

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Alcover granuli in bustina contiene il principio attivo sodio oxibato, ovvero il sale di sodio dell'acido gamma-idrossibutirrico (GHB), un derivato dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA). Il sodio oxibato è un agonista parziale su entrambi i recettori GABA_A e GABA_B e si lega anche con alta affinità ai recettori specifici del GHB. Come il GABA, esercita un generale effetto inibitorio sul sistema nervoso centrale (SNC).

Il richiedente Debrégeas & Associés (D&A) ha presentato una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per Alcover 750 mg, 1 250 mg e 1 750 mg mediante la procedura decentrata (DCP) basata giuridicamente sull'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE, sotto forma di una domanda completa mista relativa al trattamento del mantenimento a lungo termine dell'astinenza alcolica e della sindrome di astinenza dall'alcool in pazienti adulti dipendenti dall'alcool.

La domanda è stata presentata allo Stato membro di riferimento (RMS): Austria e gli Stati membri interessati (CMS): Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Irlanda, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Spagna, Svezia e Regno Unito. La domanda è stata ritirata in Germania durante la DCP.

Lo Stato membro di riferimento, l'Austria, ha ritenuto che, sulla base degli studi presentati all'interno della domanda, non poteva essere comprovata un'inefficacia, come asserito da alcuni Stati membri. Inoltre, la sicurezza è stata ritenuta accettabile, tenuto conto delle attività di minimizzazione del rischio.

Comunque, gli Stati membri interessati (CMS) dissenzienti erano del parere che, nonostante vi fossero una tendenza verso i risultati positivi in alcuni studi presentati e un certo grado di significatività statistica, vi erano anche alcuni studi falliti. Considerando che le prove presentate si basavano essenzialmente su analisi *post hoc* e che vi è in aggiunta una notevole eterogeneità nelle popolazioni oggetto di studio, nel complesso le prove di efficacia non sono state ritenute abbastanza solide. In termini di sicurezza, sono stati espressi timori riguardo al potenziale rischio di uso improprio/abuso/dipendenza e riguardo ad altre questioni di sicurezza individuate, ritenute troppo considerevoli e difficili da ridurre mediante le attività di minimizzazione del rischio proposte.

Dato che le obiezioni sollevate sull'efficacia, sulla sicurezza e sul rapporto rischi/benefici complessivo durante la procedura sono state considerate un potenziale rischio grave per la salute pubblica e non è stato possibile raggiungere un accordo durante la procedura del gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (*Co-ordination group for Mutualrecognition and Decentralised procedures - human*, CMDh), la procedura è stata deferita al comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE dall'Austria, in veste di RMS.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

I risultati degli studi di efficacia presentati non possono essere considerati idonei a fornire prove sufficientemente solide in modo da accertare l'efficacia di Alcover (sodio oxibato) granuli nel mantenimento dell'astinenza alcolica e nel trattamento della sindrome di astinenza dall'alcool (*alcohol withdrawal syndrome*, AWS). Nella fase di progettazione di questi studi si sono presentati diversi inconvenienti, tra cui dimensioni limitate del campione, scelta della popolazione di pazienti e mancanza di risultati chiaramente definiti e statisticamente significativi e, nonostante alcuni di questi studi mostrassero tendenze a risultati positivi, vi sono stati anche dei casi in cui alcuni studi si sono rivelati nettamente un fallimento.

Per quanto riguarda l'indicazione per il mantenimento dell'astinenza alcolica, nessuno di questi studi può essere considerato in linea con i requisiti scientifici di uno studio clinico sull'efficacia e sulla sicurezza che dovrebbero dimostrare chiaramente l'efficacia nel gruppo di pazienti oggetto dello studio con livelli di consumo a rischio molto elevato (*Drinking Risk Level - DRL*). Al fine di dimostrare l'efficacia dei granuli di sodio oxibato nei pazienti con DRL molto elevato, la popolazione bersaglio identificata *post hoc*, il richiedente ha eseguito diverse analisi di sottogruppi *post hoc* e meta-analisi dei dati ottenuti tramite sperimentazioni cliniche sul mantenimento a medio e a lungo termine dell'astinenza. Tuttavia, questi dati sono stati considerati troppo scarsi, non coerenti o non sufficientemente solidi per comprovare il mantenimento dell'indicazione di astinenza alcolica in questa popolazione di pazienti con DRL molto elevato. Dato che nessuna delle analisi di sottogruppi era stata predeterminata, queste sono intrinsecamente indebolite dalla loro natura derivata *post hoc*. Riguardo ai risultati del tasso di astinenza derivanti dallo studio SMO032/10/03, Gallimberti 1992, GATE 2 e Di Bello 1995, oltre a diversi disegni di studio, gruppi di pazienti scelti *post hoc*, diversa durata dello studio, non si può concludere che sia stata misurata un'astinenza continua e che i soggetti responder (definiti a posteriori come coloro che hanno completato lo studio con un DRL < alto o che non hanno mostrato una ricaduta in un elevato consumo di alcool) coincidano in realtà con il gruppo di soggetti finalizzato al raggiungimento di una completa astinenza prefissata. Inoltre, il numero di pazienti inserito era piuttosto esiguo e solo Gallimberti ha mostrato risultati positivi, laddove i risultati sul tasso di astinenza nei pazienti con DRL molto elevato derivanti dallo studio SMO032/10/03 e da Di Bello 1995 sono considerati inconcludenti.

Le meta-analisi che comprendevano GATE 2, SMO032/10/03, Gallimberti 1992 e Di Bello 1995, presentano diversi difetti metodologici e perplessità inerenti la qualità, per esempio: GATE 2 non ha esaminato la popolazione interessata; la sperimentazione SMO032/10/03 ha incluso soltanto un sottogruppo di pazienti con DRL elevato/molto elevato e non è riuscita a soddisfare l'endpoint primario; la sperimentazione Gallimberti non ha riportato alcun endpoint primario né alcun periodo di follow-up; lo studio Di Bello è stato condotto su un campione dalle dimensioni molto ridotte (totale n=17) e non è riuscito a dettagliare l'endpoint primario.

Il richiedente ha eseguito un'analisi di sottopopolazioni (meta-analisi di sette sperimentazioni controllate randomizzate e studi osservazionali), che non si è rivelata sufficientemente solida per comprovare l'efficacia del medicinale nell'indicazione richiesta. Inoltre, i riferimenti ad altre autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti non sono rilevanti a causa delle diverse popolazioni bersaglio e/o del profilo di sicurezza.

Il CHMP ha altresì osservato che, malgrado i campioni dalle dimensioni limitate nelle sperimentazioni cliniche, questa popolazione di pazienti non può essere considerata "ridotta" come definito dall'EMA in "Guideline on Clinical Trials in Small Populations" (CHMP/EWP/83561/2005).

In riferimento all'indicazione per la sindrome di astinenza dall'alcool (AWS), l'efficacia dei granuli a base di sodio oxibato nei pazienti con DRL molto elevato non è stata neanche accertata. La sperimentazione Gallimberti 1989 è stata l'unica sperimentazione controllata con placebo randomizzata a esaminare il sodio oxibato nel trattamento di AWS, condotta su un campione ridotto (n=11 con oxibato rispetto a n=12 con placebo), valutando le prime 7 ore di trattamento e mostrando risultati positivi nel braccio attivo. Le sperimentazioni presentate con comparatori di bracci attivi (Gate 1, Nava 2007, Addolorato 1999 e Nimmerrichter 2002) mostravano diversi difetti metodologici quali disegno in aperto, campione dalle dimensioni ridotte, eterogeneità nella popolazione di studio, assenza di protocollo o di endpoint primari definiti, valutazione di un numero elevato di risultati e un lungo periodo di arruolamento, tutti elementi che conducono a conclusioni basate su analisi *post hoc* non idonee a fornire prove sufficienti a comprovare l'efficacia dell'utilizzo di granuli a base di sodio oxibato nel trattamento di AWS.

Il richiedente ha proposto due studi prospettici sull'efficacia successivi all'autorizzazione (*Post-Authorisation Efficacy Studies*, PAES) per confermare l'efficacia del sodio oxibato nel trattamento di AWS in pazienti dipendenti dall'alcool e i benefici a lungo termine nel mantenimento dell'astinenza alcolica. Sebbene tali studi potrebbero confermare o caratterizzare in modo più accurato l'efficacia del medicinale, non possono sostituire la dimostrazione di efficacia nelle indicazioni richieste, il che costituisce un requisito dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

In merito alla sicurezza di Alcover granuli, il rischio di abuso/uso improprio/diversione/sovradosaggio/dipendenza/depressione respiratoria/del SNC nei pazienti con DRL molto elevato è ben noto. Rischi di abuso/uso improprio sono maggiori in utilizzatori di polifarmaco (cocaina o eroina) e/o in pazienti con gravi patologie psichiatriche concomitanti. Il richiedente ha proposto di ridurli ulteriormente mediante una controindicazione dell'uso di Alcover granuli esplicitamente nei pazienti con gravi disturbi psichiatrici e nei pazienti con co-dipendenza passata o presente da oppiacei o cocaina.

Al fine di attenuare ulteriormente tali rischi nella pratica clinica, il richiedente ha proposto: attività aggiuntive di minimizzazione del rischio oltre alle avvertenze/indicazioni contenute nelle informazioni sul prodotto; riduzione della dose al termine del trattamento in modo da evitare il rischio di astinenza; strutture ospedaliere per il trattamento di AWS; avvertenze e indicazioni in caso di consumo di alcool concomitante; attuazione di un sistema di distribuzione controllato e limitato su prescrizione e una confezione contenente solo un trattamento per 4 giorni. Dato che l'efficacia del medicinale non è accertata, non è stato possibile confermare la rilevanza delle attività di minimizzazione del rischio.

Tenendo conto di tutte le prove disponibili presentate dal richiedente e della spiegazione orale al cospetto del CHMP, si è giunti alla conclusione che i dati non accertano l'efficacia di Alcover granuli nelle indicazioni richieste. Considerando le percentuali modeste dei soggetti responder nelle analisi dei sottogruppi post hoc a breve termine, vi è un potenziale rischio che i pazienti con DRL molto elevato non rispondano in modo sufficiente ad Alcover, ma presentino comunque la possibilità di diventare dipendenti dal sodio oxibato a lungo termine. In considerazione di quanto esposto e dei rischi individuati correlati al prodotto, il CHMP era del parere che il rapporto rischi/benefici di Alcover granuli in bustine e denominazioni associate non sia favorevole.

Procedura di riesame

In seguito all'adozione del parere del CHMP in occasione della riunione del CHMP di giugno 2017, il richiedente Debrégeas & Associés (D&A) ha presentato una domanda di riesame del parere.

Discussione del CHMP sui motivi del riesame

Il CHMP ha esaminato attentamente i motivi dettagliati del riesame presentati dal richiedente riguardo all'utilizzo di Alcover granuli nel mantenimento a lungo termine dell'astinenza alcolica in pazienti affetti da dipendenza da alcool con livelli di consumo a rischio molto elevato (*very high Drinking Risk Level*, VH-DRL) e nel trattamento di sindrome di astinenza dall'alcool (AWS) e ha tenuto conto dell'esito della consultazione di un gruppo di esperti ad hoc il 4 ottobre 2017.

Nel complesso, il CHMP mantiene il suo parere iniziale relativo al fatto che i risultati degli studi clinici presentati non sono sufficienti ad accertare l'efficacia di Alcover (sodio oxibato) granuli nel mantenimento dell'astinenza alcolica e nel trattamento della sindrome di astinenza dall'alcool (AWS) considerati i diversi inconvenienti nel disegno di questi studi, tra cui disegni in aperto,

dimensioni limitate del campione, scelta della popolazione di pazienti e mancanza di risultati chiaramente definiti e statisticamente significativi, DRL non registrato al basale, bassa dose del comparatore e mancata valutazione degli effetti su crisi convulsive o delirio quali eventi di maggiore preoccupazione in astinenza da alcool. Il comitato ha inoltre considerato attentamente la proposta del richiedente di eseguire uno studio sull'efficacia successivo all'autorizzazione. Tuttavia, la conduzione dello studio proposto dopo l'autorizzazione non influirebbe o modificherebbe la conclusione del comitato relativa al fatto che l'efficacia del medicinale non è accertata. In assenza di un rapporto rischi/benefici positivo accertato, il comitato non è in grado di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio e lo studio proposto dopo l'autorizzazione non è rilevante. Viene altresì evidenziato il fatto che gli studi sull'efficacia successivi all'autorizzazione, come disciplinati dal regolamento delegato (UE) n. 357/2014 della Commissione, non devono essere usati a giustificazione del rilascio prematuro o meno di un'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per cui non si ritiene positivo il rapporto rischi/benefici.

Per quanto riguarda i potenziali rischi individuati correlati all'uso di Alcover granuli, in particolare i rischi di diversione, abuso, passaggio di dipendenza e tossicità qualora somministrato in associazione ad alcool, il comitato ha ritenuto che la fattibilità, la proporzionalità e l'efficacia reale delle attività di minimizzazione del rischio proposte non possono essere considerate evidenti in assenza di un'efficacia dimostrata nelle indicazioni richieste. Sulla base di quanto precede, il comitato è giunto alla conclusione di confermare il parere precedente relativo al fatto che il rapporto rischi/benefici di questo medicinale è negativo per entrambe le indicazioni proposte.

Consultazione di esperti

Il CHMP ha consultato un gruppo di esperti invitati ad un'apposita riunione su alcuni degli aspetti che rientravano nelle motivazioni dettagliate presentate da Debrégeas & Associés (D&A).

Gli esperti si sono dichiarati concordi in merito all'esigenza clinica insoddisfatta nella gestione del mantenimento dell'astinenza alcolica e alla necessità di un maggior numero di alternative di trattamento farmacologico in tale situazione. Gli esperti hanno osservato che solo a una minoranza di questi pazienti viene di fatto somministrata una farmacoterapia e che, di solito, soltanto una limitata percentuale di questa minoranza risponde a tali trattamenti. Secondo gli esperti, il sodio oxibato può essere una preziosa integrazione all'attuale armamentario terapeutico nel mantenimento dell'astinenza alcolica, purché ciò sia avvalorato da dati adeguati. Per quanto riguarda il trattamento della sindrome acuta da sospensione, gli esperti hanno condiviso l'opinione secondo cui sono attualmente disponibili trattamenti farmacologici consolidati basati su dati concreti, vale a dire le benzodiazepine, che sono utilizzati in tutta l'Unione europea. Tuttavia, è stato riconosciuto che potrebbe essere utile, dal punto di vista clinico, disporre di un prodotto che si possa usare in entrambe le situazioni (sospensione acuta e mantenimento dell'astinenza). In particolare potrebbe risultare vantaggioso, per motivi pratici, disporre di un farmaco che produca un impatto favorevole sul processo di craving e permetta in tal modo al paziente di passare dal trattamento ospedaliero a quello ambulatoriale. Tale osservazione riguarda anche il fatto che, per i pazienti trattati con benzodiazepine, il sodio oxibato potrebbe avere un ruolo nella terapia della dipendenza.

Gli esperti hanno convenuto che, sebbene i dati attualmente disponibili indichino un effetto plausibile e siano incoraggianti, le prove della sua efficacia sono insufficienti. Un indice più consistente di efficacia è stato riscontrato nella popolazione più grave: questo è un risultato promettente poiché questi pazienti sono meno portati a rispondere al placebo e hanno opzioni

terapeutiche limitate. Secondo gli esperti, l'azienda ha avanzato un'ipotesi interessante che richiede una conferma nell'ambito di una sperimentazione prospettica adeguatamente progettata sulla popolazione target. Gli esperti hanno inoltre formulato osservazioni sulle potenzialità di questo farmaco come trattamento sostitutivo o al fine di ridurre il craving e prolungare l'astinenza. È stato tuttavia evidenziato che le proprietà farmacocinetiche del prodotto possono risultare sfavorevoli per una sostituzione a causa della breve emivita e, da un punto di vista clinico, è possibile che non sempre si ottenga l'astinenza totale. Uno degli esperti con una vasta esperienza nell'uso dell'Alcover commercializzato in forma liquida ha ritenuto che l'efficacia del sodio oxibato sia clinicamente dimostrata e ha consigliato di condurre uno studio post-approvazione.

Pur avendo riconosciuto le sfide metodologiche che comporta lo svolgimento di una sperimentazione clinica randomizzata in questo campo, gli esperti hanno raccomandato di effettuare uno studio prospettico, multicentrico, controllato con placebo ed effettuabile per confermare i risultati nella sottopopolazione di interesse. Occorre definire meglio la popolazione target che dovrebbe beneficiarne maggiormente in base ai dati disponibili e alla consulenza degli esperti. La durata dello studio dovrebbe permettere di trarre conclusioni sull'efficacia e comprendere almeno 3 mesi di trattamento e un periodo di follow-up predefinito. Per quanto concerne le misure di esito, secondo gli esperti si dovrebbero acquisire dati sia sull'astinenza continua che sulla riduzione dei danni. Tuttavia, gli esperti hanno riconosciuto che potrebbe essere difficile valutare e ottenere risultati positivi per entrambi gli endpoint nell'ambito dello stesso disegno sperimentale. Un disegno incentrato su uno di questi due endpoint con dati supplementari relativi solo all'altro potrebbe essere accettabile. Inoltre, gli aspetti cognitivi e quelli che riguardano il craving si possono considerare misure di esito secondarie. La valutazione del grado di adesione dei pazienti è stata ritenuta importante. Gli esperti hanno convenuto che le comorbidità psichiatriche presenti nei pazienti stabilizzati non dovrebbero costituire un criterio di esclusione, considerando l'elevata necessità medica di questo gruppo di pazienti.

Per quanto riguarda le misure di riduzione dei rischi proposte dal richiedente, gli esperti le hanno generalmente apprezzate benché alcune possano essere meno realistiche, in particolare la misura che limita a 4 i giorni di trattamento coperti dalla confezione, una restrizione che può essere difficile da gestire nella pratica clinica, nonché le controindicazioni riguardanti gravi patologie psichiatriche e polidipendenze; considerando la popolazione target, questo non è stato considerato opportuno. Nel complesso, benché gli esperti abbiano ritenuto che le condizioni per assumere il farmaco siano adeguatamente controllate e finora non siano stati segnalati gravi problemi di sicurezza, sono stati sollevati dubbi sull'uso del prodotto nei pazienti appartenenti a gruppi ad alto rischio, per esempio quelli affetti da compromissione della funzionalità renale, disfunzione epatica e/o squilibrio elettrolitico. Occorrono ulteriori ricerche anche per valutare il rischio di abuso presso la sottopopolazione di interesse con comorbidità psichiatriche. Gli esperti si sono inoltre dichiarati favorevoli a un ulteriore monitoraggio del rischio di crisi epilettiche, in particolare quelle non convulsive. Infine, è stata osservata la possibilità di prevedere gli eventuali effetti sulla funzione cognitiva prodotti dall'uso a lungo termine del sodio oxibato. Sarebbe pertanto consigliabile monitorare gli effetti cognitivi negativi del sodio oxibato, soprattutto nei pazienti affetti da deterioramento cognitivo preesistente.

Conclusioni del CHMP

Infine, a seguito della valutazione iniziale e della procedura di riesame, il CHMP ha confermato il parere iniziale secondo cui il rapporto rischi/benefici di questo medicinale non è favorevole per entrambe le indicazioni proposte.

Motivi del parere del CHMP a seguito della procedura di riesame

Considerato che,

- il comitato ha preso in esame la notifica del deferimento avviato dall'Austria ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE, dove Danimarca, Finlandia, Francia, Irlanda, Paesi Bassi, Portogallo, Spagna, Svezia e Regno Unito hanno sollevato obiezioni in merito alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per Alcover e denominazioni associate, 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg granuli in bustine, che sono state considerate un potenziale rischio grave per la salute pubblica;
- il comitato ha riesaminato la totalità dei dati forniti dal richiedente in forma scritta e orale e correlati all'efficacia e alla sicurezza di Alcover e denominazioni associate, 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg granuli in bustine nelle indicazioni proposte per il mantenimento dell'astinenza alcolica e per il trattamento della sindrome di astinenza dall'alcool; il comitato ha inoltre preso in esame i motivi presentati dal richiedente all'interno della procedura di riesame e le opinioni derivanti da un gruppo di esperti ad hoc;
- il comitato era del parere che i dati presentati a sostegno dell'efficacia di Alcover granuli in bustine nelle indicazioni richieste risentissero delle rilevanti limitazioni metodologiche legate al disegno degli studi (quali campione dalle dimensioni inadeguate, selezione della popolazione di pazienti, analisi a posteriori). Questi dati sono pertanto considerati inadeguati ad accertare l'efficacia di Alcover, granuli in bustine, nelle indicazioni proposte;
- per quanto riguarda i potenziali rischi individuati correlati all'uso di Alcover granuli in bustine, il comitato ha preso in esame le attività di minimizzazione del rischio proposte, principalmente volte ad attenuare il potenziale rischio di abuso, passaggio di dipendenza e astinenza alla luce delle indicazioni proposte;

il comitato ha concluso che, in assenza di dimostrazione dell'efficacia di Alcover granuli in bustine, il rapporto rischi/benefici di questo medicinale non è favorevole nelle indicazioni proposte.

Pertanto, il comitato raccomanda il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Alcover e denominazioni associate, 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg granuli in bustine.