

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Alcover-granulat i brev indeholder det aktive stof natriumoxybat, der er natriumsaltet i gammahydroxybutansyre (GHB), et derivativ af gammaaminobutansyre (GABA). Natriumoxybat er en partiel agonist for både GABA_A- og GABA_B-receptorerne og binder også med høj affinitet til de GHB-specifikke receptorer. Ligesom GABA har det en generel hæmmende effekt på centralnervesystemet (CNS).

Ansøgeren, Debrégeas & Associés (D&A), indsendte en ansøgning om markedsføringstilladelse for Alcover 750 mg, 1 250 mg og 1 750 mg gennem den decentrale procedure, jf. artikel 8, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF, i form af en "*full-mixed*" ansøgning vedrørende langvarig vedligeholdelse af alkoholafholdenhed og behandling af alkoholabstinenser hos alkoholafhængige patienter.

Ansøgningen blev fremsendt til referencemedlemsstaten, Østrig, og de berørte medlemsstater, Danmark, Spanien, Finland, Frankrig, Tyskland, Irland, Nederlandene, Polen, Portugal, Sverige og Det Forenede Kongerige. Ansøgningen i Tyskland blev trukket tilbage under den decentrale procedure.

Med henvisning til undersøgelserne omfattet af ansøgningen fandt referencemedlemsstaten, Østrig, ikke effekten tilstrækkeligt dokumenteret, sådan som nogle medlemsstater havde påpeget. Desuden vurderedes sikkerheden som værende acceptabel i betragtning af de anførte risikominimeringsforanstaltninger.

De berørte medlemsstater, der gjorde indsigelse, var af den opfattelse, at der, selvom der i enkelte af undersøgelserne sås tendenser i retning af positive resultater og en vis statistisk signifikans, også var nogle undersøgelser, der udviste ringe resultater. Da den beskrevne evidens primært var understøttet af *post hoc*-analyser, og da der også forekommer signifikant heterogenitet i undersøgelsespopulationen, ansås den overordnede evidens for ikke at være tilstrækkeligt solid. Hvad angår sikkerheden, blev der udtrykt bekymring over den potentielle risiko for fejlbrug/misbrug/afhængighed og andre identificerede sikkerhedsproblemer, der skønnedes at være for omfattende og vanskelige til at kunne mindskes ved hjælp af de anførte risikominimeringsforanstaltninger.

Da indvendingerne under proceduren mod lægemidlets effekt, sikkerhed og overordnede benefit/risk-forhold, blev anset for at udgøre en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden, og da man ikke kunne nå til enighed under CMDh-proceduren, blev sagen indbragt for CHMP af referencemedlemsstaten, Østrig, i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Resultaterne af de indsendte effektundersøgelser kan ikke anses for at give tilstrækkeligt solid evidens til at klarlægge effekten af Alcover (natriumoxybat)-granulat til vedligeholdelse af alkoholafholdenhed og behandling af alkoholabstinenser. Der var adskillige mangler i udformningen af disse undersøgelser, herunder lille stikprøvestørrelse, valg af patientpopulation og fravær af tydeligt definerede, statistisk signifikante resultater, og selvom nogle af undersøgelserne udviste en tendens i retning af positive resultater, var der også nogle undersøgelser, der udviste decideret ringe resultater.

Hvad angår indikationen vedligeholdelse af alkoholafholdenhed, anses ingen af undersøgelserne for at opfylde de videnskabelige krav til vurdering af klinisk effekt/sikkerhed med henblik på at fremskaffe solid evidens for effekt i målpatientgruppen, der ligger meget højt på DRL (Drinking Risk Level)-skalaen. For at påvise effekten af natriumoxybat-granulat hos patienter med meget høj DRL-værdi blev målpopulationen identificeret *post hoc*, og ansøgeren udførte en række *post hoc*-

undergruppeanalyser og metaanalyser af dataene fra kliniske undersøgelser af lægemidlets effekt ved mellemlang og langvarig vedligeholdelse af afholdenhed. Disse data ansås imidlertid for at være for begrænsede, inkonsistente og utilstrækkeligt solide til at understøtte indikationen vedligeholdelse af alkoholafholdenhed hos denne patientpopulation med meget høj DRL-værdi. Da ingen af undergruppeanalyserne var blevet præspecificeret, svækkes disse i sig selv af at være foretaget *post hoc*. Hvad angår resultaterne for afholdenhed i undersøgelsen SMO032/10/03, Gallimberti 1992, GATE 2 og Di Bello 1995, ud over forskellig udformning, patientgrupper udvalgt *post hoc* og forskellig varighed, kan det ikke konkluderes, om der blev målt kontinuerlig afholdenhed, og om respondenterne (*post hoc*-defineret som gennemførende patienter, der havde en DRL-værdi < høj, eller som ikke begyndte at drikke meget igen) faktisk svarede til målpopulationen med fuldstændig afholdenhed for øje. Antallet af patienter var desuden ret lille, og kun Gallimberti-undersøgelsen viste positive resultater, mens resultaterne for afholdenhed hos patienter med meget høj DRL-værdi i undersøgelsen SMO032/10/03 og Di Bello 1995 anses for ikke at være fyldestgørende.

Den metaanalyse, der omfattede GATE 2, SMO032/10/03, Gallimberti 1992 og Di Bello 1995, havde adskillige metode- og kvalitetsrelaterede mangler. GATE 2 evaluerede ikke den relevante population, SMO032/10/03-undersøgelsen omfattede kun en undergruppe af patienter med meget høj DRL-værdi og opfyldte ikke det primære endepunkt, Gallimberti-undersøgelsen rapporterede ikke det primære endepunkt eller opfølgingsperioden, og Di Bello havde en meget lille populationsstørrelse (total n=17) og anførte ikke det primære endepunkt.

Ansøgeren udførte en delpopulationsanalyse (metaanalyse af syv randomiserede kontrollerede undersøgelser og observationsundersøgelser), der ikke var tilstrækkeligt solid til at klarlægge lægemidlets effekt til den ansøgte indikation. Henvisning til andre eksisterende markedsføringstilladelser er desuden ikke relevant, da der er tale om forskellige målpopulationer og/eller sikkerhedsprofiler.

Derudover bemærker CHMP, at patientpopulationen på trods af den begrænsede populationsstørrelse i de kliniske undersøgelser ikke kan anses for at være en "lille population" som defineret i EMA's retningslinjer om kliniske forsøg med små populationer (Guideline on Clinical Trials in Small Populations (CHMP/EWP/83561/2005)).

Hvad angår indikationen alkoholabstinenser, er effekten af natriumoxybat-granulat hos patienter med meget høj DRL-værdi heller ikke klarlagt. Gallimberti 1989-undersøgelsen var den eneste randomiserede undersøgelse med vurdering af natriumoxybat til behandling af alkoholabstinenser, der var placebokontrolleret, og som havde en lille population (n=11 ved oxybat og n=12 ved placebo); den vurderede de første 7 timers behandling med positive resultater i den behandlingsgruppe, der fik aktivt stof. De undersøgelser i ansøgningen, der omfatter aktive sammenligningspræparater (Gate 1, Nava 2007, Addolorato 1999 og Nimmerrichter 2002), havde adskillige metodemæssige mangler (ikkeblindet, lille stikprøvestørrelse, heterogenitet i undersøgelsespopulationen, ingen protokol eller ingen definerede primære endepunkter, vurdering af et stort antal udfald samt lang inklusionsperiode), som førte til konklusioner baseret på *post hoc*-analyser, der ikke giver tilstrækkelig evidens til klarlæggelse af lægemidlets effekt ved anvendelse af natriumoxybat-granulat til behandling af alkoholabstinenser.

Ansøgeren har foreslået gennemførelse af to prospektive effektundersøgelser efter udstedelse af markedsføringstilladelse til bekræftelse af natriumoxybats effekt ved behandling af alkoholabstinenser hos alkoholafhængige patienter og dets langsigtede gavn ved vedligeholdelse af alkoholafholdenhed. Selvom sådanne effektundersøgelser kan bekræfte eller yderligere beskrive effekten af et lægemiddel, så kan de ikke erstatte en påvisning af effekten i de ansøgte indikationer,

hvilket er en forudsætning for markedsføringstilladelse.

Hvad angår Alcover-granulats sikkerhed, er der en velkendt risiko for misbrug/fejlbrug/afledning/overdosering/afhængighed/CNS/respirationsdepression hos patienter med meget høj DRL-værdi. Risikoen for misbrug/fejlbrug er højere hos blandingsmisbrugere (kokain eller heroin) og/eller patienter med svære psykiske komorbiditeter. Ansøgeren har foreslået yderligere reduktion af disse risici ved at kontraindicere brug af Alcover-granulat specifikt hos patienter med svære psykiske forstyrrelser og patienter med tidligere eller samtidig afhængighed af opiater eller kokain.

For at mindske disse risici yderligere i klinisk praksis har ansøgeren foreslået supplerende risikominimeringsforanstaltninger som tillæg til advarslerne/vejledningen i produktinformationen, herunder dosisreduktion i forbindelse med behandlingens afslutning for at forebygge abstinenssymptomer, indlæggelse ved behandling af alkoholabstinenser, advarsler og vejledning i tilfælde af samtidigt alkoholforbrug samt implementering af begrænset ordinerings, kontrolleret distribution og pakninger, der kun indeholder 4 dages behandling. Da lægemidlets effekt ikke er klarlagt, kan relevansen af de risikominimeringsforanstaltninger ikke bekræftes.

Efter ansøgerens mundtlige redegørelse til CHMP blev det ud fra alle de fremlagte evidensdata konkluderet, at dataene ikke klarlægger Alcover-granulats effekt i de ansøgte indikationer. I betragtning af de beskedne responsrater i de kortsigtede *post hoc*-undergruppeanalyser er der risiko for, at patienter med meget høj DRL-værdi ikke vil udvise tilstrækkelig respons på Alcover, men stadig vil kunne blive afhængige af natriumoxybat på længere sigt. På baggrund af ovenstående og i betragtning af de identificerede risici var CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-balancen for Alcover-granulat i brev og relaterede navne ikke var gunstig.

Revurderingsprocedure

Efter at CHMP havde vedtaget en udtalelse på sit møde i juni 2017, anmodede ansøgeren, Debréas & Associés (D&A), om en revurdering af udtalelsen.

CHMP's gennemgang af ansøgerens begrundelse for revurdering

CHMP har omhyggeligt gennemgået ansøgerens detaljerede begrundelse for revurdering af ansøgningen om markedsføringstilladelse for Alcover-granulat til langsigtet vedligeholdelse af alkoholafholdenhed hos alkoholafhængige patienter, der ligger meget højt på Drinking Risk Level (DRL)-skalaen, og til behandling af akutte alkoholabstinenser, under iagttagelse af udfaldet af et samråd med en *ad hoc*-ekspertgruppe den 4. oktober 2017.

CHMP fastholder samlet set sin udtalelse og mener fortsat ikke, at resultaterne af de kliniske undersøgelser i ansøgningen er tilstrækkelige til at klarlægge effekten af Alcover-granulat (natriumoxybat) til vedligeholdelse af alkoholafholdenhed og behandling af alkoholabstinenser, da der er adskillige mangler ved undersøgelseernes udformning (ikkeblindet, lille stikprøvestørrelse, uhensigtsmæssigt valg af patientpopulation og fravær af tydeligt definerede, statistisk signifikante resultater, manglende *baseline*-registrering af DRL, lav dosis af sammenligningspræparat samt manglende vurdering af indvirkningen på krampeanfald og delirium (de mest bekymrende hændelser i forbindelse med alkoholabstinenser). Udvalget har også omhyggeligt overvejet ansøgerens forslag om gennemførelse af en effektundersøgelse efter udstedelse af markedsføringstilladelse. Gennemførelsen af en sådan effektundersøgelse efter

markedsføringstilladelse ville imidlertid ikke påvirke eller ændre udvalgets konklusion om, at lægemidlets effekt ikke er klarlagt. Da der ikke kan fastslås et positiv benefit/risk-forhold, kan udvalget ikke anbefale udstedelse af en markedsføringstilladelse, og den foreslåede effektundersøgelse efter markedsføringstilladelse er derfor ikke relevant. Det skal også understreges, at effektundersøgelser efter markedsføringstilladelse ikke må anvendes som legitimering af en forhåndsudstedelse af en markedsføringstilladelse eller udstedelse af en markedsføringstilladelse for lægemidler, hvis risk/benefit-forhold ikke vurderes til at være positiv, jf. Kommissionens delegerede forordning (EU) nr. 357/2014.

Hvad angår de identificerede og potentielle risici ved brug af Alcover-granulat, navnlig risikoen for afledning, misbrug, ny afhængighed og toksicitet ved samtidigt indtag af alkohol, vurderer udvalget, at gennemførligheden, proportionaliteten og nyttevirkningen af de foreslåede risikominimeringsforanstaltninger ikke kan anses for at være relevante, da der ikke foreligger bevis for lægemidlets effekt til de ansøgte indikationer. På baggrund af ovenstående besluttede udvalget at fastholde sin tidligere udtalelse om at, at benefit/risk-forholdet for dette lægemiddel er negativt for begge de ansøgte indikationer.

Eksperthøring

CHMP har drøftet nogle af punkterne i den detaljerede begrundelse fra Debréas & Associés (D&A) med en *ad hoc*-ekspertgruppe.

Der var enighed blandt eksperterne om, at vedligeholdelsesbehandling af alkoholafholdenhed udgør et ikke-dækket medicinsk behov, og at der er behov for flere farmakologiske behandlingsmuligheder i denne indikation. Eksperterne bemærkede, at kun en lille del af disse patienter faktisk får en medicinsk behandling, og at det typisk kun er en begrænset andel af dem, som reagerer på disse behandlinger. Eksperterne fandt, at natriumoxybat muligvis kan udgøre et værdifuldt tillæg til de aktuelle behandlingsmidler til vedligeholdelse af alkoholafholdenhed, hvis dette understøttes af tilstrækkelige data. Hvad angår behandling af akutte abstinenssymptomer, var eksperterne enige om, at der er veletablerede, evidensbaserede farmakologiske behandlinger på markedet, nemlig benzodiazepiner, som anvendes i hele Den Europæiske Union. De anerkendte dog, at det ud fra et klinisk synspunkt kunne være nyttigt at have et produkt, der kunne anvendes i begge indikationer (akutte abstinenssymptomer og vedligeholdelse af afholdenhed). Af praktiske grunde kunne det være særligt fordelagtigt at have et lægemiddel, der har en gavnlig effekt på trangen, og derved gøre det muligt at konvertere indlagte patienter til ambulante patienter. I tilknytning til denne kommentar blev det bemærket, at afhængighed af natriumoxybat kunne spille en rolle for patienter i behandling med benzodiazepiner.

Eksperterne var enige om, at selvom de aktuelt tilgængelige data understøtter en plausibel virkning, hvilket er opløftende, så er styrken af evidens for virkning utilstrækkelig. Der blev i den hårdest ramte population fundet et stærkt signal på virkning, hvilket er lovende, idet disse patienter er mindre tilbøjelige til at reagere på placebo og har begrænsede behandlingsmuligheder. Eksperterne var af den opfattelse, at virksomheden havde fremsat en interessant hypotese, der kræver bekræftelse i en prospektiv, hensigtsmæssigt designet undersøgelse i målpopulationen. Eksperterne henledte ydermere opmærksomheden på muligheden for at bruge dette lægemiddel som substitutionsbehandling eller til reduktion af trang og forlængelse af afholdenhed. Det blev imidlertid understreget, at de farmakokinetiske egenskaber kan gøre lægemidlet uegnet til substitutionsbehandling, da halveringstiden er kort, og da det ud fra et klinisk perspektiv ikke altid er muligt at opnå fuldstændig afholdenhed. En af eksperterne med omfattende erfaring med brug af den markedsførte Alcover-væske var af den opfattelse, at

natriumoxybats virkning var klinisk påvist, og foreslog gennemførelse af en undersøgelse efter godkendelse.

Ekspertene anerkendte de metodemæssige udfordringer ved at gennemføre en randomiseret klinisk undersøgelse på dette område, men anbefalede alligevel, at der gennemføres en prospektiv, placebokontrolleret og realiserbar undersøgelse på flere forsøgscentre for at bekræfte resultaterne i den relevante målpopulation. Den målpopulation, der forventes at have størst gavn, bør præciseres på basis af de tilgængelige data og efter høring af eksperter. Undersøgelsens varighed bør gøre det muligt at vurdere virkningen endegyldigt og bør omfatte mindst 3 måneders behandling og en prædefineret opfølgningsperiode. Hvad angår målingen af resultater, fandt eksperterne, at der bør indsamles data både for fortsat afholdenhed og for skadesbegrænsning. De anerkendte imidlertid, at det kan være vanskeligt at evaluere og opnå tilfredsstillende resultater for begge endepunkter inden for det samme forsøgsdesign. Et design, der fokuserer på ét af disse endepunkter med udelukkende supplerende data for det andet, kunne være acceptabelt. Trang og kognitive aspekter kan også overvejes som sekundære effektmål. Evaluering af patienternes kompliance ansås for at være vigtigt. Ekspertene var enige om, at samtidige psykiatriske sygdomme hos stabiliserede patienter ikke bør være et eksklusionskriterium i betragtning af det store medicinske behov i denne patientgruppe.

Ekspertene vurderede, at de risikominimerende foranstaltninger, som ansøgeren havde foreslået, generelt set var fornuftige, selvom nogle af dem måske var mindre realistiske, især begrænsningen af pakningsindholdet til 4 dages behandling, som kan være vanskeligt at håndtere i den kliniske praksis, og kontraindikationerne for svære psykiske forstyrrelser og blandingmisbrug, som ikke anses for at være hensigtsmæssigt i betragtning af målpopulationen. Selvom eksperterne samlet set fandt, at omstændighederne omkring indtagelse af medicinen er velkontrollerede, og at der indtil videre ikke er indberettet nogen større sikkerhedsmæssige betænkeligheder, blev der alligevel udtrykt bekymring vedrørende brugen af produktet hos patienter i højrisikogrupper, f.eks. patienter med nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion og/eller elektrolytforstyrrelser. En yderligere undersøgelse er også nødvendig for at vurdere risikoen for misbrug i den delpopulation, der har samtidige psykiske sygdomme. Ekspertene var også positive over for yderligere overvågning af risikoen for anfald, især anfald uden kramper. Det blev også bemærket, at det kunne forventes, at langtidsbrug af natriumoxybat kan have en indvirkning på den kognitive funktion. Det er derfor tilrådeligt at overvåge natriumoxybats kognitive bivirkninger, især hos patienter med eksisterende kognitive forstyrrelser.

CHMP's konklusioner

I forlængelse af den første vurdering og revurderingen fastholder CHMP afslutningsvis sin første udtalelse og mener fortsat, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet er ugunstig i de to ansøgte indikationer.

Begrundelse for CHMP's udtalelse efter revurderingsproceduren

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget har gennemgået indbringelsesproceduren indledt af Østrig i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF, hvor Danmark, Spanien, Finland, Frankrig, Irland, Nederlandene, Portugal, Sverige og Det Forenede Kongerige havde gjort indsigelse mod ansøgningen om markedsføringstilladelse for Alcover-granulat (og relaterede navne) i brev 750 mg, 1 250 mg og 1 750 mg, som vurderedes at udgøre en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden.
- Udvalget har gennemgået alle de data, som ansøgeren har fremlagt skriftligt og i sin mundtlige redegørelse vedrørende sikkerhed og effekt af Alcover-granulat (og relaterede navne) i brev 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg i de ansøgte indikationer, dvs. til vedligeholdelse af alkoholafholdenhed og behandling af alkoholabstinenser. Udvalget har også gennemgået ansøgerens begrundelse for revurdering og en *ad hoc*-ekspertgruppes synspunkter.
- Udvalget mente, at de data, der blev indsendt til understøttelse af effekten af Alcover-granulat i brev i de ansøgte indikationer, lider af væsentlige metodemæssige mangler med hensyn til de pågældende undersøgelser udformning (f.eks. utilstrækkelig stikprøvestørrelse, uhensigtsmæssigt valg af patientpopulation, *post hoc*-analyser). Disse data vurderes derfor som værende utilstrækkelige til at klarlægge effekten af Alcover-granulat i brev i de ansøgte indikationer.
- Hvad angår de identificerede risici ved brug af Alcover-granulat i brev, gennemgik udvalget under hensyn til de ansøgte indikationer de foreslåede risikominimeringsforanstaltninger, primært med henblik på at mindske den potentielle risiko for misbrug, ny afhængighed og abstinenser.

Udvalget konkluderede, at benefit/risk-forholdet for dette lægemiddel ikke er gunstigt i de ansøgte indikationer, da effekten af Alcover-granulat i brev ikke er påvist.

Udvalget anbefaler derfor afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse for Alcover-granulat (og relaterede navne) i brev 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg.