

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Το Alcover υπό μορφή κοκκίων σε φακελίσκο περιέχει τη δραστική ουσία οξυβικό νάτριο, η οποία είναι το άλας νατρίου του γ-υδροξυβουτυρικού οξέος (GHB), ενός παραγώγου του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA). Το οξυβικό νάτριο είναι μερικός αγωνιστής των υποδοχέων GABA_A και GABA_B, και συνδέεται επίσης με υψηλή συγγένεια με τους ειδικούς υποδοχείς του GHB. Όπως και το GABA, ασκεί συνολικά ανασταλτική δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ).

Ο αιτών Debrégeas & Associés (D&A) υπέβαλε αίτηση για χορήγηση αδείας κυκλοφορίας για το Alcover 750 mg, 1250 mg και 1750 μέσω της αποκεντρωμένης διαδικασίας, με νομική βάση το άρθρο 8 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, ως πλήρη μικτή αίτηση για τη μακροπρόθεσμη διατήρηση της αποχής από το οινόπνευμα και τη θεραπεία του συνδρόμου στέρησης του οινόπνευματος σε ενήλικες ασθενείς που έχουν εξάρτηση από το οινόπνευμα.

Η αίτηση υπεβλήθη στο κράτος μέλος αναφοράς (ΚΜΑ): Αυστρία και στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη (ΕΚΜ): Δανία, Ισπανία, Φινλανδία, Γαλλία, Γερμανία, Ιρλανδία, Κάτω Χώρες, Πολωνία, Πορτογαλία, Σουηδία και Ηνωμένο Βασίλειο. Η αίτηση στη Γερμανία αποσύρθηκε κατά τη διάρκεια της αποκεντρωμένης διαδικασίας.

Η Αυστρία, ως κράτος μέλος αναφοράς (ΚΜΑ), έκρινε ότι βάσει των μελετών που υποβλήθηκαν στο πλαίσιο της αίτησης είναι αδύνατο να τεκμηριωθεί η έλλειψη αποτελεσματικότητας, όπως ισχυρίζονται ορισμένα κράτη μέλη. Επιπλέον, η ασφάλεια θεωρήθηκε αποδεκτή λαμβανομένων υπόψη των προτεινόμενων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Ωστόσο, τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη (ΕΚΜ) που ήγειραν ενστάσεις εξέφρασαν την άποψη ότι, παρόλο που υπήρχαν τάσεις για την επίτευξη θετικών αποτελεσμάτων σε ορισμένες από τις μελέτες που υποβλήθηκαν και κάποιο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, ορισμένες μελέτες απέτυχαν. Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα υποβληθέντα στοιχεία βασίζονταν κυρίως σε *post hoc* αναλύσεις και ότι υπήρχε σημαντική ετερογένεια στις ομάδες των μελετών, τα συνολικά στοιχεία αποτελεσματικότητας δεν θεωρήθηκαν αρκετά αξιόπιστα. Σχετικά με την ασφάλεια, εκφράστηκαν ανησυχίες όσον αφορά τον πιθανό κίνδυνο κακής χρήσης/κατάχρησης/εξάρτησης και άλλων ζητημάτων ασφάλειας που είχαν εντοπιστεί, τα οποία θεωρήθηκαν εξαιρετικά σημαντικά και δύσκολο να μετριαστούν από τα προτεινόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Δεδομένου ότι οι ενστάσεις που εγέρθηκαν σχετικά με την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και τη συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αφορούσαν πιθανό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία και δεν κατέστη δυνατή η επίτευξη συμφωνίας κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της CMDh, η διαδικασία παραπέμφθηκε στην CHMP δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ από το ΚΜΑ, Αυστρία.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης από την CHMP

Τα αποτελέσματα των μελετών αποτελεσματικότητας που υποβλήθηκαν είναι αδύνατο να θεωρηθεί ότι παρέχουν αρκετά αξιόπιστα στοιχεία για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας του Alcover (οξυβικό νάτριο) υπό μορφή κοκκίων όσον αφορά τη διατήρηση της αποχής από το οινόπνευμα και τη θεραπεία του συνδρόμου στέρησης του οινόπνευματος. Υπήρχαν αρκετά μειονεκτήματα στον σχεδιασμό των εν λόγω μελετών, όπως το μικρό μέγεθος δείγματος, η επιλογή ομάδων ασθενών και η απουσία σαφώς καθορισμένων και σημαντικών από στατιστική άποψη αποτελεσμάτων. Παρόλο που ορισμένες από τις μελέτες κατέδειξαν τάσεις θετικών αποτελεσμάτων, υπήρχαν και μελέτες που είναι προφανές ότι απέτυχαν.

Όσον αφορά την ένδειξη για τη διατήρηση της αποχής από το οινόπνευμα, καμία από αυτές τις μελέτες δεν μπορεί να θεωρηθεί ως συμμορφούμενη με τις επιστημονικές απαιτήσεις μιας κλινικής μελέτης ασφάλειας/αποτελεσματικότητας που θα παρείχε σαφή στοιχεία αποτελεσματικότητας στη

στοχευόμενη ομάδα ασθενών με πολύ υψηλό επίπεδο κινδύνου κατανάλωσης (DRL). Προκειμένου να καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα των κοκκίων οξυβικού νατρίου στους ασθενείς με πολύ υψηλό DRL –τον στοχευόμενο πληθυσμό που προσδιορίστηκε *post hoc*– ο αιτών διεξήγαγε αρκετές *post hoc* αναλύσεις υποομάδων και μετααναλύσεις των δεδομένων που συγκεντρώθηκαν από κλινικές δοκιμές για τη μεσοπρόθεσμη και τη μακροπρόθεσμη διατήρηση της αποχής. Ωστόσο, αυτά τα δεδομένα θεωρήθηκαν πολύ ελλιπή, αντικρουόμενα ή αρκετά αναξιόπιστα για να τεκμηριώσουν τη διατήρηση της αποχής από οινόπνευμα σε αυτήν την ομάδα ασθενών με πολύ υψηλό DRL. Δεδομένου ότι καμία από τις αναλύσεις υποομάδων δεν είχε προκαθοριστεί, χαρακτηρίζονται όλες από εγγενή αδυναμία λόγω της *post hoc* φύσης τους. Με βάση τα αποτελέσματα από τις μελέτες SMO032/10/03, Gallimberti 1992, GATE 2 και Di Bello 1995 σε ό,τι αφορά το ποσοστό αποχής, εκτός από τους διαφορετικούς σχεδιασμούς μελετών, τις *post hoc* επιλεγμένες ομάδες ασθενών, τη διαφορετική διάρκεια της μελέτης, είναι αδύνατο να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με το εάν μετρήθηκε η συνεχής αποχή και εάν οι ανταποκριθέντες (που ορίστηκαν *a posteriori* ως τα άτομα που ολοκλήρωσαν τη μελέτη με DRL<υψηλό ή τα άτομα που δεν υποτροπίασαν) είναι όντως η στοχευόμενη ομάδα ατόμων όσον αφορά την πλήρη αποχή. Επιπλέον, ο αριθμός ασθενών που περιλήφθηκαν ήταν αρκετά μικρός, και μόνο στη μελέτη Gallimberti φάνηκαν θετικά αποτελέσματα, ενώ τα αποτελέσματα του ποσοστού αποχής στους ασθενείς με πολύ υψηλό DRL από τις μελέτες SMO032/10/03 και Di Bello 1995 κρίνονται ασαφή.

Η μεταανάλυση που περιλάμβανε τις μελέτες GATE 2, SMO032/10/03, Gallimberti 1992 και Di Bello 1995 χαρακτηρίζεται από πολλά σφάλματα μεθοδολογίας και εγείρει ανησυχίες σχετικά με την ποιότητα, καθώς η GATE 2 δεν αξιολόγησε την ομάδα ενδιαφέροντος, η SMO032/10/03 περιέλαβε μόνο ένα υποσύνολο ασθενών με υψηλό/πολύ υψηλό DRL και δεν εκπλήρωσε το κύριο τελικό σημείο της, η Gallimberti δεν ανέφερε κύριο τελικό σημείο ή χρόνο παρακολούθησης και η Di Bello είχε πολύ μικρό αριθμό δείγματος (σύνολο n=17) και δεν προσδιόρισε το κύριο τελικό σημείο.

Ο αιτών διεξήγαγε ανάλυση υποσυνόλων (μεταανάλυση επτά τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών και μελετών παρατήρησης), η οποία δεν ήταν αρκετά αξιόπιστη προκειμένου να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος στην αξιούμενη ένδειξη. Επιπλέον, η αναφορά σε άλλες υπάρχουσες άδειες κυκλοφορίας δεν είναι συναφής λόγω διαφορετικών στοχευόμενων πληθυσμών ή/και εικόνας ασφάλειας.

Επιπλέον, επισημάνθηκε από την CHMP ότι, παρά το περιορισμένο μέγεθος δείγματος στις κλινικές δοκιμές, η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών δεν μπορεί να θεωρηθεί «μικρή ομάδα» όπως ορίζεται στο έγγραφο του EMA, *Guideline on Clinical Trials in Small Populations* (CHMP/EWP/83561/2005).

Όσον αφορά την ένδειξη περί συνδρόμου στέρησης του οινόπνευματος, η αποτελεσματικότητα των κοκκίων οξυβικού νατρίου σε ασθενείς με πολύ υψηλό DRL επίσης δεν έχει τεκμηριωθεί. Η δοκιμή Gallimberti 1989 ήταν η μόνη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη αξιολόγησης του οξυβικού νατρίου στη θεραπεία του συνδρόμου στέρησης του οινόπνευματος, η οποία είχε μικρό δείγμα (n=11 για το οξυβικό νάτριο έναντι n= 12 για το εικονικό φάρμακο) και αξιολόγησε τις πρώτες 7 ώρες θεραπείας, καταδεικνύοντας ευνοϊκά αποτελέσματα για το σκέλος δραστικού φαρμάκου. Οι δοκιμές όπου χρησιμοποιήθηκαν δραστικά φάρμακα σύγκρισης (Gate 1, Nava 2007, Addolorato 1999 και Nimmerrichter 2002) είχαν αρκετά σφάλματα μεθοδολογίας, όπως ανοικτή επισήμανση, μικρό μέγεθος δείγματος, ετερογένεια στην ομάδα μελέτης, έλλειψη πρωτοκόλλου ή καθορισμένων κύριων τελικών σημείων, αξιολόγηση μεγάλου αριθμού αποτελεσμάτων και μακρά περίοδο εγγραφής, τα οποία οδήγησαν σε συμπεράσματα βάσει *post hoc* ανάλυσης, που δεν παρείχαν επαρκή στοιχεία για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της χρήσης κοκκίων οξυβικού νατρίου όσον αφορά τη θεραπεία του συνδρόμου στέρησης του οινόπνευματος.

Ο αιτών πρότεινε δύο προοπτικές μετεγκριτικές μελέτες αποτελεσματικότητας για την επιβεβαίωση τόσο της αποτελεσματικότητας του οξυβικού νατρίου στη θεραπεία του συνδρόμου στέρησης του οινοπνεύματος σε ασθενείς με εξάρτηση από το οινόπνευμα όσο και των μακροπρόθεσμων οφελών του για τη διατήρηση της αποχής από το οινόπνευμα. Ενώ οι εν λόγω μελέτες θα μπορούσαν να επιβεβαιώσουν ή να χαρακτηρίσουν περαιτέρω την αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος, δεν μπορούν να αντικαταστήσουν την απόδειξη της αποτελεσματικότητας στις αξιούμενες ενδείξεις, η οποία αποτελεί απαίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

Σχετικά με την ασφάλεια του Alcover υπό μορφή κοκκίων, ο κίνδυνος κατάχρησης/κακής χρήσης/εκτροπής/υπερδοσολογίας/εξάρτησης/αναστολής ΚΝΣ/αναπνευστικής καταστολής σε ασθενείς με πολύ υψηλό DRL είναι σαφώς αναγνωρισμένος. Ο κίνδυνος κατάχρησης/κακής χρήσης είναι υψηλότερος σε χρήστες υπό συνθήκες πολυφαρμακίας (κοκαΐνη ή ηρωίνη) ή/και ασθενείς με σοβαρές ψυχιατρικές συννοσηρότητες. Ο αιτών πρότεινε να μειωθούν περαιτέρω οι κίνδυνοι με τη συμπερίληψη αντενδείξεων για τη χρήση του Alcover από μορφή κοκκίων ειδικά σε ασθενείς με σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές και ασθενείς με παλαιότερο ή τρέχοντα παράλληλο εθισμό σε οπιοειδή ή κοκαΐνη.

Για τον περαιτέρω μετριασμό αυτών των κινδύνων στην κλινική πρακτική, ο αιτών πρότεινε πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, πέραν των προειδοποιήσεων/οδηγιών στις πληροφορίες προϊόντος: μείωση της δόσης κατά το τέλος της θεραπείας για την πρόληψη του κινδύνου απόσυρσης, ενδονοσοκομειακό περιβάλλον για τη θεραπεία του συνδρόμου στέρησης του οινοπνεύματος, προειδοποιήσεις και οδηγίες σε περίπτωση ταυτόχρονης κατανάλωσης οινοπνεύματος και εφαρμογή περιορισμένης συνταγογράφησης, συστήματος ελεγχόμενης διανομής και συσκευασίας περιέχουσας θεραπεία για 4 μόνο ημέρες. Καθώς η αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει τεκμηριωθεί, η χρησιμότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί.

Λαμβανομένων υπόψη όλων των διαθέσιμων στοιχείων που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα και κατά την προφορική επεξήγηση ενώπιον της CHMP, διατυπώθηκε το συμπέρασμα ότι τα δεδομένα δεν τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα του Alcover υπό μορφή κοκκίων στις αξιούμενες ενδείξεις. Δεδομένων των μέτρων ποσοστών ανταπόκρισης στις *post hoc* αναλύσεις υποομάδων σε βραχυπρόθεσμο επίπεδο, υπάρχει πιθανός κίνδυνος οι ασθενείς με πολύ υψηλό DRL να μην ανταποκριθούν επαρκώς στο Alcover, ενώ εξακολουθούν να διατρέχουν κίνδυνο εξάρτησης από το οξυβικό νάτριο μακροπρόθεσμα. Εν όψει των ανωτέρω και των κινδύνων που εντοπίστηκαν σχετικά με το προϊόν, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Alcover υπό μορφή κοκκίων σε φακελίσκους και των λοιπών εμπορικών ονομασιών δεν είναι θετική.

Διαδικασία επανεξέτασης

Έπειτα από την έγκριση της γνώμης της CHMP κατά τη συνεδρίαση της CHMP τον Ιούνιο του 2017, ο αιτών Debrégeas & Associés (D&A) αιτήθηκε επανεξέταση της γνώμης.

Συζήτηση στους κόλπους της CHMP σχετικά με τους λόγους επανεξέτασης

Η CHMP αξιολόγησε ενδελεχώς τους λεπτομερείς λόγους επανεξέτασης που υπέβαλε ο αιτών για τη χρήση του Alcover υπό μορφή κοκκίων στη μακροπρόθεσμη συντήρηση της αποχής από το οινόπνευμα σε ασθενείς με εξάρτηση από το οινόπνευμα και πολύ υψηλό επίπεδο κινδύνου κατανάλωσης (VH-DRL) και στη θεραπεία του οξέος συνδρόμου στέρησης του οινοπνεύματος ενώ έλαβε υπόψη την έκβαση της διαβούλευσης με μια *ad hoc* ομάδα εμπειρογνομόνων στις 4 Οκτωβρίου 2017.

Γενικά, η CHMP ενέμεινε στην αρχική γνώμη της ότι τα αποτελέσματα των υποβληθεισών κλινικών μελετών δεν τεκμηριώνουν επαρκώς την αποτελεσματικότητα του Alcover (οξυβικό νάτριο) υπό μορφή κοκκίων όσον αφορά τη διατήρηση της αποχής από το οινόπνευμα και τη θεραπεία του συνδρόμου στέρησης του οινόπνευματος, καθώς υπάρχουν αρκετά μειονεκτήματα στον σχεδιασμό αυτών των κλινικών μελετών, όπως η ανοικτή χορήγηση, το μικρό μέγεθος δείγματος, η επιλογή ομάδων ασθενών και η απουσία σαφώς καθορισμένων, σημαντικών αποτελεσμάτων από στατιστική άποψη, η μη καταγραφή του DRL κατά την έναρξη, η χαμηλή δόση του φαρμάκου σύγκρισης και η απουσία αξιολόγησης των επιδράσεων στις επιληπτικές κρίσεις ή το παραλήρημα ως τα πιο ανησυχητικά συμβάντα στη στέρηση οινόπνευματος. Η Επιτροπή εξέτασε επίσης προσεκτικά την πρόταση του αιτούντα για διεξαγωγή μιας μετεγκριτικής μελέτης αποτελεσματικότητας. Ωστόσο, η διεξαγωγή της προτεινόμενης μετεγκριτικής μελέτης δεν θα επηρέαζε ή δεν θα άλλαζε το συμπέρασμα της Επιτροπής σύμφωνα με το οποίο η αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος δεν είναι τεκμηριωμένη. Δεδομένης της μη τεκμηρίωσης θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου, η Επιτροπή δεν είναι σε θέση να εισηγηθεί τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας και η προταθείσα μετεγκριτική μελέτη δεν είναι σχετική. Επισημαίνεται επίσης ότι οι μετεγκριτικές μελέτες αποτελεσματικότητας, όπως ορίζει ο κατ' εξουσιοδότηση κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 357/2014 της Επιτροπής, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως δικαιολογία για την πρόωγη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας ή για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν θεωρείται θετική.

Όσον αφορά τους εντοπισθέντες και πιθανούς κινδύνους που σχετίζονται με τη χρήση του Alcover υπό μορφή κοκκίων, και ιδιαίτερα τους κινδύνους εκτροπής, κατάχρησης, αλλαγής εθισμού και τοξικότητας σε περίπτωση συγχορήγησης με οινόπνευμα, η Επιτροπή έκρινε ότι η εφικτότητα, η αναλογικότητα και η αποτελεσματικότητα των προτεινόμενων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου δεν μπορούν να θεωρηθούν προφανείς όταν δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα στις αξιούμενες ενδείξεις. Βάσει των ανωτέρω, η Επιτροπή κατέληξε στη διατήρηση της προηγούμενης γνώμης της ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος είναι αρνητική για αμφότερες τις προτεινόμενες ενδείξεις.

Διαβούλευση με εμπειρογνώμονες

Η CHMP διαβουλευτήκε με εμπειρογνώμονες στο πλαίσιο ad hoc συνεδρίασης για την εξέταση ορισμένων ζητημάτων που περιλαμβάνονταν στους αναλυτικούς λόγους που προέβαλε η Debrégeas & Associés (D&A).

Οι εμπειρογνώμονες δέχτηκαν ομόφωνα ότι υπάρχει μεγάλη ιατρική ανάγκη για θεραπείες διατήρησης της αποχής από το οινόπνευμα, η οποία δεν έχει ακόμη καλυφθεί, και ότι απαιτούνται περισσότερες εναλλακτικές φαρμακολογικές θεραπείες σε αυτόν τον τομέα. Οι εμπειρογνώμονες επισήμαναν ότι μόνο μια μειοψηφία των συγκεκριμένων ασθενών πράγματι λαμβάνει φαρμακοθεραπεία και ότι συνήθως μόνο ένα μικρό ποσοστό αυτών αποκρίνεται στις εν λόγω θεραπείες. Οι εμπειρογνώμονες θεωρούν ότι το οξυβικό νάτριο θα μπορούσε ενδεχομένως να αποτελέσει μια πολύτιμη προσθήκη στα θεραπευτικά μέσα που διατίθενται για τη διατήρηση της αποχής από το οινόπνευμα, εφόσον η χορήγησή του τεκμηριωθεί με επαρκή δεδομένα. Όσον αφορά τη θεραπεία του οξέος συνδρόμου στέρησης, οι εμπειρογνώμονες συμπεριφέρονται την άποψη ότι υπάρχουν σήμερα εδραιωμένες και τεκμηριωμένες φαρμακολογικές θεραπείες, συγκεκριμένα οι βενζοδιαζεπίνες, οι οποίες χρησιμοποιούνται σε όλη την Ευρωπαϊκή Ένωση. Αναγνωρίστηκε ωστόσο ότι, από κλινικής άποψης, θα ήταν χρήσιμο να διατεθεί στην αγορά ένα προϊόν το οποίο θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για αμφότερες τις ενδείξεις (οξύ σύνδρομο στέρησης και διατήρηση της αποχής). Ειδικότερα, για πρακτικούς λόγους, θα ήταν πλεονέκτημα να διατεθεί στην αγορά ένα φάρμακο με ευεργετικά αποτελέσματα στη διαδικασία της στέρησης, το οποίο θα δίνει έτσι τη

δυνατότητα στους νοσηλευόμενους ασθενείς να εξετάζονται σε εξωτερικά ιατρεία. Η ίδια παρατήρηση διατυπώθηκε όσον αφορά τον ρόλο που θα μπορούσε να επιτελέσει το οξυβικό νάτριο για τη θεραπεία των ασθενών με εξάρτηση από τις βενζοδιαζεπίνες.

Οι εμπειρογνώμονες συμφώνησαν ότι ενώ τα δεδομένα που είναι επί του παρόντος διαθέσιμα είναι ενθαρρυντικά και καταδεικνύουν πιθανή επίδραση, τα αποδεικτικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα είναι ανεπαρκή. Στους ασθενείς με τις σοβαρότερες μορφές πάθησης, διαπιστώθηκε ισχυρότερη ένδειξη αποτελεσματικότητας, γεγονός ενθαρρυντικό, δεδομένου ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς είναι λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν στο εικονικό φάρμακο και έχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές. Οι εμπειρογνώμονες θεωρούν ότι η υπόθεση που διατύπωσε η εταιρεία είναι ενδιαφέρουσα και πρέπει να επιβεβαιωθεί με μια προοπτική, καλά σχεδιασμένη μελέτη στον πληθυσμό-στόχο. Οι εμπειρογνώμονες πρόσθεσαν ότι το εν λόγω φάρμακο θα μπορούσε επίσης να χορηγηθεί στο πλαίσιο θεραπείας υποκατάστασης ή για να μειώσει τη σφοδρή επιθυμία και να παρατείνει την περίοδο αποχής. Υπογραμμίστηκε, ωστόσο, ότι οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του προϊόντος μπορεί να είναι ακατάλληλες για υποκατάσταση λόγω του σύντομου χρόνου ημιζωής και ότι, από κλινικής άποψης, η πλήρης αποχή μπορεί να μην είναι πάντα εφικτή. Ένας από τους εμπειρογνώμονες με εκτενή εμπειρία στη χορήγηση του Alcover που διατίθεται στην αγορά σε μορφή υγρού θεώρησε κλινικά αποδεδομένη την αποτελεσματικότητα του οξυβικού νατρίου και πρότεινε τη διεξαγωγή μετεγκριτικής μελέτης.

Οι εμπειρογνώμονες, αν και αναγνώρισαν τις μεθοδολογικές δυσκολίες για τη διεξαγωγή τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής σε αυτόν τον τομέα, πρότειναν να πραγματοποιηθεί μια προοπτική, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σκοπιμότητας προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα στον υποπληθυσμό στόχο. Ο πληθυσμός-στόχος που αναμένεται να αντλήσει το μεγαλύτερο όφελος πρέπει να επαναπροσδιοριστεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα και τις συμβουλές των εμπειρογνομώνων. Η διάρκεια της έρευνας πρέπει να είναι τέτοια που να επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και να περιλαμβάνει τουλάχιστον 3 μήνες θεραπείας και μια προκαθορισμένη περίοδο παρακολούθησης. Όσον αφορά τις μετρήσεις των αποτελεσμάτων, οι εμπειρογνώμονες έκριναν ότι πρέπει να συλλεχθούν δεδομένα τόσο για τη διατήρηση της αποχής όσο και για τη μείωση των κινδύνων. Ωστόσο, οι εμπειρογνώμονες αναγνώρισαν ότι είναι ενδεχομένως δύσκολο να αξιολογηθούν και να εξαχθούν επιτυχή αποτελέσματα για αμφότερα τα καταληκτικά σημεία στο πλαίσιο της ίδιας μελέτης. Ένα σχέδιο μελέτης που να εστιάζει σε ένα από τα καταληκτικά σημεία με συμπληρωματικά μόνο δεδομένα για το άλλο θα μπορούσε να είναι αποδεκτό. Η σφοδρή επιθυμία και οι γνωστικές πτυχές μπορούν επίσης να θεωρηθούν δευτερεύοντες δείκτες μέτρησης. Η αξιολόγηση της συμμόρφωσης των ασθενών θεωρήθηκε σημαντική. Οι εμπειρογνώμονες συμφώνησαν ότι η ψυχιατρική συννοσηρότητα σε σταθεροποιημένους ασθενείς δεν πρέπει να αποτελέσει κριτήριο αποκλεισμού, δεδομένης της μεγάλης ιατρικής ανάγκης αυτής της ομάδας ασθενών.

Οι εμπειρογνώμονες υποστήριξαν εν γένει τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που προτάθηκαν από τον αιτούντα, παρόλο που ορισμένα από αυτά μπορεί να είναι λιγότερο ρεαλιστικά, ιδίως τα μέτρα για τον περιορισμό του περιεχομένου της συσκευασίας ώστε να επαρκεί για 4 ημέρες θεραπείας, τα οποία δύσκολα μπορούν να εφαρμοστούν στην κλινική πρακτική, καθώς και οι αντενδείξεις για τις σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές και την πολυτοξικομανία, οι οποίες δεν κρίνονται κατάλληλες για τον πληθυσμό-στόχο. Γενικά, παρόλο που οι εμπειρογνώμονες θεώρησαν ότι οι συνθήκες λήψης του φαρμάκου ελέγχονται επαρκώς και δεν έχουν αναφερθεί έως τώρα σημαντικά προβλήματα ασφάλειας, διατυπώθηκαν ανησυχίες σχετικά με τη χρήση του προϊόντος σε ασθενείς που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία ή/και διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών. Επιπλέον, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να εκτιμηθεί ο κίνδυνος κατάχρησης από τον υποπληθυσμό στόχο με ψυχιατρική συννοσηρότητα. Οι εμπειρογνώμονες ζήτησαν επίσης την παρακολούθηση του κινδύνου εμφάνισης

επιληπτικών κρίσεων και ιδίως κρίσεων χωρίς σπασμούς. Τέλος, θα μπορούσε να αναμένεται ότι η μακροπρόθεσμη χρήση οξυβικού νατρίου μπορεί να επιδράσει στις γνωστικές λειτουργίες. Ως εκ τούτου, συνιστάται η παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών του οξυβικού νατρίου στις γνωστικές λειτουργίες, ιδιαίτερα για τους ασθενείς με προϋπάρχουσες γνωστικές διαταραχές.

Συμπεράσματα της CHMP

Συμπερασματικά, σε συνέχεια της αρχικής αξιολόγησης και της διαδικασίας επανεξέτασης, η CHMP διατηρεί την αρχική γνώμη της ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν είναι θετική σε καμία από τις προτεινόμενες ενδείξεις.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από τη CHMP μετά τη διαδικασία επανεξέτασης

Εκτιμώντας ότι:

- Η Επιτροπή εξέτασε την κοινοποίηση της παραπομπής που κίνησε η Αυστρία δυνάμει του άρθρου 29, παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, βάσει της οποίας η Δανία, η Ισπανία, η Φινλανδία, η Γαλλία, η Ιρλανδία, οι Κάτω Χώρες, η Πορτογαλία, η Σουηδία και το Ηνωμένο Βασίλειο ήγειραν ενστάσεις σχετικά με την αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Alcover και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες, 750 mg, 1250 mg, 1750 mg υπό μορφή κοκκίων σε φακελίσκους, τα οποία θεωρήθηκε ότι εγκυμονούν πιθανό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.
- Η Επιτροπή επανεξέτασε το σύνολο των δεδομένων που παρασχέθηκαν εγγράφως από τον αιτούντα και τις προφορικές επεξηγήσεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Alcover και των λοιπών εμπορικών ονομασιών, 750 mg, 1250 mg, 1750 mg υπό μορφή κοκκίων σε φακελίσκους στις προτεινόμενες ενδείξεις για τη διατήρηση της αποχής από το οινόπνευμα και τη θεραπεία του συνδρόμου στέρησης του οινοπνεύματος. Η Επιτροπή έλαβε επίσης υπόψη τους λόγους που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα στο πλαίσιο της διαδικασίας επανεξέτασης και τις απόψεις μιας *ad hoc* ομάδας εμπειρογνομόνων.
- Η Επιτροπή διατύπωσε την άποψη ότι τα δεδομένα που υποβλήθηκαν προκειμένου να υποστηριχθεί η αποτελεσματικότητα του Alcover υπό μορφή κοκκίων σε φακελίσκους στις αξιούμενες ενδείξεις χαρακτηρίζονται από σημαντικούς μεθοδολογικούς περιορισμούς οι οποίοι σχετίζονται με τον σχεδιασμό των μελετών (όπως ανεπαρκές μέγεθος δείγματος, επιλογή του πληθυσμού ασθενών, *post hoc* αναλύσεις). Ως εκ τούτου, αυτά τα δεδομένα κρίθηκαν ανεπαρκή για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας του Alcover υπό μορφή κοκκίων σε φακελίσκους στις προτεινόμενες ενδείξεις.
- Όσον αφορά τους εντοπισθέντες και πιθανούς κινδύνους που σχετίζονται με τη χρήση του Alcover υπό μορφή κοκκίων σε φακελίσκους, η Επιτροπή έλαβε υπόψη τα προτεινόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, κυρίως για τον μετριασμό του πιθανού κινδύνου κατάχρησης, αλλαγής εθισμού/εξάρτησης και απόσυρσης ενόψει των προτεινόμενων ενδείξεων.

Η Επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, εφόσον δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα του Alcover υπό μορφή κοκκίων σε φακελίσκους, η σχέση οφέλους-κινδύνου αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν είναι θετική στις προτεινόμενες ενδείξεις.

Συνεπώς, η Επιτροπή εισηγείται την άρνηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το Alcover και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες, 750 mg, 1250 mg, 1750 mg υπό μορφή κοκκίων σε φακελίσκους.