

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Alcover, granulés en sachet, contient la substance active oxybate de sodium, c'est-à-dire le sel de sodium de l'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB), un dérivé de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). L'oxybate de sodium est un agoniste partiel des récepteurs GABA_A et GABA_B et se lie également avec une grande affinité aux récepteurs spécifiques au GHB. Comme le GABA, il exerce un effet global d'inhibition du système nerveux central (SNC).

Le demandeur Debrégeas & Associés (D&A) a soumis une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) relative à Alcover 750 mg, 1250 mg et 1750 mg par la procédure décentralisée (DCP) au titre de l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, sous la forme d'une demande mixte complète dans l'indication du maintien à long terme de l'abstinence d'alcool et le traitement du syndrome de sevrage alcoolique chez les patients adultes dépendants à l'alcool.

La demande a été soumise à l'État membre de référence (EMR), l'Autriche, ainsi qu'aux États membres concernés (EMC) suivants: Allemagne, Danemark, Espagne, Finlande, France, Irlande, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Royaume-Uni et Suède. En Allemagne, la demande a été retirée au cours de la DCP.

L'État membre de référence (EMR), l'Autriche, a estimé que sur la base des études soumises dans le cadre de la demande, il n'y avait pas lieu de soutenir la thèse d'un manque d'efficacité, soulevée par certains États membres. En outre, la sécurité a été jugée acceptable compte tenu des mesures de réduction des risques (MRR) proposées.

Cependant, les États membres concernés (EMC) opposés à la demande considéraient que même si quelques-unes des études soumises tendaient à fournir des résultats positifs avec un certain niveau de pertinence statistique, d'autres études avaient néanmoins échoué. Étant donné que les éléments présentés s'appuyaient principalement sur des analyses *post-hoc* et qu'une hétérogénéité significative était observée au sein des populations étudiées, la preuve globale de l'efficacité n'a pas été jugée suffisamment solide. En matière de sécurité, des inquiétudes ont été exprimées en ce qui concerne le risque potentiel de mésusage/d'abus/de dépendance ainsi que d'autres questions de sécurité identifiées, qui ont été jugées trop importantes et trop difficiles à résoudre par les mesures de réduction du risque proposées.

Étant donné que les objections soulevées lors de la procédure concernant l'efficacité, la sécurité et le rapport bénéfice-risque global ont été considérées comme pouvant indiquer un risque grave pour la santé publique et qu'aucun accord n'a pu être atteint au cours de la procédure du CMDh, le CHMP a été saisi par l'EMR Autriche en vertu de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Il ne peut être considéré que les résultats des études d'efficacité soumises fournissent une preuve suffisamment solide pour établir l'efficacité d'Alcover (oxybate de sodium), granulés, pour le maintien de l'abstinence alcoolique et le traitement du syndrome de sevrage alcoolique (SSA). Ces études ont présenté plusieurs défauts de conception, notamment en termes de taille des échantillons, de choix de la population de patients et au vu de l'absence de résultats statistiquement pertinents clairement définis. De plus, bien que certaines études tendent à montrer des résultats positifs, d'autres avaient nettement échoué.

En ce qui concerne l'indication relative au maintien de l'abstinence alcoolique, aucune des études proposées ne peut être considérée comme conforme aux critères scientifiques qui exigent qu'une

étude clinique d'efficacité/sécurité fournisse une preuve claire de l'efficacité chez le groupe visé de patients ayant une consommation d'alcool à risque très élevé. Afin de démontrer l'efficacité des granulés d'oxybate de sodium chez les patients ayant une consommation d'alcool à risque très élevé – la population cible identifiée *post-hoc*, le demandeur a réalisé plusieurs analyses et méta-analyses de sous-groupes *post-hoc* à partir des données obtenues dans les essais cliniques sur le maintien de l'abstinence à moyen et long terme. Cependant, ces données ont été jugées trop éparses, incohérentes ou trop peu fiables pour étayer l'indication relative au maintien de l'abstinence alcoolique chez cette population de patients ayant une consommation d'alcool à risque très élevé. Étant donné qu'aucune des analyses de sous-groupes n'avait été définie en amont, celles-ci sont intrinsèquement affaiblies par leur caractère *post-hoc*. En ce qui concerne les taux d'abstinence observés dans les études SMO032/10/03, Gallimberti 1992, GATE 2 et Di Bello 1995, en dehors des différences dans la conception des études, les groupes de patients choisis *post-hoc* et la durée des études, il est impossible d'établir si une abstinence continue a été mesurée et si les répondants (définis *a posteriori* comme les patients présentant une consommation d'alcool à risque < élevé ou n'ayant pas repris une consommation excessive) sont effectivement le groupe de personnes visées dans l'idée d'une abstinence complète. De plus, le nombre de patients inclus dans l'étude était relativement faible et seule l'étude de Gallimberti a montré des résultats positifs, tandis que les résultats des études SMO032/10/03 et Di Bello 1995 en ce qui concerne le taux d'abstinence chez les patients ayant une consommation d'alcool à très haut risque sont réputées non concluantes.

Les méta-analyses qui incluent GATE 2, SMO032/10/03, Gallimberti 1992 et Di Bello 1995 présentent plusieurs défauts méthodologiques et problèmes de qualité. Par exemple, GATE 2 n'a pas évalué la population d'intérêt; l'essai SMO032/10/03 a uniquement inclus un sous-groupe de patients ayant une consommation d'alcool à risque élevé/très élevé et n'a pas répondu à son principal critère d'évaluation; l'essai Gallimberti n'a pas indiqué de critère principal d'évaluation ni de délai de suivi; Di Bello portait sur un échantillon très réduit (n total=17) et n'a pas spécifié de critère principal d'évaluation.

Le demandeur a réalisé une analyse de sous-population [méta-analyse de sept essais contrôlés randomisés (ECR) et études d'observation], qui n'était pas suffisamment solide pour établir l'efficacité du médicament pour l'indication demandée. En outre, la référence à d'autres autorisations de mise sur le marché existantes n'est pas pertinente car les populations cibles et/ou le profil de sécurité diffèrent.

Le CHMP note par ailleurs que, malgré la taille réduite de l'échantillon étudié dans les essais cliniques, cette population de patients ne peut être considérée comme une «petite population» au sens des lignes directrices de l'EMA relatives aux essais cliniques menés sur les petites populations (CHMP/EWP/83561/2005).

En ce qui concerne l'indication relative au syndrome de sevrage alcoolique (SSA), l'efficacité des granulés d'oxybate de sodium chez les patients ayant une consommation d'alcool à risque très élevé n'a pas non plus été établie. L'essai Gallimberti 1989 était le seul ECR contrôlé contre placebo visant à évaluer l'action de l'oxybate de sodium dans le traitement du SSA, avec un petit échantillon (n=11 pour l'oxybate contre n=12 pour le placebo), qui évaluait les 7 premières heures de traitement et qui a montré des résultats favorables dans le bras avec traitement actif. Les essais soumis avec des comparateurs actifs (Gate 1, Nava 2007, Addolorato 1999 et Nimmerrichter 2002) présentaient plusieurs défauts méthodologiques, notamment: études ouvertes, échantillon de petite taille, hétérogénéité des populations étudiées, absence de protocole ou critères principaux d'évaluation non définis, évaluation de grands nombres de résultats et

longue période de recrutement, ce qui a mené à des conclusions fondées sur une analyse post-hoc qui ne fournissent pas de preuve suffisante pour établir l'efficacité de l'utilisation des granulés d'oxybate de sodium dans le traitement du SSA.

Le demandeur a proposé deux études d'efficacité postautorisation (PAES) visant à confirmer l'efficacité de l'oxybate de sodium dans le traitement du SSA chez les patients dépendants à l'alcool et ses bénéfices à long terme dans le maintien de l'abstinence alcoolique. Bien que ces études pourraient confirmer ou préciser l'efficacité d'un médicament, elles ne peuvent tenir lieu de démonstration de l'efficacité pour les indications revendiquées, indispensable pour l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché.

Concernant la sécurité des granulés d'Alcover, le risque d'abus, de mésusage, de détournement, de surdosage, de dépendance, de dépression du SNC et de dépression respiratoire est largement reconnu chez les patients ayant une consommation d'alcool à très haut risque. Les risques d'abus et de mésusage sont plus élevés chez les personnes qui consomment plusieurs substances (cocaïne ou héroïne) et/ou chez les patients atteints de comorbidités psychiatriques graves. Le demandeur a proposé de réduire ces risques en contre-indiquant l'utilisation d'Alcover, granulés, spécifiquement chez les patients atteints d'affections psychiatriques graves et les patients présentant une co-addiction passée ou présente aux opiacés ou à la cocaïne.

Pour réduire encore ces risques dans la pratique clinique, le demandeur a proposé des mesures additionnelles de réduction des risques qui s'ajoutent aux mises en garde et aux instructions figurant dans les informations sur le produit: réduction de la dose en fin de traitement afin de prévenir le risque de réaction de sevrage; hospitalisation lors du traitement du SSA; mises en garde et instructions en cas de consommation concomitante d'alcool et mise en place d'un système de distribution contrôlée et de prescription restreinte, ainsi qu'un emballage contenant uniquement 4 jours de traitement. Étant donné que l'efficacité du médicament n'est pas établie, la pertinence des mesures de réduction des risques n'a pas pu être confirmée.

Compte tenu de tous les éléments soumis par le demandeur et de l'explication orale fournie devant le CHMP, il a été conclu que les données disponibles ne permettent pas d'établir l'efficacité des granulés d'Alcover pour les indications demandées. Au vu des taux de réponse modestes observés dans les analyses de sous-groupes post-hoc à court terme, il existe un risque potentiel que les patients ayant une consommation à risque très élevé ne répondent pas suffisamment à Alcover mais puissent potentiellement devenir dépendants à l'oxybate de sodium à plus long terme. Au vu de ce qui précède et des risques identifiés en lien avec le produit, le CHMP a estimé que le rapport bénéfice/risque d'Alcover, granulés en sachet, et noms associés n'est pas favorable.

Procédure de réexamen

À la suite de l'adoption de l'avis du CHMP durant sa réunion de juin 2017, le demandeur Debrégeas & Associés (D&A) a demandé le réexamen de l'avis.

Discussion du CHMP sur les motifs de réexamen

Le CHMP a examiné avec soin les motifs détaillés de réexamen soumis par le demandeur pour l'utilisation d'Alcover, granulés, dans le cadre du maintien à long terme de l'abstinence alcoolique chez les patients dépendants à l'alcool présentant une consommation d'alcool à risque très élevé

et pour le traitement du syndrome aigu de sevrage alcoolique (SSA) et a pris en compte le résultat de la consultation d'un groupe d'experts ad hoc réunis le 4 octobre 2017.

Dans l'ensemble, le CHMP maintient son avis initial selon lequel les résultats des études cliniques soumises ne sont pas suffisants pour établir l'efficacité d'Alcover (oxybate de sodium), granulés, dans le maintien de l'abstinence alcoolique et le traitement du syndrome de sevrage alcoolique (SSA) puisqu'il existe plusieurs défauts dans la conception de ces études cliniques, notamment des études ouvertes, un échantillon réduit, le choix de la population de patients et l'absence de résultats statistiquement pertinents clairement définis, des consommations d'alcool à risque n'ayant pas été enregistrées comme valeur de référence, une faible dose de comparateur et l'absence d'évaluation des effets sur l'épilepsie ou le délire qui sont les événements les plus graves associés au sevrage alcoolique. Le comité a également examiné avec soin la proposition formulée par le demandeur de réaliser une étude d'efficacité postautorisation. Toutefois, la réalisation de l'étude postautorisation proposée ne saurait affecter ou modifier la conclusion du comité selon laquelle l'efficacité du médicament n'est pas établie. En l'absence d'un rapport bénéfice/risque positif établi, le comité n'est pas à même de recommander l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché et l'étude postautorisation proposée n'est pas pertinente. Il est également souligné que les études d'efficacité postautorisation, telles que régies par le règlement délégué (UE) n° 357/2014 de la Commission ne devraient pas servir à justifier l'octroi prématuré d'une autorisation de mise sur le marché ou l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour des médicaments dont le rapport bénéfice/risque n'est pas considéré comme positif.

En ce qui concerne les risques existants et potentiels associés à l'utilisation d'Alcover, granulés, en particulier les risques de détournement, d'abus, de changement d'addiction, et de toxicité en cas de prise concomitante avec l'alcool, le comité a estimé que la faisabilité, la proportionnalité et l'efficacité des mesures de réduction des risques proposées ne pouvaient pas être jugées évidentes en l'absence d'une efficacité démontrée dans les indications revendiquées. Considérant ce qui précède, le comité a décidé de maintenir son avis précédent selon lequel le rapport bénéfice/risque de ce médicament est négatif pour les deux indications proposées.

Consultation d'experts

Le CHMP a consulté un groupe d'experts ad hoc sur certains des aspects qui faisaient partie des motifs détaillés soumis par Debrégeas & Associés (D&A).

Les experts sont parvenus à un consensus sur l'existence d'un besoin clinique non satisfait de prise en charge du maintien de l'abstinence d'alcool ainsi qu'un besoin de plus d'options de traitements pharmacologiques dans ce contexte. Les experts ont remarqué que seule une minorité des patients concernés reçoivent dans les faits un traitement pharmacologique et, généralement, seul un faible pourcentage d'entre eux répondent à ce traitement. Les experts ont estimé que l'oxybate de sodium pourrait potentiellement constituer un ajout valable à l'arsenal thérapeutique actuel pour le maintien de l'abstinence de l'alcool si son utilisation était étayée par des données adéquates. Concernant le traitement du syndrome de sevrage aigu, les experts s'accordaient à dire que des traitements pharmacologiques établis et étayés par des preuves sont actuellement disponibles, à savoir les benzodiazépines, utilisées dans l'ensemble de l'Union européenne. Cependant, les experts ont reconnu qu'il pourrait être utile, d'un point de vue clinique, de disposer d'un produit pouvant être utilisé dans les deux contextes (à savoir le sevrage aigu et le maintien de l'abstinence). Pour des raisons pratiques, il pourrait notamment être avantageux de disposer d'un médicament agissant favorablement sur le processus de manque et ainsi permettre aux patients

hospitalisés de passer en consultation externe. La même remarque a été formulée concernant le rôle possible de l'oxybate de sodium chez les patients dépendants à la benzodiazépine.

Les experts se sont accordés à dire que les preuves d'efficacité n'étaient pas assez solides bien que les données actuellement disponibles soient encourageantes et indiquent un effet plausible. Un signal d'efficacité plus fort a été détecté chez les patients les plus atteints, ce qui constitue un résultat prometteur étant donné qu'ils sont moins susceptibles de répondre à un placebo et disposent d'options thérapeutiques restreintes. Les experts ont estimé que la société avait émis une hypothèse intéressante devant être confirmée par une étude prospective, correctement élaborée, menée auprès de la population cible. Les experts ont également ajouté que ce médicament pourrait éventuellement être utilisé en tant que traitement de substitution ou dans le but de réduire l'appétence et prolonger l'abstinence. Il a toutefois été souligné que les propriétés pharmacocinétiques du produit pourraient être défavorables à une substitution en raison de sa demi-vie courte et qu'il se pourrait que, du point de vue clinique, l'abstinence complète ne soit pas toujours réalisable. L'un des experts, doté d'une solide expérience dans l'utilisation d'Alcover commercialisé en solution liquide, a estimé que l'efficacité de l'oxybate de sodium a été cliniquement démontrée et a suggéré de procéder à une étude une fois que l'approbation aura été donnée.

Si les défis méthodologiques liés à la réalisation d'un essai clinique randomisé dans ce domaine ont été reconnus par les experts, ceux-ci ont toutefois recommandé qu'une étude réalisable prospective, multicentrique et contrôlée versus placebo soit menée afin de confirmer les résultats auprès de la sous-population concernée. La population cible pour laquelle le meilleur bénéfice est attendu devrait être redéfinie à partir des données disponibles et sur les conseils d'experts. La durée de l'étude devrait permettre de rendre des conclusions relatives à l'efficacité et devrait comprendre au moins trois mois de traitement et une période de suivi prédéfinie. Concernant les critères d'évaluation, les experts ont estimé que des données sur l'abstinence continue et la réduction des risques devraient être collectées. Toutefois, les experts ont reconnu qu'il pourrait être difficile d'évaluer et d'obtenir des résultats probants pour les deux critères au sein d'un même essai. Une possibilité acceptable serait d'adopter un schéma se concentrant sur un des deux critères avec uniquement des données complémentaires sur le second critère. Les aspects cognitifs et d'appétence peuvent également être considérés comme des critères d'évaluation secondaires. L'évaluation de l'observance des patients est également considérée importante. Les experts ont convenu que les comorbidités psychiatriques chez les patients stabilisés ne devraient pas constituer un critère d'exclusion au vu des besoins médicaux élevés de ce groupe de patients.

Concernant les mesures de réduction des risques proposées par le demandeur, les experts y étaient généralement favorables bien que certaines soient peu réalistes, notamment les mesures limitant l'emballage à quatre jours de traitement, ce qui peut être compliqué à mettre en place dans la pratique clinique, ainsi que les contre-indications portant sur des troubles psychiatriques graves et des polyaddictions qui n'ont pas été jugées appropriées au regard de la population cible. De manière générale, bien que les experts aient estimé que les conditions d'administration du médicament sont bien contrôlées et qu'aucun problème de sécurité majeur n'ait jusqu'ici été signalé, des inquiétudes ont été émises quant à l'utilisation du produit chez des patients appartenant à des groupes à haut risque, comme ceux présentant une insuffisance rénale, un dysfonctionnement hépatique et/ou un déséquilibre des électrolytes. Des recherches supplémentaires sont également nécessaires afin d'évaluer le risque d'abus chez la sous-population concernée présentant des comorbidités psychiatriques. Les experts se sont également prononcés en faveur d'une surveillance plus poussée du risque d'épilepsie, en particulier des crises sans convulsions. Enfin, il est supposé que l'utilisation à long terme d'oxybate de sodium pourrait avoir une incidence sur la fonction cognitive. Par conséquent, il serait judicieux de surveiller les

effets indésirables de l'oxybate de sodium sur la fonction cognitive, en particulier chez les patients présentant des troubles cognitifs préexistants.

Conclusions du CHMP

En conclusion, après l'évaluation initiale et la procédure de réexamen, le CHMP maintient son avis initial selon lequel le rapport bénéfice/risque de ce médicament n'est pas favorable pour les deux indications proposées.

Justification de l'avis du CHMP à la suite de la procédure de réexamen

Considérant ce qui suit:

- le comité a examiné la notification de la saisine initiée par l'Autriche au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE dans laquelle le Danemark, l'Espagne, la Finlande, la France, l'Irlande, les Pays-Bas, la Pologne, le Royaume-Uni et la Suède formulaient des objections contre la demande d'autorisation de mise sur le marché pour Alcover et noms associés, 750 mg, 1250 mg, 1750 mg, granulés en sachets, considérées comme pouvant indiquer un risque grave pour la santé publique;
- le comité a examiné la totalité des données fournies par le demandeur par écrit et dans ses explications orales concernant l'efficacité et la sécurité d'Alcover et noms associés, 750 mg, 1250 mg, 1750 mg, granulés en sachets, pour les indications proposées de maintien de l'abstinence alcoolique et de traitement du syndrome de sevrage alcoolique; le comité a également étudié les motifs soumis par le demandeur dans le cadre de la procédure de réexamen ainsi que la position d'un groupe d'experts ad hoc;
- le comité était d'avis que les données soumises pour prouver l'efficacité d'Alcover, granulés en sachet, pour les indications demandées souffraient de lacunes méthodologiques importantes en lien avec la conception des études (notamment la taille insuffisante de l'échantillon étudié, la sélection de la population de patients, les analyses post-hoc). Par conséquent, ces données sont considérées comme insuffisantes pour établir l'efficacité d'Alcover, granulés en sachet, pour les indications proposées;
- en ce qui concerne les risques existants et potentiels associés à l'utilisation d'Alcover, granulés en sachet, le comité a examiné les mesures de réduction des risques proposées, visant principalement à atténuer le risque potentiel d'abus, de changement d'addiction/dépendance et de réaction de sevrage dans le cadre des indications proposées;

le comité a conclu qu'en l'absence d'une démonstration de l'efficacité d'Alcover, granulés en sachet, le rapport bénéfice/risque de ce médicament n'est pas favorable pour les indications proposées.

En conséquence, le comité recommande le refus de l'autorisation de mise sur le marché pour Alcover et noms associés, 750 mg, 1250 mg, 1750 mg, granulés en sachets.