

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Přípravek Alcover granule v sáčku obsahuje léčivou látku natrium-oxybutyrát, což je sodná sůl kyseliny gama-hydroxymáselné (GHB), derivát kyseliny gama-aminomáselné (GABA). Natrium-oxybutyrát je částečný agonista jak pro receptory GABA_A, tak pro receptory GABA_B a rovněž se váže s vysokou afinitou k receptorům specifickým pro GHB. Podobně jako GABA má celkově inhibiční účinek na centrální nervový systém (CNS).

Prostřednictvím decentralizovaného postupu (DCP) na základě čl. 8 odst. 3 směrnice 2001/83/ES podal žadatel, společnost Debrégeas & Associés (D&A), žádost o registraci přípravku Alcover 750 mg, 1 250 mg a 1 750 mg ve formě plnohodnotného přípravku pro léčbu v rámci dlouhodobého udržování abstinence od alkoholu a alkoholového abstinenčního syndromu u dospělých pacientů závislých na alkoholu.

Žádost byla předložena referenčnímu členskému státu: Rakousku a dotčeným členským státům: Dánsku, Španělsku, Finsku, Francii, Německu, Irsku, Nizozemsku, Polsku, Portugalsku, Švédsku a Spojenému království. Žádost v Německu byla stažena v průběhu decentralizovaného postupu.

Referenční členský stát Rakousko usoudil, že na základě studií předložených v rámci žádosti nebylo možné podpořit tvrzení o nedostatečné účinnosti, které vznesly některé členské státy. Bezpečnost byla navíc považována za přijatelnou s přihlédnutím k navrhovaným činnostem zaměřeným na minimalizaci rizik.

Nicméně dotčené členské státy, které vznesly námitky, byly toho názoru, že ačkoli byl v několika předložených studiích zaznamenán trend ve smyslu příznivých výsledků a určitá úroveň statistické významnosti, byly k dispozici i neúspěšné studie. Vzhledem k tomu, že předložené důkazy se opíraly především o *post-hoc* analýzy a že existuje také značná heterogenita u studovaných populací, celkový důkaz účinnosti nebyl považován za dostatečně silný. Pokud jde o bezpečnost, byly vyjádřeny obavy ohledně možného rizika nesprávného použití/zneužití/závislosti a dalších zjištěných bezpečnostních otázek, které byly považovány za příliš významné a které nebylo prostřednictvím navrhovaných činností zaměřených na minimalizaci rizik možné zmírnit.

Vzhledem k tomu, že námitky vznesené během postupu ohledně účinnosti, bezpečnosti a celkového poměru přínosů a rizik byly považovány za potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví a během postupu skupiny CMDh nebylo dosaženo shody, byl postup podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES ze strany referenčního členského státu Rakouska postoupen výboru CHMP.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Výsledky předložených studií účinnosti nemohou být považovány za dostatečně silné důkazy pro stanovení účinnosti přípravku Alcover (natrium-oxybutyrát) ve formě granulí při udržování alkoholové abstinence a léčby alkoholového abstinenčního syndromu. V návrhu těchto studií bylo několik nedostatků, včetně malé velikosti vzorku, výběru populace pacientů a absence jasně definovaných, statisticky významných výsledků, a ačkoli z některých studií vyplývaly trendy ve smyslu příznivých výsledků, některé studie jednoznačně selhaly.

Pokud jde o indikaci v udržování abstinence od alkoholu, žádnou z těchto studií nelze považovat za studii, která odpovídá vědeckým požadavkům na klinickou studii účinnosti/bezpečnosti, která by poskytla jednoznačný důkaz účinnosti u pacientů s velmi vysokou hodnotou rizika zneužívání alkoholu (DRL, z angl. *drinking risk level*). Za účelem prokázání účinnosti granulí natrium-oxybutyrátu u pacientů s velmi vysokým DRL – což je cílová populace, která byla identifikována *post-hoc* – provedl žadatel několik *post-hoc* analýz podskupin a metaanalýz dat získaných v klinických studiích ve střednědobém a dlouhodobém udržování abstinence. Tato data však byla považována za příliš skrovná, nekonzistentní nebo nedostatečně silná na podporu indikace udržování abstinence od alkoholu u této populace

pacientů s velmi vysokým DRL. Vzhledem k tomu, že žádná z analýz podskupin nebyla předem specifikována, jsou tyto analýzy z důvodu jejich *post-hoc* podstaty oslabeny. S odkazem na výsledky z hlediska míry abstinence ze studie SMO032/10/03, Gallimberti 1992, GATE 2 a Di Bello z roku 1995, kromě různých návrhů studií, *post-hoc* výběru skupin pacientů, různého trvání studie, nelze dospět k závěru, zda byla měřena stálá abstinence a zda respondenti (*a posteriori* definovaní jako dospělí s hodnotou DRL < vysokou hodnotou nebo dospělí, u kterých nedošlo k relapsu těžkého pití) jsou ve skutečnosti skupinou lidí, jejichž cílem je dosažení úplné abstinence. Kromě toho počet zahrnutých pacientů byl poměrně nízký a pouze výsledky Gallimbertiho studie ukázaly pozitivní výsledky, zatímco výsledky týkající se míry abstinence u pacientů s velmi vysokou hodnotou DRL ze studie SMO032/10/03 a Di Bello z roku 1995 se považují za nejednoznačné.

Metaanalýza, která zahrnovala studie GATE 2, SMO032/10/03, Gallimbertiho studii z roku 1992 a Di Bello z roku 1995, má několik metodologických nedostatků a potíží ohledně kvality, jako v případě studie GATE 2, která nehodnotila zkoumanou populaci, studie SMO032/10/03 zahrnovala pouze podskupinu pacientů s vysokým/velmi vysokým DRL a nedosáhla svého primárního cílového ukazatele, Gallimbertiho studie neuvedla primární cíl nebo dobu sledování, Di Bello měl velmi malou velikost vzorku (celkem n = 17) a nepodařilo se mu stanovit primární cílový ukazatel.

Žadatel provedl subpopulační analýzu (meta-analýza sedmi randomizovaných kontrolovaných hodnocení (RCT) a pozorovacích studií), která nebyla dostatečně silná k tomu, aby prokázala účinnost léčivého přípravku v požadované indikaci. Odkaz na další stávající registrace není navíc relevantní vzhledem k různým cílovým skupinám a/nebo profilu bezpečnosti.

Kromě toho výbor CHMP poznamenal, že navzdory omezené velikosti vzorku v klinických studiích nelze tuto populaci pacientů považovat za „malou populaci“, jak je definováno v pokynech agentury EMA pro klinické studie u malých populací (CHMP/EWP/83561/2005).

Pokud jde o indikaci u abstinenčního alkoholového syndromu, účinnost granulí natrium-oxybutyrátu u pacientů s velmi vysokým DRL rovněž nebyla stanovena. Studie Gallimbertiho z roku 1989 byla jedinou placebem kontrolovanou RCT hodnotící natrium-oxybutyrát v léčbě alkoholového abstinenčního syndromu, která měla malý vzorek (n = 11 oxybutyrát vs. n = 12 placebo), která hodnotila prvních 7 hodin léčby a ukázala příznivé výsledky v aktivní léčebné linii. Předložené studie se srovnávacími léčivými přípravky aktivní léčebné linie (Gate 1, Nava 2007, Addolorato 1999 a Nimmerrichter 2002) měly několik metodologických nedostatků, jako je otevřená léčba, malá velikost vzorku, heterogenita studovaných populací, absence protokolu nebo definovaných primárních cílů, hodnocení vysokého počtu výsledků a dlouhá doba náboru do studie, které vedou k závěrům založeným na *post-hoc* analýze, která neposkytuje dostatečné důkazy pro stanovení účinnosti pro použití granulí natrium-oxybutyrátu při léčbě alkoholového abstinenčního syndromu.

Žadatel navrhl dvě prospektivní studie účinnosti po registraci přípravku (PAES) s cílem potvrdit účinnost natrium-oxybutyrátu v léčbě alkoholového abstinenčního syndromu u pacientů závislých na alkoholu a jeho dlouhodobých přínosů při udržování alkoholové abstinence. Zatímco takové studie mohly potvrdit nebo dále charakterizovat účinnost léčivého přípravku, nemohou nahradit průkaz účinnosti u požadovaných indikací, což je požadavek pro udělení rozhodnutí o registraci.

Co se týče bezpečnosti přípravku Alcover ve formě granulí, je u pacientů s velmi vysokým DRL velmi dobře známé riziko zneužití / nesprávného použití / předávkování / závislosti / CNS / respirační deprese. Rizika zneužití / nesprávného použití jsou vyšší u jedinců užívajících další návykové látky (kokain nebo heroin) a/nebo pacientů se závažnými psychiatrickými komorbiditami. Žadatel navrhl další zmírnění rizik prostřednictvím kontraindikací použití granulí přípravku Alcover specificky u pacientů se závažnými psychiatrickými poruchami a pacientů se závislostí na opiátech nebo kokainu v

minulosti nebo současnosti.

Za účelem dalšího zmírnění těchto rizik v klinické praxi navrhl žadatel další činnosti zaměřené na minimalizaci rizik kromě upozornění/pokynů v informacích o přípravku, a to snížení dávky na konci léčby, aby se zabránilo riziku abstinčních příznaků, hospitalizaci při léčbě alkoholového abstinčního syndromu, upozornění a pokyny v případě souběžné konzumace alkoholu a zavedení omezeného předepisování, řízeného distribučního systému a balení obsahujícího léčbu pouze na 4 dny. Vzhledem k tomu, že účinnost léčivého přípravku není stanovena, nebylo možné potvrdit relevanci činností zaměřených na minimalizaci rizik.

S přihlédnutím k veškerým dostupným důkazům předloženým žadatelem a k ústnímu vysvětlení před výborem CHMP byl učiněn závěr, že z údajů nevyplývá účinnost přípravku Alcover granule v požadovaných indikacích. S ohledem na relativně nízkou míru odpovědí v rámci krátkodobých post-hoc analýz podskupin existuje potenciální riziko, že pacienti s velmi vysokou hodnotou DRL nedostatečně reagují na přípravek Alcover, ale z dlouhodobého hlediska by stále měli potenciál rozvoje závislosti na natrium-oxybutyrátu. Vzhledem k výše uvedenému a zjištěným rizikům souvisejícím s přípravkem byl výbor CHMP toho názoru, že poměr přínosů a rizik pro přípravek Alcover granule v sáčkích a souvisejících názvů je nepříznivý.

Postup přezkoumání

Po přijetí stanoviska výboru CHMP během schůze výboru CHMP v červnu 2017 požádal žadatel, společnost Debrégeas & Associés (D&A), o přezkoumání tohoto stanoviska.

Diskuse výboru CHMP týkající se důvodů pro přezkoumání

Výbor CHMP důkladně vyhodnotil podrobné důvody pro přezkoumání předložené žadatelem pro použití granulí přípravku Alcover při dlouhodobém udržování abstinence od alkoholu u pacientů s AD s velmi vysokou úrovní rizika užívání alkoholu (VH-DRL) a při léčbě akutních příznaků alkoholového abstinčního syndromu a vzal v úvahu výsledek konzultace ad hoc svolané skupiny odborníků ze dne 4. října 2017.

Výbor CHMP zastává své původní stanovisko, že výsledky předložených klinických studií nejsou dostatečné k tomu, aby prokázaly účinnost granulí přípravku Alcover (natrium-oxybutyrát) při udržování abstinence od alkoholu a léčby alkoholového abstinčního syndromu, protože existuje několik nedostatků v návrhu těchto klinických studií, včetně otevřené léčby, malé velikosti vzorku, výběru populací pacientů a absence jasně definovaných, statisticky signifikantních výsledků, neprovedení záznamů DRL na počátku studie, nízké dávky srovnávacího léčivého přípravku a nedostatečného hodnocení účinků na záchvaty nebo delirium, což jsou nejobávanější příhody při odvykání od alkoholu. Výbor také pečlivě zvážil návrh žadatele na provedení studie účinnosti po registraci přípravku. Zpracování navrhované studie po registraci přípravku by však nemělo vliv na závěr výboru, že účinnost léčivého přípravku není stanovena, a ani by nevedlo k jeho změně. Vzhledem k tomu, že nebyl stanoven příznivý poměr přínosů a rizik, výbor není schopen doporučit udělení rozhodnutí o registraci a navrhovaná studie po registraci přípravku není relevantní. Rovněž bylo zdůrazněno, že studie účinnosti po registraci přípravku, které jsou upraveny v nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) č. 357/2014, by neměly být používány jako důvod pro předčasné udělení registrace nebo pro udělení registrace pro léčivé přípravky, jejichž poměr přínosů a rizik není považován za příznivý.

Vzhledem k zjištěným a potenciálním rizikům spojeným s používáním granulí přípravku Alcover, a to zejména rizikům nesprávného používání, zneužívání, přechodu v závislost a toxicity, pokud jsou

podávány současně s alkoholem, měl výbor za to, že proveditelnost, přiměřenost a účinnost navržených činností zaměřených na minimalizaci rizik nelze považovat za zřejmou v případě neprokázané účinnosti v požadovaných indikacích. Na základě výše uvedených skutečností výbor dospěl k závěru, že zachová své předchozí stanovisko, že poměr přínosů a rizik tohoto léčivého přípravku je pro obě navrhované indikace nepříznivý.

Konzultace s odborníky

Výbor CHMP konzultoval některé dílčí aspekty podrobného odůvodnění předloženého společností Debrégeas & Associés (D&A) s *ad hoc* svolanou skupinou odborníků.

Odborníci se shodli, že při řešení udržování abstinence od alkoholu existuje nepokrytá klinická potřeba a že je u tohoto stavu potřeba více farmakoterapeutických alternativ. Odborníci uvedli, že pouze malá část daných pacientů nějakou farmakoterapii opravdu dostává a že pouze omezený podíl z nich na tuto léčbu reaguje. Odborníci usoudili, že natrium-oxybutyrát by za předpokladu podpory odpovídajícími údaji mohl být cenným příspěvkem k současným terapeutickým možnostem v rámci udržování abstinence od alkoholu. Pokud jde o léčbu akutního abstinčního syndromu, sdíleli odborníci názor, že v současné době jsou dostupné dobře zavedené, na důkazech založené farmakologické metody léčby, konkrétně benzodiazepiny, které se používají v celé Evropské unii. Bylo však uznáno, že z klinického hlediska by mohlo být užitečné mít přípravek, který by bylo možné použít v obou situacích (při akutních abstinčních příznacích i k udržování abstinence). Zejména by mohlo být z praktických důvodů výhodné mít léčivý přípravek, který má příznivý dopad na proces bažení, a proto umožňuje hospitalizovaným pacientům přejít na ambulantní léčbu. Bylo také poznamenáno, že u pacientů užívajících benzodiazepiny by mohla hrát roli závislost na natrium-oxybutyrátu.

Odborníci se shodli, že i když dosud dostupné údaje svědčí pro pravděpodobný účinek a jsou povzbudivé, přesvědčivost důkazů o účinnosti je nedostatečná. U populace s nejzávažnějším postižením byl zjištěn silnější signál účinnosti, což je slibný výsledek, protože tito pacienti jsou méně náchylní k reakci na placebo a mají omezené terapeutické možnosti. Odborníci usoudili, že společnost vytvořila zajímavou hypotézu, která si žádá ověření v dobře navržené prospektivní studii u cílové populace. Odborníci se dále vyjádřili k možnosti použít tento léčivý přípravek v rámci substituční léčby nebo při snižování bažení a prodloužení abstinence. Bylo však zdůrazněno, že farmakokinetické vlastnosti přípravku mohou být vzhledem ke krátkému poločasu přeměny nepříznivé pro substituci a z klinického hlediska nemusí být úplná abstinence vždy dosažitelná. Jeden z odborníků s rozsáhlými zkušenostmi s používáním léčivého přípravku Alcover v tekuté formě, který je na trhu, se domníval, že účinnost natrium-oxybutyrátu je klinicky prokázaná, a navrhl provést studii po registraci přípravku.

I když odborníci uznali metodické obtíže provedení randomizované klinické studie v této oblasti, doporučili provést prospektivní multicentrickou placebem kontrolovanou realizovatelnou studii, která by potvrdila výsledky u příslušné subpopulace. Cílovou populaci s největším očekávaným přínosem je třeba přesněji specifikovat na základě dostupných dat a odborného poradenství. Doba trvání studie by měla umožnit dojít k závěru ohledně účinnosti a měla by zahrnovat nejméně 3 měsíce léčby a předem stanovené období následného sledování. Pokud jde o cílové parametry, odborníci usoudili, že shromažďovaná data by se měla týkat jak přetrvávající abstinence, tak minimalizace škod. Odborníci nicméně uznali, že zhodnotit a získat úspěšné výsledky u obou cílových parametrů v rámci jednoho plánu studie může být obtížné. Přijatelný by mohl být plán zaměřený na jeden z těchto cílových parametrů, který by přinesl pouze doplňující data o druhém z nich. Jako sekundární cílové parametry lze také zvážit bažení a kognitivní aspekty. Za důležité je považováno hodnocení dodržování léčby ze strany pacientů. Odborníci se shodli, že psychiatrické

komorbidity by u stabilizovaných pacientů neměly být vyřazovacím kritériem vzhledem k vysoké zdravotní potřebě u této skupiny pacientů.

Pokud jde o opatření k minimalizaci rizik, která navrhl žadatel, odborníci je obecně uvítali, i když některá z nich mohou být hůře realizovatelná, zejména opatření omezující balení na 4 dny léčby, což může být v klinické praxi obtížně zvládnutelné, a kontraindikace v podobě závažných psychiatrických poruch a závislosti na více látkách, které nebyly vzhledem k cílové populaci považovány za vhodné. I když se odborníci celkově domnívali, že podmínky užívání léčivého přípravku jsou dobře kontrolované a že dosud nebyly hlášeny žádné velké problémy s bezpečností, vznesli obavy ohledně používání přípravku u pacientů ve vysoce rizikových skupinách, např. s poruchou funkce ledvin, dysfunkcí jater a/nebo nerovnováhou elektrolytů. Je zapotřebí i další zkoumání, které by posoudilo riziko zneužívání přípravku v příslušné subpopulaci s psychiatrickými komorbiditami. Odborníci byli také pro další monitorování rizika záchvatů, zejména bez křečí. Bylo také poznamenáno, že lze očekávat, že dlouhodobé užívání natrium-oxybutyrátu by mohlo mít účinky na kognitivní funkce. Proto by bylo vhodné monitorovat nežádoucí účinky natrium-oxybutyrátu na kognitivní funkce, zejména u pacientů s preexistujícími kognitivními poruchami.

Závěry výboru CHMP

V návaznosti na první posouzení a nové přezkoumání výbor CHMP nakonec zachovává své původní stanovisko, že poměr přínosů a rizik tohoto léčivého přípravku není pro obě navrhované indikace příznivý.

Odůvodnění stanoviska výboru CHMP v návaznosti na postup přezkoumání

Vzhledem k tomu, že

- výbor vzal v úvahu oznámení o postupu přezkoumání zahájené Rakouskem podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES, kde Dánsko, Španělsko, Finsko, Francie, Irsko, Nizozemsko, Portugalsko, Švédsko a Spojené království vznesly námitky vůči žádosti o registraci přípravku Alcover a související názvy, 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg ve formě granulí v sáčkích, které byly považovány za potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví,
- výbor přezkoumal veškeré údaje poskytnuté žadatelem v písemné formě a v ústních vysvětleních související s účinností a bezpečností přípravku Alcover a souvisejících názvů, 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg ve formě granulí v sáčkích v navrhovaných indikacích pro udržení alkoholové abstinence a léčbu alkoholového abstinčního syndromu. Výbor rovněž zvážil důvody předložené žadatelem v rámci postupu přezkoumání a názory ad hoc skupiny odborníků,
- výbor byl toho názoru, že údaje předložené na podporu účinnosti přípravku Alcover ve formě granulí v sáčkích v požadovaných indikacích vykazují příslušná metodologická omezení v souvislosti s návrhem studií (např. nedostatečná velikost vzorku, výběr populace pacientů, post-hoc analýza). Tyto údaje jsou proto považovány za nedostatečné pro stanovení účinnosti přípravku Alcover, granule ve sáčku, v navrhovaných indikacích,
- Vzhledem ke zjištěným a potenciálním rizikům spojeným s používáním přípravku Alcover ve formě granulí v sáčkích výbor posoudil navrhované činnosti zaměřené na minimalizaci rizik, a to zejména s cílem zmírnit potenciální riziko zneužití, přechodu k závislosti a abstinčních v rámci navrhovaných indikací,

výbor dospěl k závěru, že vzhledem k tomu, že nebyla prokázána účinnost přípravku Alcover ve formě granulí v sáčkích, není poměr přínosů a rizik tohoto léčivého přípravku v navržených indikacích příznivý.

Výbor proto doporučuje registraci přípravku Alcover a souvisejících názvů, 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg ve formě granulí v sáčku zamítnout.