

Приложение II

Научни заключения

Научни заключения

Alcover гранули в сашета съдържа активното вещество натриев оксидат, което е натриевата сол на гама-хидроксимаслената киселина (GHB) – производно на гама-аминомаслената киселина (GABA). Натриевият оксидат е частичен агонист както на GABA_A, така и на GABA_B рецепторите и се свързва също така с висок афинитет към GHB-специфични рецептори. Подобно на GABA, той има общ инхибиращ ефект върху централната нервна система (ЦНС).

Заявителят Debrégeas & Associés (D&A) подава заявление за разрешение за употреба (ЗРУ) за Alcover 750 mg, 1250 mg и 1750 mg чрез децентрализирана процедура (ДЦП) съгласно правното основание на член 8, параграф 3, на Директива 2001/83/ЕС, като смесено приложение за лечение на дългосрочно поддържане на въздържание от алкохол и синдром на алкохолна абстиненция при възрастни пациенти с алкохолна зависимост.

Заявлението е подадено до референтната държава членка (РДЧ): Австрия и заинтересованите държави членки (ЗДЧ): Германия, Дания, Ирландия, Испания, Обединеното кралство, Полша, Португалия, Финландия, Франция, Нидерландия и Швеция. Заявлението в Германия е оттеглено по време на ДЦП.

Референтната държава членка (РДЧ) Австрия счита, че въз основа на представените в заявлението проучвания липсата на ефикасност, както е изтъкната от някои държави членки, не може да бъде подкрепена. Освен това безопасността се счита за приемлива, вземайки предвид предложените мерки за намаляване на риска (МНР).

Все пак заинтересованите държави членки (ЗДЧ), изразяващи възражение, са на мнение, че макар да са налице тенденции за положителни резултати в някои от представените проучвания и известно ниво на статистическа значимост, има и някои неуспешни проучвания. Като се има предвид, че представените данни се основават предимно на *post-hoc* анализи, както и че е налице значителна хетерогенност на популациите в проучванията, цялостните данни за ефикасност не се считат за достатъчно солидни. Относно безопасността са изразени опасения по отношение на потенциалния риск от неправилна употреба/злоупотреба/зависимост, както и други идентифицирани проблеми, свързани с безопасността, които се считат за твърде значими и трудни за преодоляване чрез предложените МНР.

Тъй като изразените по време на процедурата възражения по отношение на ефикасността, безопасността и цялостното съотношение полза/риск се считат за потенциален сериозен риск за общественото здраве и по време на CMDh процедурата не е постигнато съгласие, процедурата е отнесена за разглеждане до CHMP по силата на член 29, параграф 4, от Директива 2001/83/ЕС от РДЧ Австрия.

Цялостно обобщение на научната оценка на CHMP

Не може да се счита, че резултатите от представените проучвания за безопасност предоставят достатъчно солидни данни за установяване на ефикасността на Alcover (натриев оксидат) гранули за поддържане на въздържание от алкохол и лечение на синдром на алкохолна абстиненция (САА). В дизайна на тези проучвания има няколко недостатъка, включително малък размер на извадката, избор на пациентска популация и отсъствие на ясно дефинирани, статистически значими резултати, като макар някои от проучванията да показват тенденция за положителни резултати, все пак има и такива, които са очевидно неуспешни.

По отношение на показанието за поддържане на въздържание от алкохол нито едно от тези проучвания не може да се приеме като съответстващо на научните изисквания за клинично проучване за ефикасност/безопасност, което да предостави ясни доказателства за ефикасност при целевата пациентска група с много висок риск за алкохолна консумация (DRL). За да

демонстрира ефикасността на натриев оксидат под формата на гранули при пациенти с много висок риск за алкохолна консумация (DRL) – целевата популация, която е идентифицирана *post-hoc*, заявителят е извършил няколко *post-hoc* анализа на подгрупи и мета-анализи на данните, получени при клинични изпитвания на средносрочно и дългосрочно поддържане на въздържание. Тези данни обаче се считат за твърде оскъдни, непоследователни или недостатъчно солидни, за да бъдат в подкрепа на показанието за поддържане на въздържание от алкохол в тази пациентска популация с много висок риск за алкохолна консумация (DRL). Тъй като нито един от анализите на подгрупи не е бил предварително определен, тези данни губят значимостта си поради своя характер, извлечен *post-hoc*. При позоваване на резултатите за степен на въздържание от проучване SMO032/10/03, Gallimberti 1992, GATE 2 и Di Bello 1995, освен различните дизайни на проучванията, пациентските групи, избрани *post-hoc*, различната продължителност на проучванията, не може да се направи заключение за това дали е измерено продължително въздържание и дали пациентите с отговор (определени *a posteriori* като завършили проучването с DRL < висок или които не са се върнали към висока консумация на алкохол) са действително групата пациенти, при която целта е била пълно въздържание. Нещо повече, броят на включените пациенти е твърде малък и само проучването Gallimberti показва положителни резултати, докато резултатите за степен на въздържание при пациенти с много висок DRL от проучване SMO032/10/03 и Di Bello 1995 се считат за неубедителни.

Мета-анализът, който включва GATE 2, SMO032/10/03, Gallimberti 1992 и Di Bello 1995, има няколко методологични недостатъци и опасения относно качеството, напр. фактът, че GATE 2 не оценява изследваната популация; изпитването SMO032/10/03 включва само поднабор от пациенти с висок/много висок DRL и не успява да достигне първичната си крайна точка; изпитването Gallimberti не отчита първична крайна точка или време на проследяване; Di Bello е с много малък размер на извадката (общо n=17) и не успява да определи точно първичната крайна точка.

Заявителят е извършил анализ на подпопулации (мета-анализ на седем рандомизирани контролирани проучвания (РКП) и обсервационни проучвания), който не е достатъчно надежден за установяване на ефикасността на лекарствения продукт за заявеното показание. Освен това препратката към други съществуващи разрешения за употреба не е уместна поради различните целеви популации и/или профил на безопасност.

Нещо повече, CHMP отбелязва, че въпреки ограничения размер на извадката в клиничните изпитвания, тази пациентска популация не може да се счита за „малка популация“, както е определена в „Насоки за клинични изпитвания при малки популации“ на EMA (CHMP/EWP/83561/2005).

По отношение на показанието за синдром на алкохолна абстиненция (CAA) ефикасността на натриев оксидат под формата на гранули при пациенти с много висок DRL също не е установена. Изпитването Gallimberti 1989 е единственото плацебо-контролирано РКП за оценка на натриев оксидат при лечение на CAA, което е малка извадка (n=11 оксидат спрямо n= 12 плацебо) и което оценява първите 7 часа лечение, показвайки благоприятни резултати за активното рамо. Представените изпитвания с компаратори на активно рамо (Gate 1, Nava 2007, Addolorato 1999 и Nimmerrichter 2002) имат няколко методологични недостатъци, като напр. отворен характер, малък размер на извадката, хетерогенност на популацията в проучванията, липса на протокол или дефинирани първични крайни точки, оценка на голям брой резултати и дълъг период на включване, което води до заключения, базирани на *post-hoc* анализ, които не предоставят достатъчно данни за установяване на ефикасността за употреба на натриев оксидат под формата на гранули за лечение на CAA.

Заявителят е предложил две проспективни проучвания за ефикасност след получаване на разрешение за употреба (PAES) с цел потвърждаване на ефикасността на натриев оксидат за лечение на САА при пациенти с алкохолна зависимост и дългосрочните му ползи при поддържане на въздържание от алкохол. Докато такива проучвания биха могли да потвърдят или допълнително да определят ефикасността на даден лекарствен продукт, те не могат да заместят демонстрирането на ефикасност при заявените показания, което е изискване за издаване на разрешение за употреба.

Относно безопасността на Alcover гранули рискът от злоупотреба/неправилна употреба/отклонение/предозиране/зависимост/ЦНС/респираторна депресия при пациенти с много висок HDRL е добре познат. Рискът от злоупотреба/неправилна употреба е по-висок при пациенти с комбинирана употреба на няколко вещества (кокаин или хероин) и/или пациенти с тежки съпътстващи психични заболявания. Заявителят предлага допълнителното им намаляване, посочвайки противопоказания за употребата на Alcover гранули конкретно при пациенти с тежки психични разстройства и пациенти с предходно или настоящо едновременно пристрастяване към опиати или кокаин.

С цел по-нататъшно намаляване на тези рискове в клиничната практика заявителят предлага допълнителни мерки за намаляване на риска в допълнение към предупрежденията/указанията в продуктовата информация; намаляване на дозата в края на лечението за предотвратяване на риска от абстиненция; хоспитализиране при лечение на САА; предупреждения и указания в случай на съпътстваща консумация на алкохол, както и въвеждане на ограничено предписване, система за контролирано разпространение и опаковка само за 4-дневно лечение. Тъй като ефикасността на лекарствения продукт не е установена, уместността на мерките за намаляване на риска не може да бъде потвърдена.

Като се вземат предвид всички налични данни, представени от заявителя, и представените устно пред CHMP разяснения, се приема, че данните не установяват ефикасността на Alcover гранули за заявените показания. Като се вземе предвид умерената степен на пациенти с отговор в *post-hoc* анализите на подгрупите, има потенциален риск при пациентите с много висок DRL да не се наблюдава достатъчен отговор към Alcover, но все пак да съществува вероятност да станат зависими към натриев оксидат в дългосрочен план. В контекста на горепосоченото и идентифицираните рискове, свързани с продукта, CHMP изразява становището, че съотношението полза/риск за Alcover гранули в сашета и свързаните наименования не е благоприятно.

Процедура по преразглеждане

След приемането на становището на CHMP по време на срещата на CHMP през юни 2017 г. заявителят Debrégeas & Associés (D&A) поиска преразглеждане на становището.

Обсъждане на CHMP относно основанията за преразглеждане

CHMP извърши задълбочена оценка на подробните основания за преразглеждане, представени от заявителя, за употреба на Alcover гранули за дългосрочно поддържане на въздържание от алкохол при пациенти с алкохолна зависимост с много високо рисково ниво на алкохолна консумация (VH-DRL) и за лечение на остър синдром на алкохолна абстиненция (САА), и взе под внимание резултата от консултацията с *ad-hoc* експертна група, проведена на 4 октомври 2017 г.

Като цяло CHMP поддържа първоначалното си становище, че резултатите от представените клинични проучвания не са достатъчни за установяване на ефикасността на Alcover (натриев оксидат) гранули при поддържане на въздържане от алкохол и лечение на синдром на алкохолна абстиненция (CAA), тъй като са налице няколко недостатъка в дизайна на тези клинични проучвания, включително отворен дизайн, малък размер на извадката, избор на пациентска популация и отсъствие на ясно дефинирани, статистически значими резултати, неотчитане на DRL при изходно ниво, ниска доза на компаратора, както и липса на оценка на ефектите върху припадъци или делириум като най-значимите събития при алкохолна абстиненция. Комитетът също така внимателно разглежда предложението на заявителя за извършване на проучване за ефикасност след получаване на разрешение за употреба. Провеждането на предложеното проучване след получаване на разрешение за употреба обаче не би повлияло върху или променило заключението на Комитета, че ефикасността на лекарствения продукт не е установена. При липса на установено положително съотношение полза/риск Комитетът не е в състояние да препоръча издаване на разрешение за употреба и съответно предложеното проучване след получаване на разрешение за употреба е неуместно. Изтъква се също, че проучванията за ефикасност след издаване на разрешение за употреба, както са определени от Делегиран регламент (ЕС) № 357/2014 на Комисията, не трябва да се използват като основание за преждевременно издаване на разрешение за употреба или за издаване на разрешение за употреба на лекарствени продукти, за които съотношението полза/риск не се счита за положително.

По отношение на идентифицираните и потенциалните рискове, свързани в употребата на Alcover гранули, и в частност рисковете от отклонение, злоупотреба, преминаване към пристрастеност към друг продукт и токсичност, ако се приема едновременно с алкохол, Комитетът счита, че приложимостта, пропорционалността и ефективността на предложените мерки за намаляване на риска не могат да се считат за очевидни при отсъствие на демонстрирана ефикасност при заявените показания. Въз основа на гореизложеното Комитетът реши да запази предишното си становище, че съотношението полза/риск на този лекарствен продукт е отрицателно и за двете предложени показания.

Експертна консултация

CHMP проведе консултация с експертна група по време на ad-hoc среща по някои аспекти от подробните основания, предоставени от Debrégeas & Associés (D&A).

Между експертите е налице консенсус относно незадоволената клинична нужда от справянето с поддържането на въздържане от алкохол и необходимостта от повече фармакологични варианти за лечение в тази среда. Експертите отбелязват, че само малка част от тези пациенти получават в действителност фармакотерапия и обикновено само ограничен дял от тях се повлияват от тези лечения. Експертите считат, че натриев оксидат може евентуално да бъде ценно допълнение към текущите терапевтични средства за поддържане на въздържане от алкохол, ако е подкрепено от надеждни данни. По отношение на лечението на остър синдром на абстиненция, експертите споделят мнението, че към момента има добри установени, базиращи се на доказателства фармакологични лечения, а именно бензодиазепини, които се използват в Европейския съюз. Въпреки това от клинична гледна точка се смята за полезно да има продукт, който може да се използва и при двете условия (остра абстиненция и поддържане на въздържане). По-специално, поради прагматични причини, би било предимство наличието на лекарство, което има благоприятно влияние върху процеса на пристрастяване и по този начин позволява един хоспитализиран пациент да се

превърне в амбулаторен пациент. Направен беше и коментар относно факта, че за пациентите със зависимост от бензодиазепини натриевият оксидат може да е от значение.

Експертите се съгласяват, че макар наличните към момента данни да подкрепят приемливия ефект и да са окуражаващи, доказателствата за ефикасност са недостатъчно солидни. По-силен сигнал за ефикасност се открива при най-тежката популация, което е обещаващ резултат, тъй като тези пациенти са по-малко податливи на повлияване и терапевтичните варианти за тях са ограничени. Експертите считат, че фирмата е изградила интересна хипотеза, която обаче трябва да бъде потвърдена чрез проспективно изпитване с добър дизайн при целевата популация. Освен това експертите коментираха потенциалното място на това лекарство като заместващо лечение или намаляване на пристрастяването и удължаване на въздържанието. Изтъква се обаче, че фармакокинетичните свойства на продукта може да са неблагоприятни при заместване поради краткия полуживот, а от клинична гледна точка пълно въздържание може да не е винаги постижимо. Един от експертите с обширен опит в употребата на предлагания течен Alcover счита, че ефикасността на натриев оксидат трябва да се демонстрира клинично и предложи да се проведе проучване в условията след получаване на разрешение.

Макар че от гледна точка на методологията е трудно да се проведе рандомизирано клинично изпитване в тази област и това се признава от експертите, те препоръчват провеждането на проспективно, многоцентрово, плацебо контролирано проучване с приемлив дизайн с цел потвърждаване на резултатите в подпопулацията, която представлява интерес. Целевата популация, която се очаква да изпита най-голяма полза, трябва да бъде прецизирана въз основа на наличните данни и становищата на експертите. Продължителността на проучването трябва да позволи достигането на заключение относно ефикасността и да включва поне 3-месечно лечение, както и предварително определен период на проследяване. По отношение на измерването на резултата експертите считат, че трябва да се съберат данни както за продължителна абстиненция, така и за намаляване на вредите. Въпреки това експертите признават, че може да е трудно да се оценят и да се получат успешни резултати и за двете крайни точки в рамките на един и същ дизайн на изпитването. Приемлив би бил дизайн, който се фокусира върху една от тези крайни точки и само допълнителни данни за другата. Когнитивните аспекти и пристрастяването могат също да се считат за вторични мерки за резултата. Счита се, че е важно как ще се оценява дали пациентите се придържат към схемата. Експертите се съгласяват, че психиатричните съпътстващи заболявания при стабилизирани пациенти не трябва да са критерий за изключване, отчитайки високата медицинска нужда в тази група пациенти.

По отношение на мерките за свеждане на риска до минимум, предложени от заявителя, експертите ги считат като цяло за добри, въпреки че някои от тях са по-малко реалистични, в частност мярката, ограничаваща съдържанието на опаковката до 4-дневно лечение, което може да е трудно осъществимо в клиничната практика, и противопоказанията за тежки психични нарушения и полипристрастеност, които не се считат за подходящи предвид целевата популация. Като цяло, макар че експертите считат, че условията за прием на лекарството са добре контролирани и засега не се съобщава за важни проблеми, свързани с безопасността, съществуват опасения относно употребата на продукта при пациенти от високорискови групи, напр. с бъбречно увреждане, чернодробна дисфункция и/или липса на електролитен баланс. Необходими са и допълнителни изследвания за оценка на риска от злоупотреба в подпопулацията, която представлява интерес, с психиатрични съпътстващи заболявания. Експертите също така одобряват допълнителното наблюдение на риска от припадъци, в частност без конвулсии. И накрая се отбелязва, че би могло да се очаква дълготрайната употреба на натриев оксидат да има ефекти върху когнитивната функция.

Поради това е препоръчително да се наблюдават когнитивните нежелани лекарствени реакции на натриев оксидат, особено при пациенти с предварително съществуващи когнитивни нарушения.

Заключения на СНМР

В заключение, в допълнение към първоначалната оценка и процедурата по преразглеждане, СНМР запазва първоначалното си становище, че съотношението полза/риск на лекарствения продукт не е благоприятно и при двете предложени показания.

Основания за становището на СНМР след процедурата по преразглеждане

Като се има предвид, че:

- Комитетът разглежда известията за сезиране, образувано от Австрия съгласно член 29, параграф 4, от Директива 2001/83/ЕО, при което Дания, Ирландия, Испания, Обединеното кралство, Португалия, Финландия, Франция, Нидерландия и Швеция са изразили възражения относно заявлението за разрешение за употреба за Alcover и свързаните наименования, 750 mg, 1250 mg, 1750 mg гранули в сашета, за които се счита, че представляват потенциален сериозен риск за общественото здраве;
- Комитетът прегледа всички данни, предоставени от заявителя в писмен вид и при устните разяснения, които са свързани с ефикасността и безопасността на Alcover и свързаните наименования, 750 mg, 1250 mg, 1750 mg гранули в сашета при предложените показания за поддържане на въздържание от алкохол и лечение на синдром на алкохолна абстиненция; Комитетът също така разглежда основанията, представени от заявителя в рамките на процедурата по преразглеждане, както и становищата на ad-hoc експертна група.
- Комитетът е на мнение, че данните, предоставени в подкрепа на ефикасността на Alcover гранули в сашета за заявените показания, страдат от свързани методологични ограничения относно дизайна на проучванията (например недостатъчен размер на извадката, избор на пациентска популация, post-hoc анализи). Поради това тези данни се считат за недостатъчни за установяване на ефикасността на Alcover гранули в сашета при предложените показания;
- По отношение на идентифицираните и потенциалните рискове, свързани с употребата на Alcover гранули в сашета, Комитетът разглежда предложените мерки за намаляване на риска, основно за намаляване на потенциалния риск от злоупотреба, преминаване към пристрастеност към друг продукт/зависимост и абстиненция в контекста на предложените показания;

Комитетът заключи, че при отсъствието на доказателства за ефикасност на Alcover гранули в сашета съотношението полза/риск на този лекарствен продукт не е благоприятно при предложените показания.

Следователно Комитетът препоръчва отказ за издаване на разрешение за употреба за Alcover и свързаните наименования, 750 mg, 1250 mg, 1750 mg гранули в сашета.