

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Liek Alcover, granuly vo vrecku, obsahuje účinnú látku oxybát sodný, čo je sodná soľ kyseliny gama-hydroxymaslovej (GHB), derivátu kyseliny gama-aminomaslovej (GABA). Oxybát sodný je čiastočný agonista receptorov GABA_A a GABA_B a viaže sa tiež s vysokou afinitou na GHB-špecifické receptory. Podobne ako GABA má celkový inhibičný účinok na centrálnu nervovú sústavu.

Žiadateľ, spoločnosť Debrégeas & Associés (D&A), predložil žiadosť o povolenie na uvedenie na trh pre liek Alcover 750 mg, 1 250 mg a 1 750 mg prostredníctvom decentralizovaného postupu podľa právneho základu v článku 8 ods. 3 smernice 2001/83/ES ako zmiešanú žiadosť pre liečbu dlhodobého udržania abstinencie od alkoholu a alkoholového abstinenčného syndrómu u dospelých pacientov závislých od alkoholu.

Žiadosť bola predložená referenčnému členskému štátu: Rakúsku a dotknutým členským štátom: Dánsku, Španielsku, Fínsku, Francúzsku, Nemecku, Írsku, Holandsku, Poľsku, Portugalsku, Švédsku a Spojenému kráľovstvu. Počas decentralizovaného postupu bola žiadosť v Nemecku stiahnutá.

Referenčný členský štát Rakúsko dospel k názoru, že na základe štúdií predložených v rámci tejto žiadosti nemožno podporiť nedostatočnú účinnosť, ako uviedli niektoré ďalšie členské štáty. Okrem toho, bezpečnosť sa považovala za prijateľnú vzhľadom na navrhnuté opatrenia na minimalizovanie rizík.

Namietajúce dotknuté členské štáty však dospeli k názoru, že hoci sa v niekoľkých predložených štúdiách pozoroval trend pozitívnych výsledkov a určitá úroveň štatistickej významnosti, niektoré štúdie boli zasa neúspešné. Vzhľadom na to, že predložené dôkazy boli založené najmä na *post-hoc* analýzách a populácie v štúdiách boli okrem toho výrazne heterogénne, celkové dôkazy o účinnosti sa nepovažovali za dostatočne presvedčivé. Pokiaľ ide o bezpečnosť, boli vyslovené výhrady v súvislosti s potenciálnym rizikom nesprávneho použitia/zneužitia/závislosti a ďalšie identifikované otázky bezpečnosti, ktoré sa považovali za príliš závažné a ťažko zmierniteľné navrhnutými opatreniami na minimalizovanie rizík.

Keďže námietky týkajúce sa účinnosti, bezpečnosti a celkového pomeru prínosu a rizika vznesené počas postupu sa považovali za potenciálne riziko pre verejné zdravie a počas postupu koordinačnej skupiny pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky sa nepodarilo dosiahnuť dohodu, referenčný členský štát, Rakúsko, postúpil vec výboru CHMP podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Výsledky predložených štúdií účinnosti sa nemôžu považovať za dostatočne presvedčivý dôkaz na stanovenie účinnosti lieku Alcover (oxybát sodný), granuly, pri udržaní abstinencie od alkoholu a liečbe alkoholového abstinenčného syndrómu. Návrh týchto štúdií mal viacero nedostatkov vrátane malej veľkosti vzorky, výberu populácie pacientov a chýbajúcich jasne definovaných, štatisticky významných výsledkov, a hoci sa v niektorých štúdiách pozoroval trend pozitívnych výsledkov, iné štúdie očividne neboli úspešné.

Pokiaľ ide o indikáciu na udržanie abstinencie od alkoholu, žiadnu z týchto štúdií nemožno považovať za štúdiu, ktorá by bola v súlade s vedeckými požiadavkami pre klinickú štúdiu účinnosti/bezpečnosti, ktorá by poskytla jasné dôkazy o účinnosti v cieľovej skupine pacientov s veľmi vysokou DRL. Na preukázanie účinnosti granúl oxybátu sodného u pacientov s veľmi vysokou DRL – cieľovej populácie, ktorá bola identifikovaná *post-hoc*, žiadateľ uskutočnil niekoľko analýz podskupín *post-hoc* a metaanalýz údajov získaných v klinických skúšaníach pri strednodobom a dlhodobom udržaní abstinencie. Týchto údajov však bolo príliš málo a neboli konzistentné ani

dostatočne presvedčivé na podporu indikácie udržanie abstinencie od alkoholu v tejto populácii pacientov s veľmi vysokou DRL. Keďže žiadna z analýz podskupín nebola vopred špecifikovaná, tieto analýzy sú prirodzene oslabené tým, že sú odvodené *post-hoc*. Vzhľadom na výsledky miery abstinencie zo štúdie SMO032/10/03, prácu Gallimberti 1992, GATE 2 a Di Bello 1995, odhliadnuc od rôznych návrhov štúdie, skupín pacientov vybraných *post-hoc* a rôzneho trvania štúdií nemožno vyvodiť záver, či sa zisťovala nepretržitá abstinencia a či sú pacienti odpovedajúci na liečbu (*a posteriori* definovaní ako pacienti s DRL < vysoká, alebo ktorí nemali relaps ťažkého pitia alkoholu) skutočne cieľovou skupinou ľudí, pokiaľ ide o úplnú abstinenciu. Okrem toho, počet pacientov v štúdiách bol dosť malý a len Gallimberti preukázal pozitívne výsledky, zatiaľ čo výsledky miery abstinencie u pacientov s veľmi vysokou DRL zo štúdie SMO032/10/03 a práca Di Bella 1995 sa považujú za nepresvedčivé.

Metaanalýza, ktorá zahŕňala štúdie GATE 2, SMO032/10/03 a práce Gallimbertiho 1992 a Di Bella 1995 obsahovali viacero metodických nedostatkov a výhrady týkajúce sa kvality, napríklad v štúdii GATE 2 sa nehodnotila populácia, ktorá je predmetom záujmu; skúšanie SMO032/10/03 zahŕňalo len podskupinu pacientov s vysokou/veľmi vysokou DRL a nebol splnený primárny parameter; v skúšaní Gallimbertiho sa neuvádzal primárny parameter ani čas sledovania; skúšanie Di Bella zahŕňalo veľmi malú vzorku (celkovo $n = 17$), pričom nebol špecifikovaný primárny parameter.

Žiadateľ uskutočnil analýzu subpopulácií (metaanalýza siedmich RCT a pozorovacie štúdie), čo nebolo dostatočne presvedčivé na stanovenie účinnosti lieku v nárokovanej indikácii. Okrem toho odvolávanie sa na iné existujúce povolenia na uvedenie na trh nie je relevantné vzhľadom na odlišné cieľové populácie a/alebo bezpečnostný profil.

Výbor CHMP takisto konštatoval, že napriek obmedzenej veľkosti vzorky v klinických skúšaniach nemožno túto populáciu pacientov považovať za tzv. malú populáciu definovanú v usmernení agentúry EMA pre klinické skúšania v malých populáciách (CHMP/EWP/83561/2005).

Pokiaľ ide o indikáciu alkoholový abstinenčný syndróm, účinnosť granúl oxybátu sodného u pacientov s veľmi vysokou DRL takisto nebola stanovená. Skúšanie Gallimbertiho 1989 bolo jediné RCT kontrolované placebom na vyhodnotenie oxybátu sodného pri liečbe alkoholového abstinenčného syndrómu, ktoré zahŕňalo malú vzorku ($n = 11$ pre oxybát v porovnaní s $n = 12$ pre placebo), v ktorom sa hodnotilo prvých sedem hodín liečby a v ktorom sa preukázali priaznivé výsledky pre skupinu liečenú účinnou látkou. Predložené skúšania zahŕňajúce účinné porovnávacie lieky (Gate 1, Nava 2007, Addolorato 1999 a Nimmerichter 2002) mali viacero metodických nedostatkov, ako je napríklad otvorený návrh, malá veľkosť vzorky, heterogenita populácie v štúdiách, chýbajúci protokol alebo chýbajúce definované primárne parametre, posudzovanie veľkého množstva výsledkov a dlhá doba zápisu, čo vedie k záverom na základe analýzy *post-hoc* a čo neposkytuje dostatočné dôkazy na stanovenie účinnosti pre použitie granúl oxybátu sodného pri liečbe alkoholového abstinenčného syndrómu.

Žiadateľ navrhol dve výhľadové štúdie účinnosti po uvedení na trh (PAES) na potvrdenie účinnosti oxybátu sodného pri liečbe alkoholového abstinenčného syndrómu u pacientov závislých od alkoholu a dlhodobých prínosov lieku pri udržaní abstinencie od alkoholu. Hoci by takéto štúdie mohli potvrdiť alebo ďalej charakterizovať účinnosť lieku, nemôžu nahradiť preukázanie účinnosti v nárokovaných indikáciách, čo je požiadavka povolenia na uvedenie na trh.

Pokiaľ ide o bezpečnosť lieku Alcover, granuly, riziko zneužitia/nesprávneho použitia/odchýlky od správneho použitia/predávkovania/závislosti/útľmu centrálnej nervovej sústavy/dýchania u pacientov s veľmi vysokou HDRL je dobre známe. Riziko zneužitia/nesprávneho použitia je vyššie u používateľov viacerých drog (kokaínu alebo heroínu) a/alebo u pacientov so závažnými

psychiatrickými komorbiditami. Žiadateľ navrhol ďalej znížiť tieto riziká kontraindikovaním použitia lieku Alcover, granuly, konkrétne u pacientov so závažnými psychickými poruchami a pacientov so súbežnou závislosťou od opiátov alebo kokaínu v minulosti alebo prítomnosti.

Na ďalšie zmiernenie týchto rizík v klinickej praxi žiadateľ navrhol ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizík okrem upozornení/usmernenia v informácii o lieku; zníženie dávky na konci liečby s cieľom predísť riziku abstinenčných príznakov; liečbu alkoholového abstinenčného syndrómu v nemocnici; upozornenia a usmernenie v prípade súbežnej konzumácie alkoholu a zavedenie obmedzeného predpisovania, systému kontrolovanej distribúcie a balenia obsahujúceho liek len na štyri dni liečby. Keďže účinnosť lieku nie je stanovená, význam týchto opatrení na minimalizovanie rizika nebolo možné potvrdiť.

Vzhľadom na všetky dostupné dôkazy, ktoré predložil žiadateľ pri ústnom vysvetlení pred výborom CHMP sa dospelo k záveru, že na základe uvedených údajov nemožno stanoviť účinnosť lieku Alcover, granuly, v nárokových indikáciách. Vzhľadom na nevelké miery pacientov odpovedajúcich na liečbu v analýzach podskupín *post-hoc* v krátkodobom horizonte môže existovať riziko, že pacienti s veľmi vysokou DRL nebudú dostatočne odpovedať na liek Alcover, ale v dlhodobejšom horizonte by sa mohli aj tak stať závislými od oxybátu sodného. Vzhľadom na uvedené skutočnosti a identifikované riziká súvisiace s liekom výbor CHMP dospel k stanovisku, že pomer prínosu a rizika lieku Alcover, granuly vo vreckách a súvisiace názvy, nie je priaznivý.

Postup opätovného preskúmania

Po prijatí stanoviska výboru CHMP počas zasadnutia výboru CHMP v júni 2017 žiadateľ, spoločnosť Debrégeas & Associés (D&A), požiadal o opätovné preskúmanie stanoviska.

Diskusia v rámci výboru CHMP o odôvodnení opätovného preskúmania

Výbor CHMP dôkladne posúdil podrobné odôvodnenie opätovného preskúmania stanoviska, ktoré žiadateľ predložil pre použitie lieku Alcover, granuly, pri dlhodobom udržaní abstinencie od alkoholu u pacientov závislých od alkoholu s veľmi vysokou hladinou rizika pitia alkoholu (VH-DRL) a liečbe akútneho alkoholového abstinenčného syndrómu, pričom vzal do úvahy výsledok konzultácie so skupinou odborníkov *ad-hoc*, ktorá sa konala 4. októbra 2017.

Výbor CHMP celkovo trvá na svojom pôvodnom stanovisku, že výsledky predložených klinických štúdií nie sú dostatočné na stanovenie účinnosti lieku Alcover (oxybát sodný), granuly, pri udržaní abstinencie od alkoholu a pri liečbe alkoholového abstinenčného syndrómu, keďže návrh týchto klinických štúdií má viacero nedostatkov, ako je napríklad otvorený návrh, malá veľkosť vzorky, výber populácie pacientov a chýbajúce jasne definované, štatisticky významné výsledky, pričom vo východiskovom bode nebola zaznamenaná DRL, nízka dávka porovnávacieho lieku a chýbajúce posúdenie účinkov na záchvaty alebo delírium ako najznepokojujúcejších udalostí pri vysadení alkoholu. Výbor takisto dôkladne posúdil návrh žiadateľa uskutočniť štúdiu účinnosti po uvedení na trh. Uskutočnenie navrhutej štúdie po uvedení na trh by však nemalo ovplyvniť alebo zmeniť záver výboru, že účinnosť lieku nie je stanovená. Vzhľadom na neexistenciu stanoveného pozitívneho pomeru prínosu a rizika výbor nemôže odporučiť vydanie povolenia na uvedenie na trh a navrhnutá štúdia po uvedení na trh nie je relevantná. Takisto sa zdôraznilo, že štúdie účinnosti po uvedení na trh podľa delegovaného nariadenia Komisie (EÚ) č. 357/2014 sa nemajú používať ako odôvodnenie predčasného vydania povolenia na uvedenie na trh alebo vydania povolenia na uvedenie na trh pre lieky, v prípade ktorých sa pomer prínosu a rizika nepovažuje za pozitívny.

Pokiaľ ide o identifikované a potenciálne riziká súvisiace s používaním lieku Alcover, granuly, konkrétne riziko odchýlky od správneho použitia, zneužitia, prechodu k závislosti a toxicity, ak sa liek podáva súbežne s alkoholom, výbor usúdil, že realizovateľnosť, úmernosť a účinnosť navrhnutých opatrení na minimalizovanie rizík nemožno považovať za evidentné, keďže sa nepreukázala účinnosť v nárokových indikáciách. Na základe uvedených skutočností výbor dospel k záveru, že trvá na svojom predchádzajúcom stanovisku, že pomer prínosu a rizika tohto lieku je negatívny pre obidve navrhnuté indikácie.

Odborná konzultácia

Výbor CHMP konzultoval s odborníkmi na *ad-hoc* schôdzi niektoré aspekty, ktoré tvorili súčasť podrobného odôvodnenia predloženého spoločnosťou Debréas & Associés (D&A).

Medzi odborníkmi prevládala zhoda v otázke neuspokojenej klinickej potreby pri riadení udržania abstinencie od alkoholu a potreby väčšieho počtu farmakologických alternatív na liečbu v tejto oblasti. Odborníci upozornili na to, že len minimálny počet pacientov dostáva v skutočnosti farmakoterapiu a zvyčajne len obmedzené množstvo z nich na túto liečbu odpovedá. Odborníci sa domnievali, že oxybát sodný môže byť cenným doplnkom súčasných terapeutických možností pri udržaní abstinencie od alkoholu, ak je podporený primeranými údajmi. Čo sa týka liečby akútneho abstinenčného syndrómu, odborníci vyslovili názor, že je v súčasnosti k dispozícii osvedčená, dôkazmi podložená farmakologická liečba, konkrétne liečba benzodiazepínmi, ktorá sa používa v celej Európskej únii. Uznali však, že z klinického pohľadu môže byť užitočné mať liek, ktorý je možné použiť v oboch oblastiach (abstinenčný syndróm a udržanie abstinencie). Najmä z pragmatických dôvodov môže byť výhodné mať liek, ktorý má priaznivý vplyv na proces zvládania naliehavej potreby, čím umožní, aby sa z hospitalizovaných pacientov stali ambulantní pacienti. Vyjadrili tiež názor v súvislosti so skutočnosťou, že u pacientov liečených benzodiazepínmi môže zohrávať úlohu závislosť od oxybátu sodného.

Odborníci sa zhodli, že hoci údaje dostupné v súčasnosti podporujú vierohodný účinok a sú povzbudivé, sila dôkazov o účinnosti nie je dostatočná. U populácie s najzávažnejšími dôsledkami sa zistili silné signály účinnosti, čo bol sľubný výsledok, pretože títo pacienti slabšie reagujú na placebo a majú obmedzené terapeutické možnosti. Odborníci sa poznamenali, že spoločnosť dospela k zaujímavej hypotéze, ktorá si vyžaduje potvrdenie v rámci prospektívneho, dobre navrhnutého klinického skúšania na cieľovej populácii. Odborníci sa okrem toho vyjadrili k možnosti zaradiť tento liek ako substitučnú liečbu alebo liečbu na zníženie naliehavej potreby a predĺženie abstinencie. Zdôraznili však, že farmakokinetické vlastnosti lieku môžu byť nepriaznivé pre nahradenie vzhľadom na krátky polčas a z klinického hľadiska nemusí byť úplná abstinencia vždy dosiahnuteľná. Jeden z odborníkov s bohatými skúsenosťami s používaním roztoku Alcover uvádzaného na trh považoval účinnosť oxybátu sodného za klinicky preukázanú a navrhol, aby sa uskutočnila štúdia v prostredí po schválení.

Napriek tomu, že vedci pripustili metodologické problémy pri uskutočňovaní randomizovaného klinického skúšania v tejto oblasti, odporučili uskutočnenie prospektívnej, multicentrickej, placebom kontrolovanej prípadovej štúdie s cieľom potvrdiť výsledky v príslušnej podskupine populácie. Cieľová populácia, u ktorej sa očakáva najväčší prínos, sa bližšie určí na základe dostupných údajov a odborného stanoviska. Trvanie štúdie by malo umožniť vyvodiť závery týkajúce sa účinnosti a malo by zahŕňať aspoň 3-mesačnú liečbu a vopred stanovené sledovacie obdobie. Čo sa týka výsledných opatrení, odborníci sa domnievali, že sa majú zhromaždiť údaje o pokračujúcej abstinencii, ako aj o znížení poškodenia zdravia. Odborníci však uznali, že môže byť zložité hodnotiť a získať úspešné výsledky v súvislosti s oboma zisteniami v rámci rovnakého

návrhu klinickej štúdie. Prijateľný by mohol byť návrh zameraný na jedno z týchto zistení, obsahujúci len doplňujúce údaje o druhom zistení. Ako sekundárne výstupné opatrenia by prichádzali do úvahy aj aspekty naliehavej potreby a kognitívne aspekty. Za dôležité sa pokladalo hodnotenie kompliance pacientov. Odborníci sa zhodli na tom, že by psychiatrické komorbidity u stabilizovaných pacientov nemali byť kritériom vylúčenia vzhľadom na vysokú potrebu liečby tejto skupiny pacientov.

Čo sa týka opatrení na minimalizáciu rizík, navrhnutých žiadateľom, odborníci ich vo všeobecnosti privítali, hoci niektoré môžu byť menej realistické, predovšetkým opatrenie obmedziť balenie na 4-dňovú liečbu môže byť v klinickej praxi ťažko zvládnuteľné, a kontraindikácie v súvislosti so závažnými psychiatrickými poruchami a závislými od viacerých drog súčasne, ktoré sa s ohľadom na cieľovú populáciu primerane nezvážili. Celkovo možno povedať, že hoci sa odborníci domnievali, že podmienky používania lieku sú dobre kontrolované a že zatiaľ neboli hlásené žiadne väčšie bezpečnostné problémy, boli vznesené námietky v súvislosti s používaním lieku pacientmi z vysoko rizikových skupín, napr. s poruchami funkcie obličiek, so zlyhaním pečene a/alebo s nerovnováhou elektrolytov. Rovnako je potrebné ďalšie skúmanie na hodnotenie rizík zneužívania v príslušnej podskupine populácie so psychiatrickými komorbiditami. Odborníci tiež súhlasili s ďalším monitorovaním rizík záchvatov, najmä bez konvulzií. Nakoniec bolo upozornené na možnosť predpokladať, že dlhodobé užívanie oxybátu sodného môže mať vplyv na kognitívne funkcie. Preto by bolo vhodné monitorovať kognitívne nežiaduce účinky oxybátu sodného, najmä u pacientov, ktorí už trpia kognitívnymi poruchami.

Závery výboru CHMP

V nadväznosti na pôvodné posúdenie a postup opätovného preskúmania stanoviska výbor CHMP teda na záver trvá na svojom pôvodnom stanovisku, že pomer prínosu a rizika tohto lieku nie je priaznivý v obidvoch navrhnutých indikáciách.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP po postupe opätovného preskúmania

Kedže:

- výbor vzal na vedomie oznámenie o postúpení veci, ktoré iniciovalo Rakúsko podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES, pričom Dánsko, Španielsko, Fínsko, Francúzsko, Írsko, Holandsko, Portugalsko, Švédsko a Spojené kráľovstvo vzniesli námietky proti žiadosti o povolenie na uvedenie na trh pre liek Alcover a súvisiace názvy, 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg granuly vo vreckách, ktoré sa považovali za potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie,
- výbor preskúmal celkové údaje, ktoré predložil žiadateľ písomne a pri ústnych vysvetleniach a ktoré sa týkali účinnosti a bezpečnosti lieku Alcover a súvisiace názvy, 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg granuly vo vreckách v navrhnutých indikáciách na udržanie abstinencie od alkoholu a liečbu alkoholového abstinénčného syndrómu; výbor vzal tiež na vedomie odôvodnenie, ktoré predložil žiadateľ v rámci postupu opätovného preskúmania a názory skupiny odborníkov *ad-hoc*,
- výbor dospel k názoru, že údaje predložené na podporu účinnosti lieku Alcover, granuly vo vreckách v nárokových indikáciách majú významné metodické nedostatky týkajúce sa návrhu štúdií (napríklad nedostatočná veľkosť vzorky, výber populácie pacientov, analýzy *post-hoc*). Tieto údaje sa preto považujú za nedostatočné na stanovenie účinnosti lieku Alcover, granuly vo vreckách v navrhnutých indikáciách,
- pokiaľ ide o identifikované a potenciálne riziká súvisiace s používaním lieku Alcover, granuly vo vreckách, výbor vzal na vedomie navrhnuté opatrenia na minimalizovanie rizík, najmä na zmiernenie potenciálneho rizika zneužitia, prechodu k závislosti a vysadenie v kontexte navrhnutých indikácií,

výbor dospel k záveru, že vzhľadom na to, že sa nepreukázala účinnosť lieku Alcover, granuly vo vreckách, pomer prínosu a rizika tohto lieku nie je priaznivý v navrhnutých indikáciách.

Výbor preto odporúča zamietnutie povolenia na uvedenie na trh pre liek Alcover a súvisiace názvy, 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg granuly vo vreckách.