

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Zdravilo Alcover zrnca v vrečki vsebuje zdravilno učinkovino natrijev oksibat, tj. natrijevo sol gama-hidroksimaslene kisline (GHB), derivata gama-aminomaslene kisline (GABA). Natrijev oksibat je delni agonist receptorjev GABA_A in GABA_B, z visoko afiniteto pa se veže tudi na receptorje, specifične za GHB. Tako kot GABA ima zdravilo Alcover splošen zaviralni učinek na centralni živčni sistem.

Predlagatelj, družba Debrégeas & Associés (D&A), je predložil vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za zdravilo Alcover 750 mg, 1250 mg in 1750 mg po decentraliziranem postopku na pravni podlagi člena 8(3) Direktive 2001/83/ES. Šlo je za celovito mešano vlogo za zdravljenje dolgoročnega vzdrževanja abstinence od alkohola in alkoholnega odtegnitvenega sindroma pri odraslih bolnikih, odvisnih od alkohola.

Vloga je bila predložena referenčni državi članici Avstriji in zadevnim državam članicam Danski, Španiji, Finski, Franciji, Nemčiji, Irski, Nizozemski, Poljski, Portugalski, Švedski in Združenemu kraljestvu. Vloga v Nemčiji je bila med decentraliziranim postopkom umaknjena.

Referenčna država članica Avstrija je presodila, da na podlagi študij, predloženih v vlogi, ni mogoče potrditi pomanjkljive učinkovitosti, kot so trdile nekatere države članice. Varnost je bila z upoštevanjem predlaganih ukrepov za zmanjševanje tveganj ocenjena kot sprejemljiva.

Vendar pa so nekatere zadevne države članice ugovarjale, saj so menile, da je bilo kljub trendom v smeri pozitivnih rezultatov v nekaterih predloženih študijah in določeni stopnji statistične značilnosti tudi nekaj neuspešnih študij. Glede na to, da so se predstavljeni dokazi v glavnem sklicevali na *post-hoc* analize in da so bile študijske populacije močno heterogene, celokupni dokazi o učinkovitosti niso bili ocenjeni kot dovolj robustni. V zvezi z varnostjo so bili izraženi pomisleki o morebitnem tveganju za napačno uporabo/zlorabo/odvisnost in druga vprašanja o varnosti, ki so preveč pomembna in težavna, da bi jih lahko obvladali s predlaganimi ukrepi za zmanjšanje tveganj.

Ker so med postopkom navedli pomisleke o učinkovitosti, varnosti in splošnem razmerju med tveganji in koristmi, ki naj bi pomenili morebitno resno tveganje za javno zdravje, in ker med postopkom skupine CMDh ni bilo mogoče doseči dogovora, je referenčna država članica Avstrija napotila postopek na odbor CHMP v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Ni mogoče šteti, da rezultati predloženih študij o učinkovitosti zagotavljajo dovolj robustne dokaze za potrditev učinkovitosti zdravila Alcover (natrijev oksibat) v obliki zrnca pri vzdrževanju abstinence od alkohola in zdravljenju alkoholnega odtegnitvenega sindroma. Pri zasnovi teh študij je bilo več pomanjkljivosti, vključno z majhno velikostjo vzorca, izbiro populacije bolnikov in odsotnostjo jasno opredeljenih, statistično značilnih izidov. Čeprav so bili v nekaterih študijah opaženi trendi pozitivnih rezultatov, je bilo tudi nekaj popolnoma neuspešnih študij.

V zvezi z indikacijo za vzdrževanje abstinence od alkohola za nobeno od teh študij ni mogoče trditi, da je v skladu z znanstvenimi zahtevami za študijo klinične učinkovitosti/varnosti, ki bi zagotovila jasne dokaze o učinkovitosti pri ciljni skupini bolnikov z zelo visoko stopnjo tveganja za zlorabo alkohola. Za dokaz učinkovitosti natrijevega oksibata v obliki zrnca pri bolnikih z zelo visoko stopnjo tveganja za zlorabo alkohola – ciljni populaciji, ki so jo opredelili *post-hoc* –, je predlagatelj opravil več naknadnih analiz podskupin in metaanaliz podatkov, pridobljenih v kliničnih preskušanjih pri srednje- in dolgoročnem vzdrževanju abstinence. Vendar so bili ti podatki ocenjeni kot preskopi, neskladni ali ne dovolj robustni za podporo indikaciji za vzdrževanje abstinence od alkohola pri tej skupini bolnikov z zelo visoko stopnjo tveganja za zlorabo alkohola. Ker nobena od analiz podskupin ni bila vnaprej opredeljena, so že same po sebi šibke zaradi svoje *post-hoc* narave. S sklicevanjem na rezultate stopnje abstinence iz študij SMO032/10/03, Gallimberti 1992, GATE 2 in Di Bello 1995,

razen različnih zasnov študij, naknadno izbranih skupin bolnikov in različnega trajanja študij, ni mogoče zaključiti, ali so izmerili neprekinjeno abstinenco in ali so odzivni bolniki (naknadno opredeljeni kot bolniki z manj kot visoko stopnjo tveganja za zlorabo alkohola ali tisti, ki se niso vrnili k hudi zlorabi alkohola) dejansko tista skupina ljudi, ki naj bi bila ciljna skupina za popolno abstinenco. Poleg tega je bilo število vključenih bolnikov precej majhno, in le Gallimberti je pokazal pozitivne rezultate, medtem ko so rezultati o stopnji abstinence pri bolnikih z zelo visoko stopnjo tveganja za zlorabo alkohola iz študij SMO032/10/03 in Di Bello 1995 nejasni.

Metaanaliza, ki je vključevala študije GATE 2, SMO032/10/03, Gallimberti 1992 in Di Bello 1995, ima več metodoloških pomanjkljivosti in prinaša več pomislekov o kakovosti. V študiji GATE 2 na primer niso ovrednotili želene populacije, preskušanje SMO032/10/03 je vključevalo le podskupino bolnikov z visoko/zelo visoko stopnjo tveganja za zlorabo alkohola in ni doseglo primarnega opazovanega dogodka, v Gallimbertijevem preskušanju niso poročali o primarnem opazovanem dogodku in času spremljanja, v Di Bellovi študiji pa je bila velikost vzorca zelo majhna (skupni $n = 17$) in primarni opazovani dogodek ni bil opredeljen.

Predlagatelj je opravil analizo podpopulacij (metaanalizo sedmih randomiziranih kliničnih preskušanj in opazovalnih študij), kar ni bilo dovolj robustno, da bi ugotovili učinkovitost zdravila pri predloženi indikaciji. Poleg tega sklicevanje na druga obstoječa dovoljenja za promet z zdravilom zaradi različnih ciljnih populacij in/ali varnostnega profila ni relevantno.

Odbor CHMP je ugotovil tudi, da kljub omejeni velikosti vzorca v kliničnih preskušanjih te populacije bolnikov ni mogoče šteti za „majhno populacijo“, kot jo opredeljuje smernica EMA o kliničnih preskušanjih pri majhnih populacijah (CHMP/EWP/83561/2005).

V zvezi z indikacijo za alkoholni odtegnitveni sindrom učinkovitost natrijevega oksibata v obliki zrn pri bolnikih z zelo visoko stopnjo tveganja za zlorabo alkohola prav tako ni bila ugotovljena. Gallimbertijevo preskušanje iz leta 1989 je bilo edino s placebom nadzorovano randomizirano klinično preskušanje, v katerem so vrednotili natrijev oksibat pri zdravljenju alkoholnega odtegnitvenega sindroma. Vzorec je bil majhen ($n = 11$ za oksibat v primerjavi z $n = 12$ za placebo), vrednotili so prvih sedem ur zdravljenja, rezultati v aktivno zdravljeni skupini pa so bili ugodni. Predložena preskušanja z aktivnimi primerjalnimi skupinami (Gate 1, Nava 2007, Addolorato 1999 in Nimmerichter 2002) so imela več metodoloških pomanjkljivosti, kot so odprta zasnova, majhna velikost vzorca, heterogenost študijskih populacij, odsotnost protokola ali opredeljenih primarnih opazovanih dogodkov, ocenjevanje velikega števila izidov in dolgo obdobje vključevanja, kar je privedlo do zaključkov na podlagi *post-hoc* analize, ki ne zagotavljajo zadostnih dokazov za potrditev učinkovitosti uporabe natrijevega oksibata v obliki zrn pri zdravljenju alkoholnega odtegnitvenega sindroma.

Predlagatelj je za potrditev učinkovitosti natrijevega oksibata pri zdravljenju alkoholnega odtegnitvenega sindroma pri bolnikih, odvisnih od alkohola, in njegovih dolgoročnih koristih pri vzdrževanju abstinence od alkohola predlagal dve prospektivni študiji učinkovitosti po odobritvi. Tudi če bi takšni študiji lahko potrdili ali nadalje opredelili učinkovitost zdravila, pa ne moreta nadomestiti dokaza učinkovitosti za predloženi indikaciji, kar je zahtevano za dovoljenje za promet z zdravilom.

V zvezi z varnostjo zdravila Alcover v obliki zrn je tveganje za zlorabo/napačno uporabo/preusmeritev/preveliko odmerjanje/odvisnost/centralni živčni sistem/depresijo dihanja pri bolnikih z zelo visoko stopnjo tveganja za zlorabo alkohola dobro znano. Tveganja za zlorabo/napačno uporabo so višja pri uporabnikih, ki sočasno uporabljajo več snovi (kokain ali heroin) in/ali bolnikih s hudimi sočasnimi psihiatričnimi boleznimi. Predlagatelj je predlagal, da tveganja nadalje zmanjša z navedbo kontraindikacije pri uporabi zdravila Alcover v obliki zrn pri bolnikih s hudimi psihiatričnimi motnjami in bolnikih s trenutno ali preteklo sočasno zasvojenostjo z

opiat ali kokainom.

Za nadaljnje obvladovanje teh tveganj v klinični praksi je predlagal dodatne ukrepe za zmanjševanje tveganj poleg opozoril/navodil v informacijah v zdravilu, in sicer zmanjšanje odmerka na koncu zdravljenja za preprečitev tveganja za odtegnitvene težave, hospitalizacijo pri zdravljenju alkoholnega odtegnitvenega sindroma, opozorila in navodila v primeru sočasnega uživanja alkohola ter uvedbo omejenega predpisovanja, nadzorovanega sistema distribucije in pakiranja, ki vsebuje količino zdravila za štiridnevno zdravljenje. Ker učinkovitost zdravila ni bila dokazana, ustreznosti ukrepov za zmanjšanje tveganja ni mogoče potrditi.

Z upoštevanjem vseh razpoložljivih dokazov, ki jih je predložil predlagatelj, in ustnih pojasnil pred odborom CHMP je bilo zaključeno, da na podlagi podatkov ni mogoče potrditi učinkovitosti zdravila Alcover v obliki zrn pri predloženih indikacijah. Glede na kratkoročne zmerne stopnje odzivnosti v *post-hoc* analizah podskupin obstaja tveganje, da se bolniki z zelo visoko stopnjo tveganja za zlorabo alkohola ne bodo v zadostni meri odzvali na zdravilo Alcover, še vedno pa bi obstajalo tveganje, da dolgoročno postanejo odvisni od natrijevega oksibata. Glede na zgoraj navedeno in glede na ugotovljena tveganja, povezana z zdravilom, je odbor CHMP presodil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravila Alcover zrnca v vrečkah in povezanih imen ni ugodno.

Postopek ponovne proučitve

Po sprejetju mnenja odbora CHMP na seji odbora CHMP junija 2017 je predlagatelj, družba Debrégeas & Associés (D&A), zahteval ponovno preučitev mnenja.

Razprava odbora CHMP v zvezi z razlogi za ponovno proučitev

Odbor CHMP je temeljito ovrednotil podrobno opisane razloge za ponovno preučitev, ki jih je predložil predlagatelj, pri uporabi zdravila Alcover v obliki zrn pri dolgoročnem vzdrževanju abstinence od alkohola pri bolnikih, odvisnih od alkohola, z zelo visoko stopnjo tveganja za zlorabo alkohola in pri zdravljenju akutnega alkoholnega odtegnitvenega sindroma ter je pri tem upošteval izid posvetovanja *ad hoc* strokovne skupine, ki je potekalo 4. oktobra 2017.

Odbor CHMP ohranja svoje prvotno mnenje, da rezultati predloženih kliničnih študij ne zadoščajo za potrditev učinkovitosti zdravila Alcover (natrijev oksibat) v obliki zrn pri vzdrževanju abstinence od alkohola in zdravljenju alkoholnega odtegnitvenega sindroma, saj ima zasnova teh študij več pomanjkljivosti, kot so odprta zasnova, majhna velikost vzorca, izbira populacije bolnikov in odsotnost jasno opredeljenih, statistično značilnih izidov, nebeleženje izhodiščne stopnje tveganja za zlorabo alkohola, majhen odmerek primerjalnega zdravila ter odsotnost ocenjevanja učinkov na epileptične napade ali delirij, kar sta najbolj zaskrbljujoča dogodka pri odtegnitvi od alkohola. Odbor je tudi skrbno preučil predlagateljev predlog, da bi izvedel študijo učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom. Vendar izvedba predlagane študije po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom ne bi vplivala na stališče odbora, da učinkovitost zdravila ni dokazana, oziroma ga ne bi spremenila. Ker pozitivno razmerje med tveganji in koristmi ni bilo potrjeno, odbor ni v takšnem položaju, da bi lahko priporočil izdajo dovoljenja za promet z zdravilom, in torej predlagana študija po pridobitvi dovoljenja za promet ni relevantna. Poudaril je tudi, da se študije učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom, kot to ureja Delegirana uredba Komisije (EU) št. 357/2014, ne smejo uporabljati kot utemeljitev za predčasno izdajo dovoljenja za promet z zdravilom ali za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom za zdravila, pri katerih razmerje med tveganji in koristmi ni ocenjeno kot pozitivno.

Kar zadeva prepoznana in morebitna tveganja, povezana z uporabo zdravila Alcover v obliki zrn, zlasti tveganja za preusmeritev, zlorabo, preklap zasvojenosti in toksičnost ob sočasni uporabi z alkoholom, je odbor menil, da se izvedljivost, sorazmernost in učinkovitost predlaganih ukrepov za zmanjševanje tveganj v odsotnosti dokazane učinkovitosti pri predloženih indikacijah ne morejo šteti za dokazane. Na podlagi zgoraj navedenega je odbor sklenil, da bo še dalje zastopal svoje predhodno mnenje, da je razmerje med tveganji in koristmi tega zdravila negativno za obe predlagani indikaciji.

Posvetovanje s strokovnjaki

Odbor CHMP se je posvetoval s strokovnjaki na izrednem sestanku glede nekaterih vidikov, ki so del podrobno opisanih razlogov, ki jih je predložila družba Debréas & Associés (D&A).

Strokovnjaki so se strinjali, da pri vzdrževanju abstinence od alkohola obstaja neizpolnjena klinična potreba in da je pri tej indikaciji potrebnih več možnosti farmakološkega zdravljenja. Strokovnjaki so opozorili, da se le manjšina teh bolnikov res zdravi z zdravili in da se le omejen del teh bolnikov na zdravila odzove. Strokovnjaki so presodili, da bi bil natrijev oksibat morebiti lahko pomemben dodatek trenutnemu naboru zdravil pri vzdrževanju abstinence od alkohola, če bi bilo to podprto z ustreznimi podatki. Kar zadeva zdravljenje akutnega odtegnitvenega sindroma, so strokovnjaki menili, da so trenutno na voljo dobro uveljavljena, na dokazih utemeljena farmakološka zdravljenja, in sicer benzodiazepini, ki se uporabljajo po vsej Evropski uniji. Priznali pa so, da bi bilo s kliničnega stališča koristno imeti zdravilo, ki bi se lahko uporabljalo v obeh primerih (pri akutni odtegnitvi in vzdrževanju abstinence). Zlasti iz pragmatičnih razlogov bi bila prednost imeti zdravilo z ugodnim vplivom na proces hlepenja, ki bi omogočilo, da bi bolnišnični bolnik postal ambulantni bolnik. Podali pa so tudi pripombe glede dejstva, da bi lahko natrijev oksibat imel vlogo pri bolnikih z odvisnostjo od benzodiazepinov.

Strokovnjaki so se strinjali, da trenutno razpoložljivi podatki sicer podpirajo verjeten učinek in so spodbudni, vendar je moč dokazov o učinkovitosti nezadostna. Pri populaciji z najtežjo obliko odvisnosti je bil ugotovljen močnejši signal učinkovitosti, kar je obetaven rezultat, saj so ti bolniki manj nagnjeni k odzivu na placebo in imajo omejene možnosti zdravljenja. Strokovnjaki so presodili, da je družba postavila zanimivo hipotezo, ki jo je treba potrditi s prospektivnim, dobro zasnovanim preskušanjem pri ciljni populaciji. Strokovnjaki so podali dodatno pripombo na morebitno mesto zdravila pri nadomestnem zdravljenju ali zmanjševanju hlepenja ter podaljšanju abstinence. Poudarili pa so, da farmakokinetične lastnosti zdravila zaradi kratke razpolovne dobe morda niso ugodne za nadomestno zdravljenje in s kliničnega vidika popolna abstinenca morda ni vedno dosegljiva. Eden od strokovnjakov z obširnimi izkušnjami z uporabo zdravila Alcover v tekoči obliki, ki je na trgu, je menil, da je učinkovitost natrijevega oksibata klinično dokazana, in predlagal izvedbo študije po odobritvi zdravila.

Strokovnjaki so sicer priznali metodološke izzive pri izvedbi randomiziranega kliničnega preskušanja na tem področju, vendar so za potrditev rezultatov v želeni podpopulaciji priporočili izvedbo prospektivne, multicentrične, s placebom nadzorovane študije. Ciljno populacijo, ki naj bi imela od zdravljenja največjo korist, bi morali na podlagi razpoložljivih podatkov in strokovnega nasveta natančneje opredeliti. Študija bi morala trajati vsaj tako dolgo, da bo mogoče izpeljati zaključke o učinkovitosti, vključevati vsaj tri mesece zdravljenja in vnaprej opredeljeno obdobje spremljanja. Kar zadeva merila izidov, so strokovnjaki presodili, da je treba zbirati podatke tako o neprekinjeni abstineni kot o zmanjševanju škode. Vendar pa so strokovnjaki priznali, da je morda težavno ovrednotiti oba opazovana dogodka in imeti uspešne rezultate v okviru iste zasnove preskušanja. Sprejemljiva bi bila tudi zasnova, ki se osredotoča na samo en opazovani dogodek,

podatki o drugem pa bi bili le dopolnilni. Merila sekundarnega izida bi lahko bila hlepenje in kognitivni vidiki. Kot pomembno so ocenili ovrednotenje bolnikovega upoštevanja navodil pri jemanju zdravila. Strokovnjaki so se strinjali, da psihiatrične soobolevnosti pri stabiliziranih bolnikih glede na visoko medicinsko potrebo v tej skupini bolnikov ne morejo biti izključitveno merilo.

Kar zadeva ukrepe za zmanjševanja tveganja, ki jih je predlagal predlagatelj, so strokovnjaki menili, da so načeloma dobrodošli, vendar pa so nekateri manj realistični, zlasti ukrep o omejevanju pakiranja na štiridnevno zdravljenje, ki bi bil v klinični praksi težko izvedljiv, in kontraindikacije za resne psihiatrične motnje in večkratno zasvojenost, kar glede na ciljno populacijo ni bilo ocenjeno kot primerno. Strokovnjaki so sicer presodili, da so pogoji jemanja zdravila dobro nadzorovani in da do zdaj še niso poročali o večjih težavah z varnostjo, vendar so se pojavili pomisleki o uporabi zdravila pri bolnikih iz skupin z visokim tveganjem, npr. z ledvično okvaro, jetrno okvaro in/ali neravnovesjem elektrolitov. Potrebne so nadaljnje preiskave za oceno tveganja za zlorabo v želeni podpopulaciji s psihiatričnimi soobolevnostmi. Strokovnjaki so podprli nadaljnje spremljanje tveganja za epileptične napade, zlasti brez konvulzij. Opozorili so tudi, da je mogoče predvidevati, da bi dolgoročna uporaba natrijevega oksibata lahko vplivala na kognitivno funkcijo. Zato bi bilo priporočljivo spremljati neželene učinke natrijevega oksibata na kognitivno funkcijo, zlasti pri bolnikih z obstoječimi kognitivnimi motnjami.

Zaključki odbora CHMP

Po začetnem ocenjevanju in postopku ponovnega pregleda odbor CHMP ohranja svoje prvotno mnenje, da razmerje med koristmi in tveganjem za to zdravilo pri nobeni od predlaganih indikacij ni ugodno.

Podlaga za mnenje odbora CHMP po postopku ponovne preučitve

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je preučil obvestilo o napotitvi, ki jo je predložila Avstrija v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES, pri čemer so Danska, Španija, Finska, Francija, Irska, Nizozemska, Portugalska, Švedska in Združeno kraljestvo nasprotovali vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za zdravilo Alcover in povezana imena, 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg zrnca v vrečkah, saj naj bi ta zdravila pomenila resno tveganje za javno zdravje;
- odbor je pregledal vse podatke, ki jih je predložil predlagatelj v pisni in ustni obrazložitvi, povezane z učinkovitostjo in varnostjo zdravila Alcover in povezanih imen, 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg zrnca v vrečkah, pri predlaganih indikacijah za vzdrževanje abstinence od alkohola in zdravljenje alkoholnega odtegnitvenega sindroma. Odbor je v okviru postopka ponovne preučitve preučil tudi razloge, ki jih je predložil predlagatelj, in stališča *ad hoc* strokovne skupine;
- odbor je menil, da imajo podatki, predloženi v podporo učinkovitosti zdravila Alcover zrnca v vrečkah, pri predloženih indikacijah metodološke omejitve glede zasnove študij (kot so nezadostna velikost vzorca, izbira populacije bolnikov, *post-hoc* analize). Ti podatki torej ne zadoščajo za ugotovitev učinkovitosti zdravila Alcover zrnca v vrečkah pri predloženih indikacijah;
- v zvezi z ugotovljenimi in morebitnimi tveganji, povezanimi z uporabo zdravila Alcover zrnca v vrečkah, je odbor preučil predlagane ukrepe za zmanjševanje tveganj, predvsem za zmanjšanje morebitnega tveganja za zlorabo, prehod na drugo zasvojenost/odvisnost in odtegnitvene težave glede na predlagane indikacije;

je odbor zaključil, da zaradi pomanjkanja dokazov o učinkovitosti zdravila Alcover zrnca v vrečkah razmerje med tveganji in koristmi za to zdravilo pri predlaganih indikacijah ni ugodno.

Zato odbor priporoča zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja z zdravilom Alcover in povezana imena, 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg zrnca v vrečkah.