

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Alcover grânulos em saqueta contém a substância ativa oxibato de sódio, que é o sal de sódio do ácido gama-hidroxibutírico (GHB), um derivado do ácido gama-aminobutírico (GABA). O oxibato de sódio é um agonista parcial nos recetores GABA_A e GABA_B e também se liga com elevada afinidade a recetores específicos do GHB. Tal como o GABA, exerce um efeito geral inibitório no sistema nervoso central (SNC).

O requerente Debrégeas & Associés (D&A) submeteu um pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) para Alcover 750 mg, 1250 mg e 1750 mg através do procedimento descentralizado (PDC) ao abrigo da base legal do artigo 8.º, n.º 3, da Diretiva 2001/83/CE, na forma de um pedido completo misto para o tratamento de manutenção de longo prazo da abstinência de álcool e da síndrome de privação do álcool em doentes adultos dependentes do álcool.

O pedido foi apresentado ao Estado-Membro de referência (EMR), a Áustria, e aos Estados-Membros envolvidos (EME), a Dinamarca, a Alemanha, a Irlanda, a Espanha, a França, os Países Baixos, a Polónia, Portugal, a Finlândia, a Suécia e o Reino Unido. O pedido na Alemanha foi retirado durante o PDC.

O Estado-Membro de referência (EMR), a Áustria, considerou que, com base nos estudos submetidos com o pedido, não era possível sustentar a falta de eficácia alegada por alguns Estados-Membros. Além disso, a segurança foi considerada aceitável tendo em consideração as medidas de minimização do risco (MMR) propostas.

No entanto, os Estados-Membros envolvidos (EME) objetantes entenderam que, embora existissem tendências para resultados positivos entre alguns dos estudos submetidos e algum nível de significado estatístico, também existiam alguns estudos sem sucesso. Considerando que os resultados apresentados se baseavam principalmente em análises *post hoc* e que também existe uma heterogeneidade significativa nas populações dos estudos, os resultados globais relativos à eficácia não foram considerados suficientemente robustos. Relativamente à segurança, foram expressas preocupações acerca do potencial risco de utilização incorreta/abuso/dependência e de outras questões de segurança identificadas, que foram consideradas demasiado substanciais e difíceis de mitigar com as MMR propostas.

Dado que as objeções levantadas durante o procedimento relativamente à eficácia, à segurança e à relação benefício-risco global foram consideradas um potencial risco grave para a saúde pública e não foi possível chegar a um entendimento durante o procedimento do CMDh, o procedimento foi remetido para o CHMP, ao abrigo do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE, pelo EMR, a Áustria.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

Não se pode considerar que os resultados dos estudos de eficácia submetidos fornecem provas suficientemente robustas para estabelecer a eficácia de Alcover (oxibato de sódio) grânulos na manutenção da abstinência do álcool e no tratamento da síndrome de privação do álcool (SPA). Existiram vários problemas no desenho destes estudos, incluindo o pequeno tamanho das amostras, a escolha da população de doentes e a ausência de resultados claramente definidos e estatisticamente significativos, e, embora alguns dos estudos tenham mostrado tendências para resultados positivos, também houve alguns que foram claramente estudos sem sucesso.

No que respeita à indicação para a manutenção da abstinência do álcool, nenhum destes estudos pode ser visto como estando em conformidade com os requisitos científicos de um estudo de eficácia clínica/segurança que forneceria provas claras de eficácia no grupo-alvo de doentes com nível de risco de consumo de bebidas alcoólicas (NRC) muito elevado. Para demonstrar a eficácia do oxibato de sódio grânulos em doentes com NRC muito elevado (a população-alvo que foi identificada

post hoc), o requerente efetuou várias análises e meta-análises *post hoc* de subgrupos dos dados obtidos em ensaios clínicos na manutenção a médio e longo prazo da abstinência. No entanto, estes dados foram considerados demasiado escassos, não consistentes ou insuficientemente robustos para sustentar a indicação para manutenção da abstinência do álcool nesta população de doentes com NRC muito elevado. Dado que nenhuma das análises de subgrupos tinha sido previamente especificada, estas são inerentemente enfraquecidas pela sua natureza *post hoc*. Relativamente aos resultados da taxa de abstinência dos estudos SMO032/10/03, Gallimberti 1992, GATE 2 e Di Bello 1995, à exceção dos diferentes desenhos dos estudos, dos grupos de doentes selecionados *post hoc* e das diferentes durações dos estudos, não é possível concluir se foi medida a abstinência contínua e se os respondedores (definidos *a posteriori* como completadores com um NRC inferior a elevado ou que não recaíram em consumos elevados de bebidas alcoólicas) são, na verdade, o grupo de pessoas visado com a ideia de abstinência completa. Além disso, o número de doentes incluídos foi bastante pequeno e apenas Gallimberti apresentou resultados positivos, enquanto os resultados relativos à taxa de abstinência em doentes com NRC muito elevado dos estudos SMO032/10/03 e Di Bello 1995 são considerados inconclusivos.

A meta-análise que incluiu os estudos GATE 2, SMO032/10/03, Gallimberti 1992 e Di Bello 1995 teve várias falhas metodológicas e questões relativas à qualidade: nomeadamente, o GATE 2 não avaliou a população de interesse; o ensaio SMO032/10/03 incluiu apenas um subconjunto de doentes com NRC elevado/muito elevado e não alcançou o seu parâmetro de avaliação final primário; o ensaio Gallimberti não indicou qual o parâmetro de avaliação final primário nem o tempo de seguimento; Di Bello tinha um tamanho de amostra muito pequeno (total n=17) e não especificou o parâmetro de avaliação final primário.

O requerente efetuou uma análise de subpopulações (meta-análise de sete ensaios aleatorizados controlados e estudos observacionais), que não foi suficientemente robusta para estabelecer a eficácia do medicamento na indicação reivindicada. Além disso, a referência a outras autorizações de introdução no mercado existentes não é relevante devido às diferentes populações-alvo e/ou ao diferente perfil de segurança.

Adicionalmente, foi observado pelo CHMP que, apesar do tamanho de amostra limitado nos ensaios clínicos, esta população de doentes não pode ser considerada como uma «pequena população», tal como definido pela norma orientadora da EMA relativa a ensaios clínicos em pequenas populações (CHMP/EWP/83561/2005).

Relativamente à indicação para síndrome de privação do álcool (SPA), a eficácia de oxibato de sódio grânulos em doentes com NRC muito elevado também não foi estabelecida. O ensaio Gallimberti 1989 foi o único EAC controlado com placebo a avaliar o oxibato de sódio no tratamento da SPA, que teve um pequeno tamanho de amostra (n=11 oxibato vs. n=12 placebo) e que avaliou as primeiras 7 horas de tratamento, mostrando resultados favoráveis para o braço ativo. Os ensaios submetidos com braços comparadores ativos (Gate 1, Nava 2007, Addolorato 1999 e Nimmerrichter 2002) tinham várias falhas metodológicas, tais como ausência de ocultação, pequenos tamanhos de amostra, heterogeneidade das populações dos estudos, ausência de protocolo ou de parâmetros de avaliação final primários definidos, avaliação de um grande número de resultados e um período de recrutamento prolongado, que levaram a conclusões baseadas numa análise *post hoc* que não fornecem provas suficientes para estabelecer a eficácia para a utilização do oxibato de sódio grânulos no tratamento da SPA.

O requerente propôs a realização de dois estudos prospetivos da eficácia pós-autorização para confirmar a eficácia do oxibato de sódio no tratamento da SPA em doentes dependentes do álcool e os seus benefícios a longo prazo na manutenção da abstinência do álcool. Apesar de esses estudos poderem confirmar ou caracterizar melhor a eficácia de um medicamento, não podem

substituir a demonstração da eficácia nas indicações reivindicadas, que constitui um requisito de uma autorização de introdução no mercado.

Relativamente à segurança de Alcover grânulos, o risco de abuso, utilização incorreta, uso para fins recreativos, sobredosagem, dependência, depressão do SNC/respiratória em doentes com NRC muito elevado é bem reconhecido. Os riscos de abuso/utilização incorreta são maiores em utilizadores de polimedicação (cocaína ou heroína) e/ou em doentes com comorbilidades psiquiátricas graves. O requerente propôs reduzi-los ao contraindicar o uso de Alcover grânulos especificamente em doentes com doenças psiquiátricas graves e em doentes com coadição passada ou presente de opiáceos ou cocaína.

Para mitigar ainda mais estes riscos na prática clínica, o requerente propôs medidas de minimização do risco adicionais para além das advertências/orientações na informação do medicamento; uma redução da dose no final do tratamento para prevenir o risco de privação; um cenário de internamento no tratamento da SPA; advertências e orientações em caso de consumo concomitante de álcool; e a implementação de um sistema de prescrição restrita e distribuição controlada e uma embalagem contendo apenas 4 dias de tratamento. Dado que a eficácia do medicamento não está estabelecida, não foi possível confirmar a relevância das medidas de minimização do risco.

Tendo em consideração todos os dados disponíveis submetidos pelo requerente e a apresentação oral perante o CHMP, concluiu-se que os dados não estabelecem a eficácia de Alcover grânulos nas indicações reivindicadas. Considerando as modestas taxas de respondedores nas análises de subgrupos *post hoc* a curto prazo, existe um potencial risco de os doentes com NRC muito elevado não responderem suficientemente a Alcover e de ainda terem o potencial de ficarem dependentes do oxibato de sódio a longo prazo. Face ao acima exposto e aos riscos identificados relacionados com o medicamento, o CHMP entendeu que a relação benefício-risco de Alcover grânulos em saqueta e nomes associados não é favorável.

Procedimento de reexame

Na sequência da adoção do parecer do CHMP durante a reunião do CHMP de junho de 2017, o requerente Debrégeas & Associés (D&A) solicitou um reexame do parecer.

Discussão do CHMP relativamente aos fundamentos para o reexame

O CHMP avaliou exaustivamente os fundamentos detalhados para o reexame submetidos pelo requerente relativamente ao uso de Alcover grânulos na manutenção de longo prazo da abstinência do álcool em doentes dependentes do álcool (DA) com um nível de risco de consumo muito elevado (NRC-ME) e no tratamento da síndrome de privação do álcool (SPA) aguda, e teve em consideração o resultado da consulta de um grupo de peritos *ad hoc* em 4 de outubro de 2017.

Globalmente, o CHMP mantém o seu parecer inicial de que os resultados dos estudos clínicos submetidos não são suficientes para estabelecer a eficácia de Alcover (oxibato de sódio) grânulos na manutenção da abstinência do álcool e no tratamento da síndrome de privação do álcool (SPA), pois existem vários problemas no desenho destes estudos clínicos, incluindo a ausência de ocultação, o pequeno tamanho das amostras, a escolha da população de doentes e a ausência de resultados claramente definidos e estatisticamente significativos, o NRC não ser registado no início do estudo, a baixa dose do comparador e a falta de avaliação dos efeitos ao nível de convulsões ou delírio como os acontecimentos mais preocupantes na privação do álcool. O Comité também considerou com atenção a proposta do requerente de efetuar um estudo de eficácia após autorização. Contudo, a realização do estudo após autorização proposto não afetaria nem alteraria a conclusão do Comité de

que a eficácia do medicamento não está estabelecida. Na ausência de uma relação benefício-risco positiva estabelecida, o Comité não está em posição de recomendar a concessão da autorização de introdução no mercado e o estudo após autorização proposto não é relevante. É também realçado que os estudos de eficácia após autorização, tal como regidos pelo Regulamento Delegado (UE) n.º 357/2014 da Comissão, não devem servir como justificação para a concessão prematura de uma autorização de introdução no mercado nem para a concessão de uma autorização de introdução no mercado para medicamentos para os quais a relação benefício-risco não seja considerada positiva.

No que respeita aos riscos potenciais e identificados relacionados com o uso de Alcover grânulos, em particular os riscos de uso para fins recreativos, abuso, mudança de adição e toxicidade se coadministrado com álcool, o Comité considerou que a viabilidade, a proporcionalidade e a eficácia das medidas de minimização do risco propostas não podem ser consideradas evidentes na ausência de uma eficácia demonstrada nas indicações reivindicadas. Com base no acima exposto, o Comité decidiu manter o seu parecer anterior de que a relação benefício-risco deste medicamento é negativa para ambas as indicações propostas.

Consulta de peritos

O CHMP consultou um grupo de peritos *ad hoc* sobre alguns dos aspetos que faziam parte dos fundamentos detalhados submetidos pela Debréguas & Associés (D&A).

Verificou-se um consenso entre os peritos relativamente à necessidade clínica não satisfeita na gestão da manutenção da abstinência alcoólica e à necessidade de um maior número de alternativas de tratamento farmacológico neste cenário. Os peritos observaram que apenas uma minoria destes doentes recebem efetivamente uma farmacoterapia e que geralmente apenas uma percentagem limitada desses doentes respondem a esses tratamentos. Os peritos consideraram que o oxibato de sódio pode constituir uma adição válida ao atual arsenal terapêutico na manutenção da abstinência alcoólica, se for corroborado por dados adequados. Relativamente ao tratamento da síndrome de abstinência aguda, os peritos concordaram que estão atualmente disponíveis tratamentos farmacológicos bem estabelecidos, baseados na evidência, nomeadamente as benzodiazepinas, que são utilizados em toda a União Europeia. No entanto, foi reconhecido que pode ser útil, do ponto de vista clínico, dispor de um medicamento que possa ser utilizado em ambos os cenários (abstinência aguda e manutenção da abstinência). Em particular, pode haver uma vantagem, por razões pragmáticas, em dispor de um medicamento que tenha um impacto favorável no processo de compulsão (*craving*) e que permita, desse modo, que os doentes passem do tratamento hospitalar para o tratamento em ambulatório. O mesmo comentário foi feito relativamente ao possível papel do oxibato de sódio nos doentes dependentes de benzodiazepinas.

Os peritos concordaram que apesar de os dados atualmente disponíveis corroborarem um efeito plausível e serem encorajadores, a prova da eficácia é insuficiente. Na população com os casos mais graves observou-se um sinal mais consistente de eficácia, o que constituiu um resultado promissor pois esses doentes são menos suscetíveis a responder ao placebo e têm opções terapêuticas limitadas. Os peritos consideraram que a empresa avançou uma hipótese interessante que necessita de confirmação num ensaio prospetivo, bem concebido, na população-alvo. Além disso, os peritos teceram comentários sobre a potencialidade de uso deste medicamento como tratamento de substituição ou na redução da compulsão (*craving*) e no prolongamento da abstinência. No entanto, foi sublinhado que as propriedades farmacocinéticas do medicamento poderão ser desfavoráveis para a substituição devido à semivida curta e por, do ponto de vista clínico, a abstinência completa nem sempre poder ser atingida. Um dos peritos com vasta

experiência no uso do Alcover comercializado na forma líquida considerou que a eficácia do oxibato de sódio estava clinicamente demonstrada e sugeriu a realização de um estudo pós-aprovação.

Embora reconhecendo que a condução de um ensaio clínico aleatorizado neste campo coloca desafios metodológicos, os peritos recomendaram a realização de um estudo viável prospetivo, multicêntrico e controlado por placebo, para confirmar os resultados na subpopulação de interesse. A população-alvo que se espera que mais beneficie deve ser redefinida com base nos dados disponíveis e no aconselhamento de peritos. A duração do estudo deve permitir chegar a uma conclusão sobre a eficácia e deve incluir pelo menos 3 meses de tratamento e um período de seguimento predefinido. Quando aos critérios de avaliação, os peritos consideraram que devem ser recolhidos dados sobre abstinência continuada e sobre a redução de danos. Os peritos reconheceram, contudo, que poderá ser difícil avaliar e obter resultados conclusivos para os dois parâmetros de avaliação finais no mesmo desenho de estudo. Uma possibilidade aceitável poderá ser adotar um desenho de estudo centrado num destes parâmetros de avaliação finais com apenas dados suplementares relativamente ao segundo critério. Os aspetos cognitivos e de compulsão poderão também ser considerados como critérios de avaliação secundários. A avaliação do cumprimento da terapêutica pelos doentes foi considerada importante. Os peritos concordaram que as comorbilidades psiquiátricas em doentes estabilizados não devem ser um critério de exclusão, tendo em conta a elevada necessidade médica neste grupo de doentes.

No que concerne às medidas de minimização do risco propostas pelo requerente, os peritos acolheram-nas, de um modo geral, favoravelmente, embora algumas possam ser menos realistas, em particular a medida de restrição da embalagem a 4 dias de tratamento, que poderá ser difícil de aplicar na prática clínica, e as contraindicações relativas a doenças psiquiátricas graves e aos doentes com várias dependências que não foram consideradas apropriadas, tendo em conta a população-alvo. Globalmente, apesar de os peritos considerarem que as condições da toma do medicamento estão bem controladas e que não foram descritos até agora problemas de segurança importantes, foram levantadas preocupações relativas ao uso do medicamento em doentes de grupos de alto risco, p. ex. com insuficiência renal, disfunção hepática e/ou desequilíbrio eletrolítico. É também necessária investigação adicional para avaliar o risco de abuso na subpopulação de interesse com comorbilidades psiquiátricas. Para além disso, os peritos foram a favor de monitorização adicional do risco de crises epiléticas, em particular sem convulsões. Por último, foi observado que se pode esperar que o uso prolongado de oxibato de sódio poderá ter efeitos na função cognitiva. Por conseguinte, é aconselhável monitorizar os efeitos adversos cognitivos do oxibato de sódio, em particular em doentes com défices cognitivos preexistentes.

Conclusões do CHMP

Em conclusão, após a avaliação inicial e o procedimento de reexame, o CHMP mantém o seu parecer inicial de que a relação benefício-risco deste medicamento não é favorável em ambas as indicações propostas.

Fundamentos para o parecer do CHMP após o procedimento de reexame

Considerando o seguinte:

- O Comité considerou a notificação da consulta iniciada pela Áustria nos termos do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE, onde a Dinamarca, a Irlanda, a Espanha, a França, os Países Baixos, Portugal, a Finlândia, a Suécia e o Reino Unido levantaram objeções ao pedido de Autorização de Introdução no Mercado para Alcover e nomes associados, 750 mg, 1250 mg, 1750 mg grânulos em saquetas, que foram consideradas um potencial risco grave para a saúde pública;
- O Comité reviu a totalidade dos dados fornecidos pelo requerente por escrito e nas apresentações orais e relacionados com a eficácia e a segurança de Alcover e nomes associados, 750 mg, 1250 mg, 1750 mg grânulos em saquetas nas indicações propostas para a manutenção da abstinência do álcool e o tratamento da síndrome de privação do álcool; o Comité também considerou os fundamentos submetidos pelo requerente no âmbito do procedimento de reexame e as opiniões de um grupo de peritos *ad hoc*;
- O Comité entendeu que os dados submetidos em suporte da eficácia de Alcover grânulos em saquetas nas indicações reivindicadas sofrem de limitações metodológicas relevantes relacionadas com o desenho dos estudos (nomeadamente, tamanho de amostra insuficiente, seleção da população de doentes, análises *post hoc*). Por conseguinte, estes dados são considerados insuficientes para estabelecer a eficácia de Alcover grânulos em saquetas nas indicações propostas;
- No que concerne aos riscos identificados e potenciais relacionados com o uso de Alcover grânulos em saquetas, o Comité considerou as medidas de minimização do risco propostas, principalmente para mitigar o potencial risco de abuso, mudança de adição/dependência e privação, à luz das indicações propostas;

O Comité concluiu que, na ausência de demonstração da eficácia de Alcover grânulos em saquetas, a relação benefício-risco deste medicamento não é favorável nas indicações propostas.

Por conseguinte, o Comité recomendou a recusa da autorização de introdução no mercado para Alcover e nomes associados, 750 mg, 1250 mg, 1750 mg grânulos em saquetas.