att uppgifter i den kliniska studien inräknat den långsiktiga förlängningen kanske inte fullständigt beskriver en möjlig risk för tolerans, beroende och läkemedelsmissbruk vid långvarig användning vid IRLS.

#### *Slutsatser*

CHMP fann att de data som lämnats in av innehavaren godkännande för försäljning är tillräckliga för att stödja användningen av Oxynal och Targin och associerade namn vid andra linjens symptomatisk behandling av patienter med svårt till mycket svårt idiopatiskt restless leg-syndrom efter misslyckad dopaminerg behandling. CHMP noterade även risken för iatrogen läkemedelsberoende, missbruk eller felaktig användning av läkemedel, förstärkning, tolerans och psykologiskt beroende i samband med Oxynal och Targin och associerade namn. Totalt sett fann CHMP att nyttan med Oxynal och Targin och associerade namn vid den sökta indikationen är större än risken, efter beaktande av de ytterligare åtgärderna för riskminimering som redan avtalats vid CMD(h) och de rekommenderade ändringarna i produktinformationen.

## Skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning med ändringar av de relevanta avsnitten i produktresumén

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat hänskjutningsförfarandet enligt artikel 13.2 i förordning nr 1234/2008.
- Kommittén har granskat alla tillgängliga uppgifter till stöd för säkerheten och effekten av Oxynal och Targin och associerade namn vid "andra linjens symtomatisk behandling av patienter med svårt till mycket svårt idiopatiskt restless leg-syndrom efter misslyckad dopaminerg behandling".
- Kommittén fann att uppgifterna från fas III-huvudstudien och förlängningsfasens del ger stöd för långvarig och kortvarig effekt av Oxynal och Targin och associerade namn vid andra linjens symtomatisk behandling av patienter med svårt till mycket svårt idiopatiskt restless leg-syndrom efter misslyckad dopaminerg behandling.
- Kommittén fann att ändringarna i produktinformationen är lämpliga för att minska risken för iatrogen läkemedelsberoende, missbruk eller felaktig användning av läkemedel, förstärkning, tolerans och psykologiskt beroende. En studie av läkemedelsanvändning kommer även att utföras för att ytterligare beskriva en möjlig risk för tolerans, beroende och läkemedelsmissbruk vid långvarig användning vid idiopatiskt restless leg-syndrom.
- Mot bakgrund av tillgängliga data fann kommittén att nytta-riskförhållandet för Oxynal och Targin och associerade namn vid "andra linjens symtomatisk behandling av patienter med svårt till mycket svårt idiopatiskt restless leg-syndrom efter misslyckad dopaminerg behandling" är positivt.

Kommittén har därför rekommenderat att ändringen av villkoren för godkännandena för försäljning av läkemedlen i bilaga 1 beviljas, för vilka gällande produktresumé, märkning och bipacksedlar kvarstår i enlighet med de slutgiltiga versioner som uppnåddes vid samordningsgruppens förfarande med ändringar som anges i bilaga III.