

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Alcover u obliku granula u vrećici sadržava djelatnu tvar natrijev oksibat, natrijevu sol gama-hidroksibutirične kiseline (GHB), derivata gama-aminobutirične kiseline (GABA). Natrijev oksibat djeluje kao parcijalni antagonist na GABA_A i GABA_B receptore i ima visoki stupanj vezivanja na specifične GHB receptore. Poput GABA-e, ima sveukupni inhibirajući učinak na središnji živčani sustav (CNS).

Podnositelj zahtjeva, Debrégeas & Associés (D&A), podnio je zahtjev za odobrenje za stavljanje u promet lijeka Alcover 750 mg, 1250 mg i 1750 mg putem decentraliziranog postupka (DCP) prema pravnoj osnovi članka 8. stavka 3. Direktive 2001/83/EZ, u obliku potpunog i mješovitog zahtjeva za davanje odobrenja za liječenje tijekom dugotrajnog održavanja apstinencije od alkohola i sindroma ustezanja od alkohola u odraslih bolesnika ovisnih o alkoholu.

Zahtjev je dostavljen referentnoj državi članici (RDČ): Austriji te predmetnim državama članicama (PDČ): Danskoj, Španjolskoj, Finskoj, Francuskoj, Njemačkoj, Irskoj, Nizozemskoj, Poljskoj, Portugalu, Švedskoj i Ujedinjenoj Kraljevini. Zahtjev dostavljen Njemačkoj povučen je tijekom decentraliziranog postupka.

Referentna država članica Austrija smatrala je da na temelju ispitivanja dostavljenih u okviru zahtjeva ne može poduprijeti pitanje nedostatka učinkovitosti koje su pokrenule neke države članice. Nadalje, zaključeno je da je sigurnost lijeka prihvatljiva s obzirom na predložene mjere za smanjivanje rizika.

Međutim, predmetne države članice koje su uložile prigovor smatrale su da, bez obzira na trend prema pozitivnim rezultatima u nekoliko dostavljenih ispitivanja i određenu razinu statističkog značaja, neka od ispitivanja nisu bila uspješna. Uzimajući u obzir činjenicu da su se predstavljeni dokazi uglavnom temeljili na *post hoc* analizi te znatnu heterogenost populacija ispitivanja, zaključeno je da cjelokupni dokazi djelotvornosti nisu dostatno pouzdani. U pogledu sigurnosti izražena je zabrinutost u vezi s mogućim rizikom od nepravilne uporabe/zlouporebe/ovisnosti i drugih utvrđenih sigurnosnih pitanja te je zaključeno da su ta pitanja previše značajna i da ih je teško ublažiti predloženim mjerama za smanjivanje rizika.

Budući da je zaključeno da prigovori uloženi tijekom postupka u pogledu djelotvornosti, sigurnosti i ukupnog omjera koristi i rizika predstavljaju potencijalan ozbiljan rizik za javno zdravlje te da u postupku pri CMDh-u nije postignut dogovor, referentna država članica Austrija uputila je postupak CHMP-u u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

Rezultati dostavljenih ispitivanja djelotvornosti ne pružaju dostatno pouzdane dokaze za utvrđivanje djelotvornosti lijeka Alcover (natrijev oksibat) u obliku granula u održavanju apstinencije od alkohola i liječenja sindroma ustezanja od alkohola. U izvedbama ispitivanja bilo je više nedostataka, uključujući mali uzorak, odabir populacije bolesnika i izostanak jasno određenih, statistički značajnih ishoda. Iako je u nekoliko ispitivanja uočen trend prema pozitivnim rezultatima, neka od ispitivanja bila su očito neuspješna.

U pogledu indikacije za održavanje apstinencije od alkohola, nijedno od tih ispitivanja nije u skladu sa znanstvenim zahtjevima za provođenje ispitivanja kliničke djelotvornosti i sigurnosti koje bi pružilo jasne dokaze o djelotvornosti u liječenju ciljane skupine bolesnika s vrlo visokom razinom rizika od prekomjernog pijenja (RPP). Kako bi dokazao djelotvornost granula natrijeva oksibata u bolesnika s vrlo visokim RPP-om, ciljnom populacijom koja je utvrđena *post hoc*, podnositelj

zahtjeva proveo je nekoliko *post hoc* analiza podskupine i meta-analiza podataka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima srednjoročnog i dugoročnog održavanja apstinencije. Međutim, zaključeno je da su ti podaci previše oskudni, nedosljedni ili nedovoljno pouzdani da bi potkrijepili indicaciju za održavanje apstinencije od alkohola u populaciji bolesnika s vrlo visokim RPP-om. Kako nijedna analiza podskupine nije bila prethodno određena, neizbježno je da su zbog svoje *post hoc* prirode izgubile na vrijednosti. U pogledu rezultata u stopi apstinencije iz ispitivanja SMO032/10/03, Gallimberti 1992., GATE 2 i Di Bello 1995., osim različitih izvedbi ispitivanja, *post hoc* odabranih skupina bolesnika i različitog trajanja ispitivanja, ne može se zaključiti je li mjerena neprekidna apstinencija i jesu li bolesnici koji su odgovorili na liječenje (*a posteriori* utvrđeni kao bolesnici koji su završili ispitivanje čiji RPP nije visok ili koji nisu imali relaps teškog prekomjernog pijenja alkohola) zaista ciljna skupina za postizanje potpune apstinencije. Nadalje, broj uključenih bolesnika bio je prilično nizak, a pozitivne rezultate imalo je samo ispitivanje Gallimberti, dok se za rezultate o stopi apstinencije u bolesnika s vrlo visokim RPP-om iz ispitivanja SMO032/10/03 i Di Bello 1995. smatra da ne dopuštaju donošenje konačnih zaključaka.

Postoji više metodoloških nedostataka i razloga za zabrinutost u pogledu kvalitete meta-analize koja je obuhvatila ispitivanja GATE 2, SMO032/10/03, Gallimberti 1992. i Di Bello 1995. Konkretno, u ispitivanju GATE 2 nije ocijenjena populacija od interesa; ispitivanje SMO032/10/03 obuhvatilo je samo podskupinu bolesnika s visokim/vrlo visokim RPP-om i nije ostvarilo primarni ishod; u ispitivanju Gallimberti nije naveden primarni ishod niti vrijeme praćenja; ispitivanje Di Bello imalo je vrlo mali uzorak (ukupno $n = 17$) i neodređen primarni ishod.

Podnositelj zahtjeva proveo je analizu podpopulacije (meta-analizu sedam randomiziranih kliničkih ispitivanja i opservacijskih ispitivanja), koja nije bila dostatno pouzdana za utvrđivanje djelotvornosti lijeka za navedenu indicaciju. Nadalje, pozivanje na druga postojeća odobrenja za stavljanje lijeka u promet nije relevantno zbog različitih ciljnih populacija i/ili sigurnosnog profila.

Nadalje, CHMP je primijetio da se, unatoč ograničenoj veličini uzorka u kliničkim ispitivanjima, ova populacija bolesnika ne može smatrati „malom populacijom“ u skladu s definicijom iz Smjernica o kliničkim ispitivanjima u malim populacijama EMA-e (CHMP/EWP/83561/2005).

U pogledu indicacije za sindrom ustezanja od alkohola, djelotvornost granula natrijeva oksibata u bolesnika s vrlo visokim RPP-om također nije utvrđena. Ispitivanje Gallimberti 1989. jedino je placebom kontrolirano randomizirano kliničko ispitivanje koje je ocjenjivalo natrijev oksibat u liječenju sindroma ustezanja od alkohola, s malim uzorkom (oksibat $n = 11$ nasuprot placebo $n = 12$), koje je ocjenjivalo prvih sedam sati liječenja i imalo povoljne rezultate u aktivnoj skupini. Dostavljena ispitivanja s usporednim aktivnim skupinama (Gate 1, Nava 2007., Addolorato 1999. i Nimmerrichter 2002.) imala su više metodoloških nedostataka, kao što su otvoren tip ispitivanja, mali uzorak, heterogenost populacija, nepostojanje protokola ili utvrđenih primarnih ishoda, ocjenjivanje velikog broja ishoda i dugo razdoblje uključivanja u ispitivanje, što je dovelo do zaključaka na temelju *post hoc* analize koji ne pružaju dostatne dokaze za utvrđivanje djelotvornosti primjene granula natrijeva oksibata u liječenju sindroma ustezanja od alkohola.

Podnositelj zahtjeva predložio je dva prospektivna ispitivanja djelotvornosti lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES) kako bi se potvrdila djelotvornost natrijeva oksibata u liječenju sindroma ustezanja od alkohola u bolesnika ovisnih o alkoholu i dugoročna korist lijeka u održavanju apstinencije od alkohola. Iako bi takva ispitivanja mogla potvrditi ili dodatno opisati djelotvornost lijeka, ona ne mogu zamijeniti dokazivanje djelotvornosti za navedene indicacije, što je uvjet za dobivanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

U pogledu sigurnosti lijeka Alcover u granulama, dobro je poznat rizik od zlouporabe, nepravilne

uporabe, diverzije, predoziranja, ovisnosti, depresije središnjeg živčanog sustava i respiratorne depresije u bolesnika s vrlo visokim RPP-om. Rizik od zlouporabe i nepravilne uporabe veći je u osoba koje upotrebljavaju više supstanci (kokain ili heroin) i/ili bolesnika s teškim psihijatrijskim komorbiditetima. Podnositelj zahtjeva predložio je dodatno smanjenje rizika izričitim kontraindiciranjem primjene lijeka Alcover u granulama u bolesnika s teškim psihijatrijskim poremećajima i bolesnika s prijašnjom ili trenutačnom dodatnom ovisnošću o opijatima ili kokainu.

Kako bi se navedeni rizici dodatno ublažili u kliničkoj praksi, podnositelj zahtjeva predložio je dodatne mjere svođenja rizika na najmanju moguću mjeru, pored upozorenja i smjernica u informacijama o lijeku; smanjenje doze na kraju liječenja radi sprječavanja rizika od ustezanja; bolničko liječenje sindroma ustezanja od alkohola; upozorenja i smjernice u slučaju istodobne konzumacije alkohola i uvođenje ograničenog propisivanja, sustava kontrolirane distribucije i pakiranja za samo četiri dana liječenja. Budući da nije utvrđena djelotvornost lijeka, ne može se potvrditi relevantnost mjera svođenja rizika na najmanju moguću mjeru.

Uzimajući u obzir sve dostupne dokaze koje je podnositelj zahtjeva iznio u usmenom obrazloženju pred CHMP-om, zaključeno je da podatci ne omogućuju utvrđivanje djelotvornosti lijeka Alcover u granulama za navedene indikacije. S obzirom na umjerene stope odgovora u *post hoc* analizama podskupine u kratkoročnom liječenju, postoji mogući rizik da bolesnici s vrlo visokim RPP-om ne bi dostatno odgovorili na Alcover, ali bi tijekom dugoročnog liječenja mogli razviti ovisnosti o natrijevu oksibatu. S obzirom na navedeno i utvrđene rizike povezane s lijekom, CHMP je smatrao da omjer koristi i rizika lijeka Alcover u obliku granula u vrećici i pridruženih imena nije povoljan.

Postupak preispitivanja

Nakon donošenja mišljenja CHMP-a tijekom sastanka u lipnju 2017., podnositelj zahtjeva Debrégeas & Associés (D&A) zatražio je preispitivanje mišljenja.

Rasprava CHMP-a o razlozima za preispitivanje

CHMP je temeljito procijenio detaljne razloge za preispitivanje koje je podnositelj zahtjeva dostavio za primjenu lijeka Alcover u granulama u dugoročnom održavanju apstinencije od alkohola u bolesnika ovisnih o alkoholu s vrlo visokim rizikom od prekomjernog pijenja i u liječenju akutnog sindroma ustezanja od alkohola te je uzeo u obzir ishod savjetovanja s *ad hoc* stručnom skupinom održanog 4. listopada 2017.

Sveukupno gledajući, CHMP ostaje pri svojem prvotnom mišljenju da rezultati dostavljenih kliničkih ispitivanja nisu dostatni za utvrđivanje djelotvornosti lijeka Alcover (natrijev oksibat) u granulama u održavanju apstinencije od alkohola i liječenju sindroma ustezanja od alkohola jer u izvedbama tih kliničkih ispitivanja ima više nedostataka, uključujući otvoren tip ispitivanja, mali uzorak, odabir populacije bolesnika i izostanak jasno određenih, statistički značajnih ishoda, nezabilježen RPP na početku liječenja, nisku dozu usporednog lijeka i izostanak ocjene učinka na napadaje ili delirij, događaje pri ustezanju od alkohola koji izazivaju najveću zabrinutost. Povjerenstvo je također pažljivo razmotrilo prijedlog podnositelja zahtjeva da se provede ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Međutim, provođenje predloženog ispitivanja nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet ne bi utjecalo na zaključak Povjerenstva da nije utvrđena djelotvornost lijeka, niti bi ga promijenilo. Budući da nije utvrđen pozitivan omjer koristi i rizika, Povjerenstvo ne može preporučiti davanje odobrenja za stavljanje u promet te predloženo ispitivanje nakon dobivanja odobrenja za

stavljanje lijeka u promet nije relevantno. Također je istaknuto da se, u skladu s Delegiranom uredbom Komisije (EU) br. 357/2014, ispitivanja nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet ne smiju upotrebljavati kao opravdanje za preuranjeno izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova čiji se omjer koristi i rizika ne smatra pozitivnim.

U pogledu utvrđenih i mogućih rizika povezanih s primjenom lijeka Alcover u granulama, posebno rizika od prosljeđivanja lijeka u nedopuštene svrhe, zlouporabe, promjene ovisnosti i toksičnosti pri istodobnom uzimanju s alkoholom, Povjerenstvo je zaključilo da se izvedivost, proporcionalnost i učinkovitost predloženih mjera za svođenje rizika na najmanju moguću mjeru ne može smatrati očitom jer nije dokazana djelotvornost za navedene indikacije. Na temelju navedenog Povjerenstvo je zaključilo da ostaje pri svojem mišljenju da je omjer koristi i rizika ovog lijeka negativan za obje predložene indikacije.

Stručno savjetovanje

CHMP se savjetovao na *ad hoc* sastanku stručne skupine o nekim aspektima koji su bili dio detaljnih razloga koje je podnio Debréas & Associés (D&A).

Stručnjaci su postigli konsenzus o klinički nezadovoljenoj potrebi u pogledu liječenja tijekom održavanja apstinencije od alkohola, i o potrebi dodatnih alternativa u farmakološkom liječenju u tim uvjetima. Stručnjaci su primijetili da se tek manji dio takvih bolesnika zaista farmakološki liječi te da je broj bolesnika s odgovorom na liječenje uglavnom ograničen. Stručnjaci smatraju da bi, potkrijepljen odgovarajućim podacima, natrijev oksibat potencijalno mogao biti vrijedna dopuna postojećem terapijskom instrumentariju za održavanje apstinencije od alkohola. U pogledu liječenja akutnog sindroma ustezanja, stručnjaci su zaključili da su trenutačno dostupne druge vrste farmakološkog liječenja koje su provjerene i utemeljene na dokazima, odnosno benzodiazepini, koji se primjenjuju diljem Europske unije. Međutim, potvrdili su da bi, klinički gledano, moglo biti korisno imati lijek koji se može primjenjivati u obje vrste liječenja (akutno ustezanje i održavanje apstinencije). Konkretno, lijek s povoljnim učinkom na proces žudnje koji bi omogućio bolnički liječenim bolesnicima prelazak na izvanbolničko liječenje mogao bi iz praktičkih razloga imati prednosti. Također je naveden osvrt na činjenicu da bi ovisnost o natrijevom oksibatu mogla utjecati na bolesnike koji primaju benzodiazepine.

Stručnjaci su se složili da, bez obzira na ohrabrujuće trenutačno dostupne podatke koji podupiru vjerojatan učinak, dokazna snaga u pogledu djelotvornosti nije dostatna. Naglašeniji znakovi djelotvornosti zabilježeni su u populaciji najtežih bolesnika, što je ohrabrujući rezultat jer su ti bolesnici manje skloni odgovoru na placebo i imaju ograničene terapijske opcije. Stručnjaci su zaključili da je tvrtka izradila zanimljivu hipotezu, koju treba potvrditi prospektivnim, dobro izvedenim ispitivanjem na ciljnoj populaciji. Stručnjaci su se dodatno osvrnuli na činjenicu da bi se ovaj lijek mogao primjenjivati kao zamjensko liječenje ili za smanjenje žudnje i produljenje apstinencije. Ipak, naglašeno je da bi lijek zbog svojih farmakokinetičkih svojstava mogao biti neprikladan kao zamjena zbog kratkog poluvijeka te da, klinički gledano, potpuna apstinencija možda ne bi uvijek bila ostvariva. Jedan od stručnjaka s velikim iskustvom u primjeni odobrenog lijeka Alcover u tekućini smatrao je kako je djelotvornost natrijeva oksibata klinički dokazana te je predložio provođenje ispitivanja nakon dobivanja odobrenja.

Stručnjaci su potvrdili metodološke izazove provođenja randomiziranog kliničkog ispitivanja u tom području te su preporučili provođenje izvedivog ispitivanja koje je prospektivno, multicentrično i

placebom kontrolirano, kako bi se potvrdili rezultati u podpopulaciji od interesa. Ciljna populacija, za koju se očekuju najveće koristi od lijeka, trebala bi se utvrditi na temelju dostupnih podataka i mišljenja stručnjaka. Trajanje ispitivanja trebalo bi omogućiti donošenje zaključka o djelotvornosti i obuhvaćati barem tri mjeseca liječenja i unaprijed određeno razdoblje praćenja. U pogledu mjera ishoda, stručnjaci su zaključili da treba prikupiti podatke o neprekidnoj apstinenciji i smanjenju štete. Međutim, stručnjaci su potvrdili da bi u istoj izvedbi ispitivanja moglo biti poteškoća u ocjenjivanju i postizanju uspješnih rezultata za obje završne točke. Mogla bi biti prihvatljiva izvedba usmjerena na jednu završnu točku i sa samo dodatnim podacima o drugoj. Žudnja i kognitivni aspekti također bi se mogli razmotriti kao sekundarne mjere ishoda. Smatra se da je važno ocjenjivanje suradljivosti bolesnika. Stručnjaci su zaključili da psihijatrijski komorbiditeti u stabiliziranih bolesnika ne bi smjeli biti kriterij za isključivanje s obzirom na veliku potrebu za liječenjem u toj skupini bolesnika.

U pogledu mjera za svođenje rizika na najmanju moguću mjeru koje je predložio podnositelj zahtjeva, stručnjaci smatraju da su one uglavnom poželjne, iako su neke od njih u manjoj mjeri realne, osobito mjera ograničavanja pakiranja na četverodnevnu zalihu lijeka koja bi mogla otežati rukovanje u kliničkoj praksi, i kontraindikacija u bolesnika s teškim psihijatrijskim poremećajima i višestrukim ovisnostima, što se ne smatra odgovarajućim s obzirom na ciljnu populaciju. Sveukupno gledajući, stručnjaci su smatrali kako su uvjeti uzimanja lijeka dobro kontrolirani te da do sada nisu zabilježeni veći sigurnosni problemi, međutim izražena je zabrinutost u pogledu primjene lijeka u visokorizičnim skupinama bolesnika, npr. u bolesnika s oštećenjem bubrega, disfunkcijom jetre i/ili neravnotežom elektrolita. Također je potrebno dodatno istraživanje kako bi se ocijenio rizik od zlouporabe u podpopulaciji od interesa, odnosno bolesnicima sa psihijatrijskim komorbiditetima. Stručnjaci su također predložili dodatno praćenje rizika od napadaja, osobito bez konvulzija. Naposljetku je zapaženo da se kod dugotrajne primjene natrijeva oksibata mogu očekivati učinci na kognitivne funkcije. Stoga bi bilo preporučljivo pratiti štetne učinke natrijeva oksibata na kognitivne funkcije, osobito u bolesnika s postojećim kognitivnim oštećenjima.

Zaključci CHMP-a

Kao zaključak, nastavno na početnu procjenu i postupak preispitivanja, CHMP ostaje pri svojem prvotnom mišljenju da omjer koristi i rizika ovog lijeka za obje predložene indikacije nije povoljan.

Razlozi za mišljenje CHMP-a nakon postupka preispitivanja

Budući da:

- Povjerenstvo je razmotrilo obavijest o postupku upućivanja koji je pokrenula Austrija u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ jer su Danska, Španjolska, Finska, Francuska, Irska, Nizozemska, Portugal, Švedska i Ujedinjena Kraljevina izrazile prigovore na zahtjev za odobrenje za stavljanje u promet lijeka Alcover i pridruženih imena, u obliku granula u vrećici od 750 mg, 1250 mg i 1750 mg, za koje se smatra da predstavljaju potencijalan ozbiljan rizik za javno zdravlje;
- Povjerenstvo je pregledalo sve podatke dostavljene u pisanom i usmenom obrazloženju podnositelja zahtjeva u pogledu djelotvornosti i sigurnosti lijeka Alcover i pridruženih imena u obliku granula u vrećici od 750 mg, 1250 mg i 1750 mg za predložene indikacije za održavanje apstinencije od alkohola i liječenje sindroma ustezanja od alkohola; Povjerenstvo je također razmotrilo razloge za postupak preispitivanja koje je dostavio podnositelj zahtjeva i mišljenje *ad hoc* stručne skupine.
- Povjerenstvo smatra da podatci dostavljeni u prilog djelotvornosti lijeka Alcover u obliku granula u vrećicama za navedene indikacije podliježu važnim metodološkim ograničenjima u vezi s izvedbom ispitivanja (kao što su nedostatna veličina uzorka, odabir populacije bolesnika, *post hoc* analize). Stoga se smatra da su ti podatci nedostatni za utvrđivanje djelotvornosti lijeka Alcover u obliku granula u vrećicama za predložene indikacije;
- U pogledu utvrđenih i potencijalnih rizika povezanih s primjenom lijeka Alcover u obliku granula u vrećicama, Povjerenstvo je u svjetlu predloženih indikacija razmotrilo predložene mjere svođenja rizika na najmanju moguću mjeru, uglavnom u cilju ublažavanja potencijalnog rizika od zlouporabe, promjene ovisnosti i ustezanja;

Povjerenstvo je zaključilo da, u nedostatku dokaza o djelotvornosti lijeka Alcover u obliku granula u vrećicama, omjer koristi i rizika ovog lijeka za predložene indikacije nije povoljan.

Stoga Povjerenstvo predlaže odbijanje izdavanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka Alcover i pridruženih imena u obliku granula u vrećici od 750 mg, 1250 mg i 1750 mg.