

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Alcover granule în plic conține substanța activă oxibat de sodiu, care este sarea de sodiu a acidului gama-hidroxibutiric (GHB), un derivat al acidului gama-aminobutiric (GABA). Oxibatul de sodiu este un agonist parțial al receptorilor GABA_A și GABA_B și, de asemenea, se leagă cu afinitate mare de receptorii specifici pentru GHB. La fel ca GABA, exercită un efect inhibitor general asupra sistemului nervos central (SNC).

Solicitantul Debrégeas & Associés (D&A) a depus o cerere de autorizare de punere pe piață pentru Alcover 750 mg, 1 250 mg și 1 750 mg, prin procedura descentralizată, având ca temei juridic articolul 8 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE, ca cerere mixtă completă pentru tratamentul de menținere pe termen lung a abstenenței de la alcool și pentru tratarea sindromului de sevraj alcoolic la pacienții adulți dependenți de alcool.

Cererea a fost depusă în statul membru de referință (SMR) Austria, precum și în următoarele state membre interesate (SMI): Danemarca, Spania, Finlanda, Franța, Germania, Irlanda, Țările de Jos, Polonia, Portugalia, Suedia și Regatul Unit. Cererea depusă în Germania a fost retrasă în cursul procedurii descentralizate.

Statul membru de referință Austria a considerat că nu se poate susține lipsa de eficacitate pe baza studiilor prezentate în cadrul cererii, așa cum au invocat unele state membre. În plus, siguranța a fost considerată acceptabilă, având în vedere măsurile propuse pentru reducerea la minimum a riscurilor (MMR).

Cu toate acestea, statele membre interesate (SMI) care au formulat obiecții au exprimat opinia că, deși au existat tendințe de obținere a unor rezultate pozitive în câteva din studiile prezentate, precum și un anumit nivel de semnificație statistică, au existat și unele studii în care nu s-au obținut rezultate. Luând în considerare faptul că dovezile prezentate s-au bazat în principal pe analize *post-hoc* și că populațiile implicate în studii se caracterizează printr-o eterogenitate semnificativă, s-a opinat că dovezile generale de eficacitate nu sunt suficient de solide. În ceea ce privește siguranța, s-au exprimat motive de îngrijorare cu privire la riscul potențial de utilizare greșită/abuz/dependență și cu privire la alte probleme de siguranță identificate, acestea fiind considerate prea importante și prea dificil de atenuat prin MMR propuse.

Întrucât s-a considerat că obiecțiile privind eficacitatea, siguranța și raportul general beneficiu-risc formulate în cursul procedurii indică un potențial risc grav pentru sănătatea publică și întrucât nu s-a putut ajunge la un acord în timpul procedurii CMDh, statul membru de referință Austria a înaintat procedura către CHMP, în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

Nu se poate considera că rezultatele studiilor de eficacitate prezentate furnizează dovezi suficient de solide pentru a se stabili eficacitatea Alcover (oxibat de sodiu) granule în menținerea abstenenței de la alcool și în tratarea sindromului de sevraj alcoolic. Au existat mai multe deficiențe în concepția acestor studii, printre care dimensiunea mică a eșantioanelor, selecția populației de pacienți și lipsa de rezultate clar definite și semnificative statistic; deși unele studii au arătat tendințe de rezultate pozitive, au existat și studii care în mod clar nu au dus la niciun rezultat.

Referitor la indicația pentru menținerea abstenenței de la alcool, se poate considera că niciunul din aceste studii nu respectă cerințele științifice aplicabile unui studiu privind eficacitatea/siguranța clinică ce furnizează dovada clară a eficacității în cadrul categoriei vizate, de pacienți cu risc de consum de alcool (*drinking risk level* – DRL) foarte mare. Pentru a demonstra eficacitatea oxibatului de sodiu granule la pacienții cu DRL foarte mare – populația țintă care a fost identificată *post-hoc* –, solicitantul a efectuat mai multe analize de subgrup *post-hoc*, precum și meta-analize ale datelor

obținute în studii clinice privind menținerea abstinentei pe termen mediu și lung. S-a considerat însă că aceste date sunt prea disparate, prea lipsite de consecvență sau insuficient de solide pentru a susține indicația de menținere a abstinentei de la alcool la această populație de pacienți cu DRL foarte mare. Întrucât niciuna dintre analizele de subgrup nu fusese specificată în prealabil, ele sunt inerent slăbite prin faptul că sunt determinate *post-hoc*. În ceea ce privește rezultatele privind rata de abinență obținute din studiile SMO032/10/03, Gallimberti 1992, GATE 2 și Di Bello 1995, pe lângă faptul că studiile au fost concepute în moduri diferite, că grupurile de pacienți au fost alese *post-hoc* și că studiile au avut durate diferite, nici nu se poate concluziona dacă s-a măsurat abinența continuă și dacă pacienții responsivi (definiți *a posteriori* ca pacienți care au încheiat studiul cu DRL<mare sau care nu au reluat consumul excesiv de alcool) reprezintă efectiv categoria de persoane vizată pentru atingerea obiectivului de abinență totală. În plus, numărul de pacienți incluși a fost destul de mic și doar Gallimberti a demonstrat rezultate pozitive, în timp ce rezultatele privind rata de abinență la pacienții cu DRL foarte mare din studiile SMO032/10/03 și Di Bello 1995 sunt considerate neconcludente.

Meta-analiza care a inclus GATE 2, SMO032/10/03, Gallimberti 1992 și Di Bello 1995 prezintă mai multe deficiențe metodologice și motive de îngrijorare privind calitatea, cum ar fi faptul că GATE 2 nu a evaluat populația de interes, studiul SMO032/10/03 a inclus doar un subset de pacienți cu DRL mare/foarte mare și nu a îndeplinit criteriul final principal de evaluare, studiul Gallimberti nu a raportat criteriul final principal de evaluare și nici perioada de urmărire, iar Di Bello s-a bazat pe un eșantion foarte mic (n total=17) și nu a specificat criteriul final principal de evaluare.

Solicitantul a efectuat o analiză de subpopulație (meta-analiză a șapte studii clinice randomizate și studii observaționale), care nu a fost suficient de solidă pentru a stabili eficacitatea medicamentului în indicația solicitată. În plus, trimiterea la alte autorizații de punere pe piață existente nu este relevantă, din cauza diferențelor dintre populațiile țintă și/sau dintre profilurile de siguranță.

Mai mult, CHMP a remarcat că, în pofida dimensiunii reduse a eșantioanelor din studiile clinice, această populație de pacienți nu poate fi considerată „populație mică” conform definiției din Ghidul EMA privind studiile clinice pe populații mici (CHMP/EWP/83561/2005).

Nici în ceea ce privește indicația sindrom de sevraj alcoolic nu s-a stabilit eficacitatea oxibatului de sodiu granule la pacienții cu DRL foarte mare. Studiul Gallimberti 1989 a fost singurul studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, conceput pentru evaluarea oxibatului de sodiu în tratarea sindromului de sevraj alcoolic; acesta s-a bazat pe un eșantion mic (n=11 oxibat, față de n=12 placebo) și a evaluat primele 7 ore de tratament, prezentând rezultate pozitive pentru brațul cu tratament activ. Studiile cu braț comparator activ care au fost prezentate (Gate 1, Nava 2007, Addolorato 1999 și Nimmerichter 2002) au avut mai multe deficiențe metodologice, cum ar fi faptul că au fost studii deschise, au utilizat eșantioane de mici dimensiuni, populația studiată a fost eterogenă, au lipsit protocoalele și nu au fost definite criteriile finale principale de evaluare, s-au evaluat un număr mare de rezultate, iar perioada de înrolare a fost mare, ceea ce a dus la concluzii bazate pe o analiză *post-hoc* care nu furnizează dovezi suficiente pentru a se stabili eficacitatea utilizării oxibatului de sodiu granule în tratarea sindromului de sevraj alcoolic.

Solicitantul a propus efectuarea a două studii de eficacitate post-autorizare, prospective, pentru a confirma eficacitatea oxibatului de sodiu în tratarea sindromului de sevraj alcoolic la pacienții dependenți de alcool și beneficiile sale pe termen lung în menținerea abstinentei de la alcool. Deși studiile de acest tip pot să confirme sau să caracterizeze suplimentar eficacitatea unui medicament, ele nu pot înlocui demonstrarea eficacității în indicațiile solicitate, aspect care constituie o condiție pentru autorizația de punere pe piață.

În ceea ce privește siguranța Alcover granule, este bine cunoscut riscul de abuz/utilizare

greșită/deviere de la utilizarea preconizată/supradoză/dependență/deprimare SNC/detresă respiratorie la pacienții cu DRL foarte mare. Riscurile de abuz/utilizare greșită sunt mai mari la cei aflați în situația de polimedicatie (cocaină sau heroină) și/sau la pacienții cu comorbidități psihiatrice severe. Solicitantul a propus reducerea suplimentară a riscurilor prin contraindicarea specifică a utilizării Alcover granule la pacienții cu tulburări psihice severe și la pacienții cu fostă sau actuală co-dependență de opiacee sau de cocaină.

Pentru a diminua și mai mult aceste riscuri în practica clinică, solicitantul a propus măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, în plus față de atenționările/instrucțiunile din informațiile referitoare la medicament: reducerea dozei la finalul tratamentului, pentru a preveni riscul de sevraj; spitalizarea pacientului în cursul tratării sindromului de sevraj alcoolic; atenționări și instrucțiuni pentru eventualitatea consumului concomitent de alcool; precum și introducerea unei restricții privind prescrierea, a unui sistem de distribuție controlată și a unui ambalaj care să conțină tratament pentru doar 4 zile. Întrucât eficacitatea medicamentului nu este stabilită, nu s-a putut confirma relevanța măsurilor de reducere la minimum a riscurilor.

Luând în considerare toate dovezile disponibile prezentate de solicitant și explicația verbală în fața CHMP, s-a concluzionat că datele nu stabilesc eficacitatea Alcover granule în indicațiile solicitate. Având în vedere ratele modeste de răspuns ale pacienților în cadrul analizelor de subgrup *post-hoc* pe termen scurt, există riscul potențial ca pacienții cu DRL foarte mare să nu răspundă suficient la Alcover, rămânând însă expuși riscului de a deveni dependenți de oxibatul de sodiu pe termen lung. Având în vedere cele de mai sus și riscurile identificate asociate cu medicamentul, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc pentru Alcover granule în plic și denumirile asociate nu este favorabil.

Procedura de reexaminare

În urma adoptării avizului CHMP în timpul reuniunii CHMP din iunie 2017, solicitantul Debrégeas & Associés (D&A) a cerut reexaminarea avizului.

Dezbaterea CHMP privind motivele reexaminării

CHMP a evaluat cu atenție motivele detaliate de reexaminare prezentate de solicitant privind utilizarea Alcover granule în menținerea pe termen lung a abstenenței de la alcool la pacienții dependenți de alcool cu risc de consum de alcool foarte mare (VH-DRL) și în tratarea sindromului de sevraj alcoolic acut, ținând cont și de rezultatul consultării unui grup ad-hoc de experți la 4 octombrie 2017.

În ansamblu, CHMP își menține avizul inițial conform căruia rezultatele studiilor clinice prezentate nu sunt suficiente pentru a stabili eficacitatea Alcover (oxibat de sodiu) granule în menținerea abstenenței de la alcool și în tratarea sindromului de sevraj alcoolic, întrucât există o serie de deficiențe în modul de concepere a acestor studii clinice, printre care conceperea lor ca studii deschise, dimensiunea mică a eșantioanelor, selecția populației de pacienți și absența unor rezultate clar definite și semnificative din punct de vedere statistic, neînregistrarea DRL la momentul inițial, doza scăzută a comparatorului și neevaluarea efectelor asupra convulsiilor și a delirului, acestea fiind evenimentele cele mai îngrijorătoare în sevrajul alcoolic. Comitetul a analizat cu atenție și propunerea solicitantului de a efectua un studiu de eficacitate post-autorizare. Însă realizarea studiului post-autorizare propus nu ar afecta și nu ar modifica concluzia comitetului, conform căreia eficacitatea medicamentului nu este stabilită. Deoarece nu a putut fi stabilit un raport beneficiu-risc pozitiv, comitetul nu poate să recomande acordarea autorizației de punere pe piață, iar studiul post-autorizare propus nu este relevant. De asemenea, se subliniază faptul că studiile de eficacitate post-autorizare, astfel cum sunt reglementate de Regulamentul delegat (UE) nr. 357/2014 al Comisiei, nu

trebuie utilizate ca justificare pentru acordarea prematură a unei autorizații de punere pe piață sau pentru acordarea unei autorizații de punere pe piață pentru medicamente al căror raport beneficiu-risc nu este considerat pozitiv.

Referitor la riscurile identificate și potențiale asociate cu utilizarea Alcover granule, în special riscurile de deviere de la utilizarea preconizată, de abuz, de trecere la o altă adicție și de toxicitate în cazul administrării concomitent cu alcool, comitetul a considerat că fezabilitatea, proporționalitatea și eficacitatea măsurilor propuse pentru reducerea la minimum a riscurilor nu pot fi considerate ca fiind evidente, deoarece nu s-a demonstrat eficacitatea în indicațiile solicitate. Ținând cont de cele de mai sus, comitetul a concluzionat că își menține avizul anterior, conform căruia raportul beneficiu-risc al acestui medicament este negativ pentru ambele indicații propuse.

Consultarea experților

CHMP a consultat o reuniune ad-hoc de experți cu privire la unele dintre aspectele care au făcut parte din motivele detaliate prezentate de Debrégeas & Associés (D&A).

Între experți a existat consens privind existența unei necesități medicale nesatisfăcute referitoare la tratamentul pentru menținerea abstenenței de la alcool și, în acest context, privind necesitatea existenței mai multor alternative de tratament farmacologic. Experții au remarcat că doar o minoritate dintre pacienții respectivi primesc efectiv farmacoterapie și, de obicei, doar un procent mic dintre ei răspund la aceste tratamente. Experții au considerat că oxibatul de sodiu ar putea eventual să reprezinte un aport valoros la arsenalul terapeutic curent de menținere a abstenenței de la alcool, dacă această utilizare ar fi susținută de date corespunzătoare. În ceea ce privește tratarea sindromului de sevraj acut, experții au împărtășit opinia conform căreia în acest moment sunt disponibile tratamente farmacologice bine stabilite, bazate pe dovezi, și anume benzodiazepinele, care se utilizează pe întreg teritoriul Uniunii Europene. Cu toate acestea, s-a recunoscut faptul că, din perspectivă clinică, ar putea fi util să existe un medicament care să poată fi utilizat în ambele situații (sevraj acut și menținerea abstenenței). Mai precis, din motive pragmatice ar putea fi avantajos să existe un medicament care să aibă un impact favorabil asupra procesului care cauzează dorința intensă de consum și, astfel, să permită ca pacientul internat să devină pacient tratat în ambulatoriu. S-a exprimat și o observație referitoare la faptul că tratamentul cu oxibat de sodiu ar putea fi util pentru pacienții cu dependență de benzodiazepine.

Experții au fost de acord că, deși datele disponibile în prezent susțin ca plauzibilă existența unui efect și sunt încurajatoare, dovezile privind eficacitatea nu sunt suficient de solide. S-a identificat un semnal mai puternic de eficacitate la populația cu forma cea mai severă, ceea ce reprezintă un rezultat promițător, întrucât acești pacienți sunt mai puțin predispuși să răspundă la placebo și au opțiuni terapeutice limitate. Experții au considerat că ipoteza generată de companie este interesantă, dar trebuie confirmată printr-un studiu bine conceput, prospectiv, asupra populației țintă. În plus, experții au formulat observații pe marginea rolului potențial al acestui medicament ca tratament de substituție sau pentru atenuarea dorinței intense de consum și prelungirea abstenenței. S-a subliniat însă că este posibil ca proprietățile farmacocinetice ale medicamentului să nu fie favorabile substituției din cauza timpului de înjumătățire scurt și pentru că, din perspectivă clinică, este posibil să nu se poată obține întotdeauna abstenența completă. Unul dintre experți, cu experiență vastă în utilizarea Alcover comercializat ca lichid, a considerat că eficacitatea oxibatului de sodiu este demonstrată din punct de vedere clinic și a sugerat realizarea unui studiu în condiții post-autorizare.

Deși au recunoscut dificultățile metodologice de realizare a unui studiu clinic randomizat în acest domeniu, experții au recomandat efectuarea unui studiu multicentric prospectiv fezabil, controlat

cu placebo, în vederea confirmării rezultatelor la subpopulația de interes. Populația țintă care ar urma să obțină cele mai mari beneficii trebuie specificată mai precis, pe baza datelor disponibile și a avizelor de specialitate. Durata studiului ar trebui să permită obținerea unei concluzii cu privire la eficacitate și să includă cel puțin 3 luni de tratament și o perioadă de urmărire predefinită. În ceea ce privește indicatorii de rezultat, experții au considerat că trebuie colectate date atât cu privire la continuitatea abstenenței, cât și cu privire la reducerea efectelor negative. Experții au recunoscut însă că poate fi dificil ca același studiu să fie conceput astfel încât să evalueze și să obțină rezultate bune pentru ambele criterii finale de evaluare. Ar putea fi acceptabil un studiu conceput astfel încât să se axeze doar pe unul dintre aceste criterii finale de evaluare și să genereze doar suplimentar date privind celălalt criteriu. Aspectele cognitive și cele legate de dorința intensă de consum pot fi de asemenea considerate ca fiind indicatori de rezultat secundari. Evaluarea complianței pacienților a fost considerată importantă. Experții au fost de acord că, la pacienții stabiliți, comorbiditățile psihiatrice nu trebuie să constituie un criteriu de excludere, având în vedere nevoia medicală crescută la această categorie de pacienți.

În privința măsurilor propuse de solicitant pentru reducerea la minimum a riscurilor, experții au considerat că acestea sunt în general bine-venite, deși unele pot fi mai puțin realiste, în special măsura de limitare a ambalajului la 4 zile de tratament, care poate fi dificil de realizat în practica clinică, precum și contraindicațiile în tulburările psihice severe și în polidependențe, care au fost considerate nepotrivite având în vedere populația țintă. În general, deși experții au considerat că până în prezent condițiile de administrare a medicației au fost ținute sub control în mod corespunzător și că nu au fost raportate probleme de siguranță majore, s-au exprimat motive de îngrijorare referitoare la utilizarea medicamentului la categoriile de pacienți cu risc crescut, de exemplu cu insuficiență renală, cu insuficiență hepatică și/sau cu dezechilibru electrolic. De asemenea, sunt necesare investigații suplimentare pentru evaluarea riscului de abuz la subpopulația de interes cu comorbidități psihiatrice. În plus, experții s-au exprimat în favoarea monitorizării suplimentare a riscului de crize, în special a celor fără convulsii. În sfârșit, s-a remarcat posibilitatea anticipării faptului că utilizarea pe termen lung a oxibatului de sodiu ar putea să aibă efecte asupra funcției cognitive. Prin urmare, ar fi recomandabil să se monitorizeze reacțiile adverse de natură cognitivă ale oxibatului de sodiu, în special la pacienții cu tulburări cognitive preexistente.

Concluziile CHMP

În concluzie, în urma evaluării inițiale și a procedurii de reexaminare, CHMP își menține avizul inițial conform căruia raportul beneficiu-risc pentru acest medicament nu este favorabil în niciuna din cele două indicații propuse.

Motive pentru avizul CHMP în urma procedurii de reexaminare

Întrucât:

- comitetul a analizat notificarea de sesizare inițiată de Austria în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE, în care Danemarca, Spania, Finlanda, Franța, Irlanda, Țările de Jos, Portugalia, Suedia și Regatul Unit au formulat obiecții față de cererea de autorizare de punere pe piață pentru Alcover și denumirile asociate, granule în plic 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg, care au fost considerate un potențial risc grav pentru sănătatea publică;
- comitetul a reevaluat toate datelor prezentate de solicitant, în scris și în explicațiile verbale, referitoare la eficacitatea și siguranța Alcover și denumirile asociate, granule în plic 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg, în indicațiile propuse – pentru menținerea abstenenței de la alcool și tratarea sindromului de sevraj alcoolic; comitetul a analizat și motivele prezentate de solicitant în cadrul procedurii de reexaminare, precum și opiniile unui grup ad-hoc de experți;
- comitetul a considerat că datele prezentate în susținerea eficacității Alcover granule în plic în indicațiile solicitate suferă de limitări metodologice relevante legate de modul de concepere a studiilor (de exemplu, mărimea insuficientă a eșantioanelor, selectarea populației de pacienți, analizele *post-hoc*). Prin urmare, comitetul a considerat că aceste date sunt insuficiente pentru a stabili eficacitatea Alcover granule în plic în indicațiile propuse;
- referitor la riscurile identificate și potențiale asociate cu utilizarea Alcover granule în plic, comitetul a luat în considerare măsurile propuse pentru reducerea la minimum a riscurilor, în principal pentru diminuarea riscului potențial de abuz, de trecere la altă adicție/dependență și de sevraj, ținând cont de indicațiile propuse;

comitetul a concluzionat că, nefiind demonstrată eficacitatea Alcover granule în plic, raportul beneficiu-risc pentru acest medicament nu este favorabil în indicațiile propuse.

Prin urmare, comitetul recomandă refuzul autorizației de punere pe piață pentru Alcover și denumirile asociate, granule în plic 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg.