

## **Bijlage II**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen**

## Wetenschappelijke conclusies

### Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Oxynal en Targin en verwante namen (zie bijlage I)

#### Achtergrondinformatie

Oxynal 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg tabletten met verlengde afgifte en Targin 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg tabletten met verlengde afgifte en verwante namen (OXN PR) zijn vastecombinatieproducten van oxycodonhydrochloride en naloxonhydrochloride. OXN PR is op dit moment geïndiceerd bij "ernstige pijn die alleen met opioïde analgetica afdoende kan worden behandeld".

Op 31 augustus 2012 heeft de houder van de vergunning voor het in de handel brengen via de procedure van wederzijdse erkenning een aanvraag ingediend voor een type II-wijziging voor Oxynal en Targin en verwante namen met het verzoek tot opname van "symptomatische behandeling van patiënten met matig tot ernstig idiopathisch rustelozebenenensyndroom dat onvoldoende kan worden behandeld met dopaminerge therapie". Tijdens de verwijzingsprocedure van de CMD(h) werd de voorgestelde rustelozebenenensyndroom-indicatie beperkt tot "symptomatische tweedelijnsbehandeling van patiënten met ernstig tot zeer ernstig idiopathisch rustelozebenenensyndroom nadat dopaminerge therapie heeft gefaald".

Toen bleek dat de rapporterende lidstaat en de betrokken lidstaten niet tot overeenstemming konden komen over de wijziging, heeft Duitsland op 2 mei 2014 een verwijzingsprocedure krachtens artikel 13, lid 2, van Verordening EG nr. 1234/2008 in gang gezet.

Op basis van de door Nederland gestelde vragen luidden de door het CHMP te bestuderen punten als volgt:

1. Er is gebrek aan bevestigend bewijs met betrekking tot de handhaving van de werkzaamheid en de veiligheid op de lange termijn, dat niet door de open-label verlengingsonderzoeksfase is geleverd vanwege de methodologische beperkingen ervan.

Er is geen overtuigend wetenschappelijk bewijs geleverd vanuit het oogpunt van volksgezondheid dat het voordeel van de vastedosiscombinatie van oxycodon/naloxon bij de behandeling van idiopathisch rustelozebenenensyndroom (IRLS) groter is dan de verwachte bijwerkingen die gepaard gaan met het gebruik van sterke opioïden in doses die equipotent zijn aan doses van maximaal 90 mg orale morfine: afhankelijkheid, ontwenning, augmentatie, verkeerd gebruik en misbruik.

2. De beschikbare klinische gegevens van slechts één kortlopend hoofdonderzoek worden als onvoldoende beschouwd gezien de risico's. De aanvrager dient daarom verder te onderbouwen dat op basis van één hoofdonderzoek aan de verschillende criteria voor goedkeuring wordt voldaan.

#### *Wetenschappelijke discussie*

#### Werkzaamheid

Om de werkzaamheid en veiligheid aan te tonen van OXN PR bij de symptomatische behandeling van patiënten met matig tot ernstig idiopathisch rustelozebenenensyndroom dat onvoldoende kan worden behandeld met dopaminerge therapie, was het aanvraagdossier gebaseerd op een klinisch fase III-hoofdonderzoek (nr. OXN 3502) en een open-label verlengingsonderzoeksfase (nr. OXN 3502S).

De resultaten van het klinische fase III-hoofdonderzoek worden beschouwd als robuust en consistent met betrekking tot primaire en secundaire werkzaamheidsparameters (betreffende de ernst en impact van de ziekte en de kwaliteit van leven) en ook met betrekking tot responderpercentages en verscheidene subgroepanalyses.

Zelfs met een zeer conservatieve statische benadering was de grootte van het effect (vermindering van de gemiddelde IRLS met 5,9 punten vergeleken met placebo) in overeenstemming met of zelfs enigszins beter dan de resultaten uit de placebogecontroleerde onderzoeken met dopamineagonisten die zijn goedgekeurd als eerstelijnsbehandeling.

De kortetermijnwerkzaamheid van OXN PR als tweedelijnsbehandeling voor ernstig tot zeer ernstig RLS nadat dopaminerge therapie heeft gefaald, is daarom overtuigend aangetoond in het hoofdonderzoek OXN 3502.

De handhaving van het behandelingseffect werd onderzocht in de open verlengingsfase van het hoofdonderzoek. 97% van de patiënten die het dubbelblinde gecontroleerde onderzoek voltooiden, namen deel aan de verlengingsfase. De resultaten aan het einde van de verlengingsfase in week 52 lieten een verdere geringe verbetering van de IRLS-somscore zien vergeleken met de resultaten tegen het einde van de twaalf weken durende dubbelblinde fase. De gemiddelde IRLS-score aan het einde van het open verlengingsonderzoek bedroeg 9,72 en correspondeert met symptomen die licht van ernst zijn. Het behandelingseffect tijdens de verlengingsfase was onafhankelijk van de behandeling tijdens het hoofdonderzoek.

Daarnaast werden aan het einde van de verlengingsfase in vergelijking met het einde van de dubbelblinde fase verdere verbeteringen in de toestand van de patiënt wat betreft de secundaire werkzaamheidsparameters waargenomen, waaronder respectievelijk vermindering in de ernst van de ziekte, verbeteringen wat betreft slaap, RLS-gerelateerde pijn en kwaliteit van leven.

Het CHMP merkte op dat de gemiddelde dagelijkse dosis OXN PR die in de verlengingsfase was gebruikt bijna identiek (en zelfs enigszins lager) was in vergelijking met de gemiddelde dagelijkse dosis die in de dubbelblinde fase was gebruikt (18,12 mg vs. 22,62 mg), met geen verschil in gemiddelde doses in de verlengingsfase tussen de subgroepen die eerder met OXN PR waren behandeld of placebo hadden gekregen.

Het CHMP erkende de methodologische beperkingen van het open-label onderzoek, maar was van mening dat redelijke onderbouwingen voor handhaving van het effect tot aan 52 weken behandeling door de houder van de handelsvergunning werden verschaft.

Het CHMP merkte op dat er aanwijzingen uit de literatuur zijn dat het endogene opioïde systeem is betrokken bij de pathogenese van RLS op spinaal en supraspinaal niveau en er daarom een plausibele reden is om het gebruik van opioïden voor de behandeling van RLS te rechtvaardigen.<sup>1,2</sup> Daarnaast benadrukte het CHMP de on vervulde medische behoefte bij de behandeling van ernstig tot zeer ernstig RLS.

### Veiligheid

De veiligheidsgegevens van zowel de dubbelblinde fase als de verlengingsfase (OXN3502/S) werden aan een gedetailleerde beoordeling onderworpen.

De frequentie van de bijwerkingen en gerelateerde bijwerkingen was grotendeels vergelijkbaar voor beide onderzoeksfases (OXN3502/S) en wijst op een betere verdraagbaarheid van OXN PR in de verlengingsfase. Het veiligheidsprofiel werd bovendien beschouwd als in overeenstemming met de ervaring van OXN PR bij gebruik voor de behandeling van pijn, waarbij bijwerkingen ook vaker worden gemeld aan het begin van de behandeling. Er waren geen opmerkelijke verschillen in de frequentie van bijwerkingen, hevige bijwerkingen en ernstige bijwerkingen (totaal en behandelingsgerelateerd) voor jonge vs. oudere proefpersonen alsmede voor vrouwen vs. mannen.

<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.

In de onderzoeken OXN3502/S werden geen gevallen van augmentatie, gewenning, psychologische afhankelijkheid (verslaving), verkeerd gebruik of misbruik gemeld.

Uit de beoordeling van 'opioïdenafhankelijkheid' kwam naar voren dat er tijdens de verlengingsfase in het kader van de standaardprocedures rondom het melden van bijwerkingen twee meldingen van ontwenningverschijnselen waren binnengekomen. Verder meldden 10 van de 176 patiënten verschijnselen van lichamelijke afhankelijkheid naar aanleiding van een specifiek follow-upbezoek vier weken na afloop van de verlengingsfase. In het protocol was echter geen dosisafbouw vastgelegd en bij het merendeel van deze proefpersonen werd de dosis niet afgebouwd.

Deze bevindingen sluiten aan bij de resultaten van de post-marketing surveillance voor OXN PR bij de behandeling van pijn waarbij verslaving en daarmee samenhangend misbruik zorgvuldig worden gecontroleerd.

Het CHMP was het erover eens dat het risico op lichamelijke afhankelijkheid en de daarmee samenhangende ontwenningreactie kan worden verminderd en afdoende kan worden beheerst door het voorgestelde aangescherpte afbouwadvies.

Op grond van klinische ervaring en klinische richtsnoeren wordt het potentiële misbruik en verkeerd gebruik van opioïde analgetica bij gecontroleerde pijnbehandeling beschouwd als laag. In vergelijking met andere opioïden wordt verder voor OXN PR een lagere kans op psychologische afhankelijkheid en misbruik verwacht aangezien het een formulering met verlengde afgifte betreft, terwijl het momenteel algemeen bekend is dat het risico op psychologische afhankelijkheid toeneemt met snellere geneesmiddelafgifte. Bovendien is het risico op parenteraal of intranasaal verkeerd gebruik van OXN PR door personen die verslaafd zijn aan opioïde agonisten naar verwachting klein omdat aanzienlijke ontwenningverschijnselen worden verwacht vanwege de opioïde receptorantagonisteigenschappen van naloxon.

Het CHMP bevestigde daarom dat het gebruik van OXN PR als formulering met verlengde afgifte van oxycodon en naloxon het risico op misbruik of verkeerd gebruik vermindert.

Om de veiligheid en het juiste gebruik van OXN PR in de IRLS-indicatie verder te verhogen, is bovendien de maximale dagelijkse dosis beperkt tot 60 mg/dag. Het CHMP is van mening dat de gemiddelde dagelijkse dosis van 20 mg/10 mg oxycodonhydrochloride/naloxon die in het hoofdonderzoek wordt gebruikt en aanzienlijk lager is dan de doses die bij de pijnindicatie benodigd zijn, moeten worden genoemd in de samenvatting van de productkenmerken om te dienen als dosisrichtlijn. De RLS-behandeling met OXN PR moet plaatsvinden onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van IRLS.

De behandeling met OXN PR bij RLS is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van opioïdenmisbruik. In de productinformatie zijn waarschuwingen betreffende slaperigheid/slaapaanvallen en de rijvaardigheid/het vermogen om machines te bedienen toegevoegd overeenkomstig de informatie die vermeld staat in de respectievelijke productinformatie van dopaminerge stoffen die in de RLS-indicatie zijn goedgekeurd.

Daarnaast zijn duidelijke instructies voor rubriek 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken voorgesteld om de voordelen en risico's bij individuele RLS-patiënten regelmatig, namelijk elke drie maanden, opnieuw te beoordelen en om een afvoerschema te overwegen door geleidelijke afbouw voordat de behandeling na één jaar wordt voortgezet.

Verdere waarschuwingen zijn opgenomen in rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken bij toediening van OXN PR aan ouderen ongeacht de indicatie.

Zoals verzocht tijdens de CMD(h)-procedure heeft de aanvrager verder toegezegd een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing (DUS) uit te voeren en het risicobeheerplan (RMP) na goedkeuring van het

DUS bij te werken in verband met bezorgdheid over het feit dat een mogelijk risico op gewenning, afhankelijkheid en drugsmisbruik bij langdurig gebruik bij IRLS mogelijk niet volledig wordt gekarakteriseerd door gegevens van het klinische onderzoek inclusief de langdurige verlenging.

#### *Conclusie*

Het CHMP was van oordeel dat de door de houder van de handelsvergunning overgelegde gegevens voldoende zijn om het gebruik van Oxynal en Targin en verwante namen te ondersteunen bij de symptomatische tweedelijnsbehandeling van patiënten met ernstig tot zeer ernstig idiopathisch rustelozebenensyndroom nadat dopaminerge therapie heeft gefaald. Het CHMP nam ook nota van de risico's van iatrogene drugsafhankelijkheid, misbruik of verkeerd gebruik van drugs, augmentatie, gewenning en psychologische afhankelijkheid in verband met Oxynal en Targin en verwante namen. Over het geheel genomen was het CHMP van oordeel dat de voordelen van Oxynal en Targin en verwante namen in de beoogde indicatie groter zijn dan de risico's, rekening houdend met de reeds door de CMD(h) overeengekomen aanvullende risicobeperkende maatregelen en de aanbevolen veranderingen in de productinformatie.

#### **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen met wijzigingen in de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken**

Overwegende dat

- het Comité de verwijzing krachtens artikel 13, lid 2, van Verordening nr. 1234/2008 heeft beoordeeld;
- het Comité alle beschikbare gegevens ter ondersteuning van de veiligheid en werkzaamheid van Oxynal en Targin en verwante namen bij de "symptomatische tweedelijnsbehandeling van patiënten met ernstig tot zeer ernstig idiopathisch rustelozebenensyndroom nadat dopaminerge therapie heeft gefaald" heeft bestudeerd;
- het Comité van oordeel was dat de gegevens van het fase III-hoofdonderzoek en het verlengingsfasedeel de korte- en langetermijnwerkzaamheid van Oxynal en Targin en verwante namen ondersteunen bij de symptomatische tweedelijnsbehandeling van patiënten met ernstig tot zeer ernstig idiopathisch rustelozebenensyndroom nadat dopaminerge therapie heeft gefaald;
- het Comité van oordeel was dat de wijzigingen in de productinformatie passend zijn om de risico's op iatrogene drugsafhankelijkheid, misbruik of verkeerd gebruik van drugs, augmentatie, gewenning en psychologische afhankelijkheid te verkleinen; er bovendien een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing zal worden uitgevoerd om een mogelijk risico op gewenning, afhankelijkheid en drugsmisbruik bij langdurig gebruik bij idiopathisch rustelozebenensyndroom verder te karakteriseren;
- het Comité in het licht van de beschikbare gegevens heeft geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van Oxynal en Targin en verwante namen voor "symptomatische tweedelijnsbehandeling van patiënten met ernstig tot zeer ernstig idiopathisch rustelozebenensyndroom nadat dopaminerge therapie heeft gefaald" positief is;

heeft het Comité daarom geadviseerd tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen van de geneesmiddelen die in bijlage I worden genoemd, waarvoor de geldige samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter blijven

zoals de laatste versies die zijn overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep met wijzigingen zoals vermeld in bijlage III.