

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Az Alcover tasakos granulátum hatóanyaga a nátrium-oxibát, amely a gamma-aminovajsav (GABA) egyik származékának, a gamma-hidroxivajsav (GHB) nátrium sója. A nátrium-oxibát parciális agonista GABA_A és GABA_B receptorokon egyaránt, és nagy affinitással kötődik a GHB-specifikus receptorokhoz is. A GABA-hoz hasonlóan összességében gátló hatást fejt ki a központi idegrendszerre (KIR).

A kérelmező, a Debrégeas & Associés (D&A) forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújtott be az Alcover 750 mg, 1250 mg és 1750 mg vonatkozásában a decentralizált eljárás keretében a 2001/83/EK irányelv 8. cikke (3) bekezdése értelmében teljes vegyes kérelemként alkoholfüggő felnőtt betegeknek az alkohol absztinencia hosszú távú fenntartására és alkoholelvonási szindróma kezelésére.

A kérelmet a referencia-tagállamnak, Ausztriának nyújtották be, az érintett tagállamok pedig a következők voltak: Dánia, Spanyolország, Finnország, Franciaország, Németország, Írország, Hollandia, Lengyelország, Portugália, Svédország és az Egyesült Királyság. A decentralizált eljárás során Németországban visszavonták a kérelmet.

A referencia-tagállam, Ausztria úgy ítélte meg, hogy a kérelemmel együtt benyújtott vizsgálatok alapján a hatásosság egyes tagállamok által felvetett hiányát nem lehetett alátámasztani. Továbbá figyelembe véve a javasolt kockázatminimalizáló intézkedéseket, a biztonságosságot elfogadhatónak tartották.

Azonban a tiltakozó érintett tagállamok azon a véleményen voltak, hogy bár a benyújtott vizsgálatok közül néhányban pozitív eredmények felé mutató trendek és bizonyos mértékű statisztikai szignifikancia jelentkezett, volt néhány sikertelen vizsgálat is. Figyelembe véve, hogy a bemutatott bizonyítékok főként *post hoc* elemzéseken alapultak, valamint jelentős heterogenitás mutatkozott a vizsgálati populációkban, a hatásosság átfogó bizonyítékai nem tekintették kellően szilárdnak. A biztonságosságot illetően aggályokat fejeztek ki a visszaélés/abúzus/függőség lehetséges kockázatával és más azonosított biztonságossági problémákkal kapcsolatosan, amelyekről úgy vélték, hogy túlságosan jelentősek és a javasolt kockázatminimalizáló intézkedésekkel nehezen csökkenthetők.

Mivel az eljárás során a hatásossággal, biztonságossággal és az átfogó előny-kockázat profillal kapcsolatos tiltakozásokat potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatnak tekintették, és a CMDh eljárás során nem jutottak megállapodásra, a referencia-tagállam, Ausztria a 2001/83/EK irányelv 29. cikke (4) bekezdése értelmében az eljárást a CHMP elé terjesztette.

A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése

Nem tekinthető úgy, hogy a benyújtott hatásossági vizsgálatok eredményei kellően szilárd bizonyítékokkal szolgálnának az Alcover (nátrium-oxibát) granulátum hatásosságának alátámasztásához az alkohol absztinencia fenntartásában és az alkoholelvonási szindróma kezelésében. A vizsgálatok elrendezésében számos hiba volt, beleértve a kis mintaméretet, a betegcsoport kiválasztását és az egyértelműen meghatározott, statisztikailag szignifikáns eredmények hiányát, és bár néhány vizsgálat pozitív eredmények felé mutató trendeket igazolt, volt néhány olyan vizsgálat is, amely egyértelműen sikertelen volt.

Az alkohol absztinencia fenntartásának javallatát illetően egyik vizsgálat sem felelt meg a klinikai hatásossági/biztonságossági vizsgálatokra vonatkozó, tudományos követelményeknek, ami egyértelműen bizonyítaná a hatásosságot a célzott, nagyon magas alkoholfogyasztás kockázati

szintet mutató betegcsoport esetében. Hogy igazolják a nátrium-oxibát granulátum hatásosságát a nagyon magas alkoholfogyasztás kockázati szintet mutató betegeknek, amely célpopulációt *post hoc* azonosították, a kérelmező több *post hoc* alcsoport elemzést és metaanalízist végzett el a klinikai vizsgálatokban nyert adatokkal az absztinencia középtávú és hosszú távú fenntartásában. Azonban ezeket az adatokat túl szórványosnak, nem konzisztensnek vagy nem kellően szilárdnak tartották az alkohol absztinencia fenntartása javallatának alátámasztásához a nagyon magas alkoholfogyasztás kockázati szintet mutató betegcsoport esetében. Mivel egyik alcsoport elemzést sem határozták meg előre, ezeket eleve gyengíti *post hoc* levezetett jellegük. Az SMO032/10/03, Gallimberti 1992, GATE 2 és Di Bello 1995 vizsgálatokból az absztinencia arányok eredményeit illetően az eltérő vizsgálati elrendezésektől, a *post hoc* kiválasztott betegcsoportoktól és a különböző vizsgálati időtartamoktól eltekintve nem lehet megállapítani, hogy a folyamatos absztinenciát mérték-e, illetve a reszponderek (amelyek utólagos meghatározása: a vizsgálatot befejező betegek magasnál alacsonyabb alkoholfogyasztás kockázati szinttel, illetve akik nem estek vissza a nagy mértékű alkoholfogyasztásba) ténylegesen a célzott betegcsoportot képezik-e a teljes absztinenciára törekedve. Továbbá a vizsgálatba bevont betegek száma eléggé alacsony volt, és csupán Gallimberti mutatott pozitív eredményeket, míg az SMO032/10/03 és Di Bello 1995 vizsgálatokban a nagyon magas alkoholfogyasztás kockázati szintet mutató betegeknek az absztinencia arányára vonatkozó eredményeket nem tekintették meggyőzőnek.

A GATE 2, SMO032/10/03, Gallimberti 1992 és Di Bello 1995 vizsgálatokat magában foglaló metaanalízis több módszertani hiányossággal bírt és minőségi aggályokat vetett fel, mint például azt, hogy a GATE 2 nem a kérdéses populációt értékelte, az SMO032/10/03 vizsgálat a magas/nagyon magas alkoholfogyasztás kockázati szintet mutató betegeknek csupán egy alcsoportját tartalmazta és nem sikerült elérnie a primer végpontját, a Gallimberti vizsgálat nem számolt be a primer végpontról és az utánpótlási időről, a Di Bello vizsgálat mintamérete nagyon kicsi volt (összesen $n=17$) és nem határozta meg a primer végpontot.

A kérelmező elvégzett egy alcsoport elemzést (hét randomizált klinikai vizsgálat és megfigyeléses vizsgálat metaanalízise), amely nem volt kellően robusztus ahhoz, hogy igazolja a gyógyszer hatásosságát az állított javallatban. Továbbá a meglévő forgalomba hozatali engedélyekre történő hivatkozás nem releváns az eltérő célcsoport és/vagy biztonságossági profil miatt.

Ezenfelül a CHMP megjegyezte, hogy – a klinikai vizsgálatok korlátozott mintamérete ellenére – ezt a betegcsoportot nem lehet „kis populációnak” tekinteni az Európai Gyógyszerügynökség kis populációkkal végzett klinikai vizsgálatokra vonatkozó iránymutatásában (CHMP/EWP/83561/2005) meghatározottak szerint.

Az alkoholelvonási szindróma javallatát illetően szintén nem igazolták a nátrium-oxibát granulátum hatásosságát a nagyon magas alkoholfogyasztás kockázatot mutató betegeknek. A Gallimberti 1989 vizsgálat volt az egyetlen placebo-kontrollált, randomizált vizsgálat a nátrium-oxibát értékelésére az alkoholelvonási szindróma kezelésében, amelyben kis minta ($n=11$ oxibát, illetve $n=12$ placebo) szerepelt, és a kezelés első 7 óráját értékelték, ami kedvező eredményeket mutatott az aktív kar vonatkozásában. Az aktív kar komparátorokkal benyújtott vizsgálatok (Gate 1, Nava 2007, Addolorato 1999 és Nimmerichter 2002) számos módszertani hibát mutattak, például nyílt elrendezés, kis mintaméret, heterogenitás a vizsgálati populációban, protokoll és meghatározott primer végpontok hiánya, nagy számú eredmény értékelése és hosszú bevásárlási időszak, ami a *post hoc* elemzésen alapuló következtetésekhez vezetett, amelyek nem szolgálnak elégséges bizonyítékokkal ahhoz, hogy alátámasszák a nátrium-oxibát granulátum alkalmazásának hatásosságát.

A kérelmező két prospektív, engedélyezés utáni hatásossági vizsgálatot javasolt, hogy

megegyeztetik a nátrium-oxibát hatásosságát az alkoholfüggő betegekben jelentkező alkoholelvonási szindróma kezelésében és a gyógyszer hosszú távú előnyeit az alkohol absztinencia fenntartásában. Bár az ilyen vizsgálatok megerősíthetik vagy tovább karakterizálhatják egy gyógyszer hatásosságát, nem helyettesíthetik a hatásosság igazolását az állított javallatokban, ami a forgalomba hozatali engedély egyik követelménye.

Az Alcover granulátum biztonságosságát illeti, jól ismert az abúzus / visszaélés / eltérítés / túladagolás / függőség / központi idegrendszeri / légzőszervi depresszió kockázata a nagyon magas alkoholfogyasztás kockázatot mutató betegekben. Az abúzus / visszaélés kockázata magasabb a többféle drogot fogyasztók (kokain vagy heroin) és/vagy súlyos pszichiátriai betegségben szenvedő betegek esetén. A kérelmező azt javasolta, hogy ezen kockázatok további csökkentése érdekében tegyék ellenjavallttá az Alcover granulátum alkalmazását speciálisan a súlyos pszichiátriai betegségekben szenvedő betegekben, valamint a korábbi vagy jelenlegi opiát- vagy kokainfüggőségben szenvedő betegekben.

A klinikai gyakorlatban a kockázatok további csökkentése érdekében a kérelmező további kockázatcsökkentő intézkedéseket javasolt a következőkön felül: terméktájékoztatóban szereplő figyelmeztetések/iránymutatás, az adag csökkentése a kezelés végén az elvonás kockázatának megelőzése érdekében, alkoholelvonási szindróma kezelése fekvőbetegként, figyelmeztetések és iránymutatás az egyidejű alkoholfogyasztással kapcsolatban, valamint a korlátozott felírás, kontrollált elosztási rendszer és csak 4 napi kezelést tartalmazó csomagolás bevezetése. Mivel a gyógyszer hatásossága nem igazolt, a kockázatminimalizáló intézkedések relevanciáját nem lehet megerősíteni.

Figyelembe véve a kérelmező által benyújtott és a CHMP előtt a szóbeli magyarázat során előadott, rendelkezésre álló, összes bizonyítékot, arra a következtetésre jutottak, hogy az adatok nem igazolják az Alcover granulátum hatásosságát az állított javallatokban. Figyelembe véve a mérsékelt reszponder arányokat a *post hoc* alcsoport elemzések során rövid távon, fennáll annak a lehetséges kockázata, hogy a nagyon magas alkoholfogyasztás kockázatot mutató betegek nem reagálnak kellőképpen az Alcover-re, azonban hosszabb távon így is kialakulhat nátrium-oxibát függőség. A fentiek és a készítménnyel kapcsolatban azonosított kockázatok fényében a CHMP azon a véleményen volt, hogy az Alcover tasakos granulátum és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja nem kedvező.

Felülvizsgálati eljárás

A CHMP 2017 júniusi ülésén a CHMP vélemény elfogadását követően a kérelmező, a Debrégeas & Associés (D&A) a vélemény felülvizsgálatát kérte.

A CHMP megbeszélése a felülvizsgálat indoklásával kapcsolatban

A CHMP alaposan megvizsgálta a felülvizsgálatra vonatkozóan a kérelmező által benyújtott, részletes indoklást az Alcover granulátum alkalmazását illetően az alkohol absztinencia hosszú távú fenntartásában nagyon magas alkoholfogyasztási kockázatot mutató, alkoholfüggő betegekben és az akut alkoholelvonási szindróma kezelésében, továbbá figyelembe vette egy 2017. október 4-én összehívott, *ad hoc* szakértői csoporttal történt konzultáció eredményét.

Összességében a CHMP fenntartja eredeti véleményét, miszerint a benyújtott klinikai vizsgálatok eredményei nem elégségesek ahhoz, hogy alátámasszák az Alcover (nátrium-oxibát) granulátum

hatásosságát az alkohol absztinencia fenntartásában és az alkoholelvonási szindróma kezelésében, mivel számos hiányosság mutatkozott a klinikai vizsgálatok elrendezésében, beleértve a nyílt elrendezést, a kis mintaméretet, a betegcsoport kiválasztását és a világosan meghatározott, statisztikailag szignifikáns eredmények hiányát, a vizsgálat kezdetén nem rögzített alkoholfogyasztási kockázatot, a komparátor alacsony adagját, valamint a görcsökre vagy a delíriumra, mint az alkoholelvonás leginkább aggodalmat okozó eseményeire gyakorolt hatások vizsgálatának hiányát. A bizottság gondosan megvizsgálta a kérelmező azon javaslatát is, hogy végezzenek el egy engedélyezés utáni hatásossági vizsgálatot. Azonban a javasolt, engedélyezés utáni vizsgálat elvégzése nem befolyásolná vagy módosítaná a bizottság azon következtetését, hogy a gyógyszer hatásossága nem igazolt. Az igazolt, pozitív előny-kockázat profil hiányában a bizottság nem javasolhatja a forgalomba hozatali engedély kiadását, és a javasolt, engedélyezés utáni vizsgálat nem releváns. Azt is hangsúlyozták, hogy az engedélyezés utáni hatásossági vizsgálatokat – ahogy azt a 357/2014/EU bizottsági felhatalmazáson alapuló rendelet meghatározza – nem lehet felhasználni a forgalomba hozatali engedély korai kiadásának, illetve az olyan gyógyszerek forgalomba hozatali engedélye kiadásának indoklásaként, amelyeknek az előny-kockázat profilja nem pozitív.

Az Alcover granulátum alkalmazásával kapcsolatosan azonosított és lehetséges kockázatokkal kapcsolatosan, különösen az eltérítés, az abúzus, a függőség kialakulásának és egyidejű alkoholfogyasztás esetén a toxicitás kockázatára vonatkozóan, a bizottság úgy vélte, hogy a javasolt kockázatminimalizáló intézkedések megvalósíthatósága, arányossága és hatékonysága az igazolt hatásosság hiányában nem tekinthető evidensnek az állított javallatokban. A fentiek alapján a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy fenntartja korábbi véleményét, miszerint a gyógyszer előny-kockázat profilja negatív mindkét javasolt javallatban.

Szakértői konzultáció

A CHMP kikérte egy *ad hoc* szakértői csoport tanácsát a Debrégeas & Associés (D&A) által benyújtott, részletes indoklás részét képező, egyes szempontokat illetően.

A szakértők egyetértettek az alkohol absztinencia kezelésében és fenntartásában fennálló, kielégítetlen klinikai igény és ebben a helyzetben a több farmakológiai terápiás alternatív szüksége vonatkozásában. A szakértők megjegyezték, hogy ezeknek a betegeknek csupán kis része kap ténylegesen gyógyszeres kezelést, és általában csak egy korlátozott részük reagál ezekre a kezelésekre. A szakértők úgy vélték, hogy a nátrium-oxibát potenciálisan értékes kiegészítése lehet a jelenlegi terápiás fegyvertárnak az alkohol absztinencia fenntartásában, ha megfelelő adatok támasztják alá. Az akut alkoholelvonási szindróma kezelését illetően a szakértők osztották azt a nézetet, hogy jelenleg rendelkezésre állnak jól megalapozott, bizonyítékokon alapuló gyógyszeres kezelések, nevezetesen benzodiazepinek, amelyeket az Európai Unió egész területén alkalmaznak. Azonban elismerték, hogy klinikai szempontból hasznos lehet egy olyan készítmény, amely mindkét helyzetben (akut elvonás és az absztinencia fenntartása) alkalmazható. Nevezetesen pragmatikai okok miatt előnyös lenne egy olyan gyógyszert, amely kedvező hatást fejt ki a sóvárgási folyamatra, ezáltal pedig lehetővé teszi, hogy a fekvőbeteg járóbeteg legyen. Ahhoz a tényhez is hozzászóltak, hogy a nátrium-oxibátnak szerepe lehet a benzodiazepin-függő betegeknel.

A szakértők egyetértettek abban, hogy bár a jelenleg rendelkezésre álló adatok alátámasztanak egy valószínű hatást és biztatóak, a hatásosságra vonatkozó bizonyítékok erőssége nem elégséges. Erősebb szignált találtak a hatásosságra a legsúlyosabb állapotú populációban, ami

ígéretes eredmény volt, mivel ezek a betegek kevésbé hajlamosak a placebo reakcióra és korlátozottak a terápiás lehetőségeik. A szakértők úgy vélték, hogy a vállalat egy érdekes feltételezést vetett fel, amely megerősítést igényel egy prospektív, jól megtervezett, a célpopulációval végzett vizsgálatban. Kiegészítő pontként a szakértők hozzászóltak a gyógyszer lehetséges szerepéhez, mint szubsztitúciós terápia vagy a sóvárgás csökkentése és az absztinencia meghosszabbítása. Hangsúlyozták azonban, hogy a készítmény farmakokinetikai jellemzői kedvezőtlenek lehetnek a szubsztitúció céljára a rövid féléletidő miatt, és klinikai nézőpontból a teljes absztinenciát nem mindig lehet elérni. Az egyik szakértő, aki kiterjedt tapasztalattal rendelkezett a forgalmazott Alcover folyadék használatával kapcsolatban, azon a véleményen volt, hogy a nátrium-oxibát hatásossága klinikailag bizonyított, és egy vizsgálat elvégzését javasolta az engedélyezés utáni környezetben.

Bár a szakértők elismerték ezen a területen egy randomizált klinikai vizsgálat által jelentett módszertani kihívásokat, egy prospektív, multicentrikus, placebo-kontrollált, megvalósítható vizsgálat elvégzését javasolták a célzott populáció eredményeinek megerősítése érdekében. A rendelkezésre álló adatok és a szakértői javaslat alapján újra kell definiálni azt a célpopulációt, akik számára várhatóan leginkább előnyös a kezelés. A vizsgálati időtartamnak lehetővé kell tennie a hatásosságra vonatkozó következtetések levonását, és legalább 3 hónapos kezelést, valamint egy előre meghatározott utánpótlási időszakot kell tartalmaznia. A kimenetek mérőszámait illetően a szakértők úgy vélték, hogy adatokat kell gyűjteni a folyamatos absztinencia és az ártalomcsökkentés vonatkozásában egyaránt. Ugyanakkor a szakértők elismerték, hogy nehéz lehet értékelni mindkét végpontot egyazon vizsgálati elrendezésen belül és sikeres eredményeket kapni azokra. Elfogadható lehet a végpontok egyikére összpontosító elrendezés a másikkal összehasonlítva csupán kiegészítő adatokkal. A sóvárgás és a kognitív szempontok szintén szóba jönnek másodlagos kimeneteli mérőszámként. A betegek együttműködésének értékelését fontosnak tartották. A szakértők egyetértettek abban, hogy a pszichiátriai társbetegségek stabilizált betegek esetében ne jelentsenek kizárási feltételt, figyelembe véve a nagy mértékű orvosi igényt ennél a betegcsoportnál.

A kérelmező által javasolt kockázatminimalizáló intézkedéseket a szakértők általánosságban szívesen fogadták, bár néhány közülük kevésbé reális lehet, nevezetesen a csomagolás 4 napi kezelésre történő korlátozására vonatkozó intézkedés, amelynek kezelése nehézkes lehet a klinikai gyakorlatban, illetve a súlyos pszichiátriai betegségekre és a többszörös függőségre vonatkozó ellenjavallatok, amelyeket nem tartottak megfelelőnek a célpopuláció tükrében. Összességében, bár a szakértők úgy vélték, hogy a gyógyszer szedésének körülményei jól szabályozottak, és eddig nem számoltak be súlyos biztonságossági problémákról, aggályokat vetettek fel a készítménynek a magas kockázatú csoportoknál, például vesekárosodás, májműködési zavar és/vagy az elektrolit-egyensúly zavara esetén történő alkalmazásával kapcsolatban. További vizsgálatokra van szükség a pszichiátriai társbetegségekben szenvedő, kérdéses alcsoportban az abúzus kockázatának értékelésére is. Ezenfelül a szakértők támogatták a görcsök, különösen a konvulzió nélküliek, kockázatának további ellenőrzését. Végül, megjegyezték, hogy várhatóan a nátrium-oxibát hosszú távú alkalmazása hatással lehet a kognitív funkcióra. Ezért tanácsos lenne a nátrium-oxibát kognitív mellékhatásainak monitorozása, különösen a már fennálló kognitív zavarban szenvedő betegek esetében.

A CHMP következtetései

Összefoglalva, az eredeti értékelés és a felülvizsgálati eljárás alapján a CHMP fenntartja eredeti véleményét, miszerint a gyógyszer előny-kockázat profilja nem kedvező egyik javasolt javallatban sem.

A CHMP véleményének indoklása a felülvizsgálati eljárást követően

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta az Ausztria által a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése értelmében benyújtott betérjesztésre vonatkozó értesítést, amelynél Dánia, az Egyesült Királyság, Finnország, Franciaország, Hollandia, Írország, Portugália, Spanyolország és Svédország tiltakozását fejezte ki az Alcover és kapcsolódó nevek 750 mg, 1250 mg és 1750 mg tasakos granulátum forgalomba hozatali engedély iránti kérelme vonatkozásában, amely gyógyszereket potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatnak tartottak.
- A bizottság áttekintette a kérelmező által írásban benyújtott és a szóbeli magyarázat során előadott adatok összességét az Alcover és kapcsolódó nevek 750 mg, 1250 mg és 1750 mg tasakos granulátum hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatosan az alkohol absztinencia fenntartására és az alkoholelvonási szindróma kezelésére vonatkozóan javasolt javallatokban. A bizottság megvizsgálta a kérelmező által a felülvizsgálati eljárás során benyújtott indoklást is, valamint egy *ad hoc* szakértői csoport szempontjait.
- A bizottság azon a véleményen volt, hogy az állított javallatokban az Alcover tasakos granulátum hatásosságának alátámasztására benyújtott adatok releváns módszertani korlátokkal bírnak a vizsgálatok elrendezésével kapcsolatosan (például elégtelen mintaméret, betegcsoport kiválasztása, *post hoc* elemzések). Ezeket az adatokat ezért nem tekintették elégségesnek ahhoz, hogy igazolják az Alcover tasakos granulátum hatásosságát a javasolt javallatokban.
- Az Alcover granulátum alkalmazásával kapcsolatosan azonosított és lehetséges kockázatokkal kapcsolatosan a bizottság megvizsgálta a javasolt kockázatminimalizáló intézkedéseket, főként az abúzus, addikció/függőség kialakulása és elvonás lehetséges kockázatának csökkentése érdekében a javasolt javallatok fényében.

A bizottság arra a következtetésre jutott, hogy az Alcover tasakos granulátum hatásossága igazolásának hiányában a gyógyszer előny-kockázat profilja nem kedvező a javasolt javallatokban.

Ezért a bizottság a forgalomba hozatali engedélyek kiadásának elutasítását javasolja az Alcover és kapcsolódó nevek 750 mg, 1250 mg, 1750 mg tasakos granulátum vonatkozásában.