Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Alcover granulat i dospåsar innehåller den aktiva substansen natriumoxybat, vilket är natriumsaltet av gammahydroxibutansyra (GHB), ett derivat av gammaaminosmörsyra (GABA). Natriumoxybat är en partiell agonist för både $GABA_A$ och $GABA_B$ receptorerna och binder även med hög affinitet till GHB-specifika receptorer. Liksom GABA har den en övergripande hämmande effekt på centrala nervsystemet (CNS).

Sökanden Debrégeas & Associés (D&A) lämnade in en ansökan om godkännande för försäljning av Alcover 750 mg, 1 250 mg och 1 750 mg genom det decentraliserade förfarandet i enlighet med artikel 8.3 i direktiv 2001/83/EG, som en ”full-mixed” ansökan för långvarig underhållsbehandling av alkoholabstinens och alkoholabstinenssyndrom hos alkoholberoende vuxna patienter.

Ansökan lämnades in till referensmedlemsstaten: Österrike och de berörda medlemsstaterna: Danmark, Finland, Frankrike, Irland, Nederländerna, Polen, Portugal, Spanien, Storbritannien, Sverige och Tyskland. Ansökan i Tyskland drogs tillbaka under det decentraliserade förfarandet.

Efter att ha beaktat de inlämnade studierna inom ansökan, fann referensmedlemsstaten Österrike att inget stöd kunde ges för en bristande effekt, vilken tagits upp av vissa medlemsstater. Vidare ansågs säkerheten vara godtagbar mot bakgrund av de föreslagna åtgärderna för riskminimering.

Trots trenderna i riktning mot positiva resultat inom några av de inlämnade studierna och en viss nivå av statistisk signifikans ansåg dock de invändande berörda medlemsstaterna att det även fanns vissa misslyckade studier. Med tanke på att de framlagda beläggen främst åberopade *post hoc*-analyser och att det även finns en signifikant heterogenitet inom studiepopulationerna, ansågs inte de övergripande beläggen för effekt vara tillräckligt robusta. Vad gäller säkerheten uttrycktes farhågor om den potentiella risken för felanvändning/missbruk/beroende och andra konstaterade säkerhetsproblem, vilka ansågs för betydande och svåra för att hanteras av de föreslagna åtgärderna för riskminimering.

Eftersom invändningarna avseende effekt, säkerhet och totalt nytta-riskförhållande under förfarandet betraktades som en potentiell allvarlig folkhälsorisk och ingen överenskommelse kunde nås under CMD(h):s förfarande, hänsköts förfarandet till CHMP i enlighet med artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG av referensmedlemsstaten Österrike.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Resultaten av de inlämnade effektstudierna kan inte anses tillhandahålla tillräckligt robusta belägg för att fastställa effekten av Alcover (natriumoxybat) granulat vid underhåll av alkoholabstinens och behandling av alkoholabstinenssyndrom (AWS). Det fanns flera brister i utformningen av dessa studier, däribland en liten urvalsstorlek, valet av patientpopulation och frånvaro av tydligt definierade, statistiskt signifikanta resultat, och trots att vissa av studierna uppvisade trender i riktning mot positiva resultat fanns det även vissa tydligt misslyckade studier.

Vad gäller indikationen för underhåll av alkoholabstinens kan inte någon av dessa studier anses uppfylla de vetenskapliga kraven för en studie av klinisk effekt/säkerhet som skulle ge tydliga belägg för effekt i den avsedda patientgruppen med mycket högt DRL. För att påvisa effekten av natriumoxybat-granulat hos patienter med mycket högt DRL – den målpopulation som fastställdes *post hoc*, genomförde sökanden flera post hoc-undergruppsanalyser och metaanalyser av de data som utvunnits i kliniska prövningar vid medellång och långvarig underhållsbehandling av abstinens. Dessa data ansågs dock vara alltför sparsamma, inkonsekventa eller otillräckligt robusta för att stödja indikationen underhållsbehandling av alkoholabstinens i denna patientpopulation med mycket högt DRL. Eftersom ingen av undergruppsanalyserna hade specificerats i förväg är dessa naturligen

försvagade av att vara inhämtade *post hoc*. Utifrån resultaten för abstinensfrekvens från studien SMO032/10/03, Gallimberti 1992, GATE 2 och Di Bello 1995, utöver andra studieutformningar, patientgrupper valda *post hoc*, annan studielängd, kan ingen slutsats dras huruvida kontinuerlig abstinens uppmättes, och huruvida de som svarade (”responders”) (definierade *a posteriori* som fullföljande patienter (”completers”) med ett DRL<högt eller som inte återgick till intensivt drickande) faktiskt är den grupp människor som avsågs för fullständig abstinens. Vidare var antalet patienter i studien tämligen litet, och bara Gallimberti uppvisade positiva resultat, medan resultaten för abstinensfrekvens hos patienter med mycket högt DRL från studien SMO032/10/03 och Di Bello 1995 anses obedömbara.

Metaanalysen av GATE 2, SMO032/10/03, Gallimberti 1992 och Di Bello 1995 har flera metodologiska brister och kvalitetsproblem såsom att GATE 2 inte utvärderade den berörda populationen; prövningen SMO032/10/03 innefattade endast en undergrupp av patienter med högt/mycket högt DRL och dess primära effektmått kunde inte uppfyllas; Gallimberti-prövningen rapporterade inget primärt effektmått eller uppföljningstid; Di Bello hade en mycket liten urvalsstorlek (totalt n=17) och dess primära effektmått kunde inte anges.

Sökanden genomförde en underpopulationsanalys (metaanalys av sju randomiserade kontrollerade prövningar och observationsstudier) som inte var tillräckligt robust för att fastställa läkemedlets effekt vid den sökta indikationen. Vidare är hänvisningen till andra befintliga godkännanden för försäljning inte relevant på grund av olika målpopulationer och/eller säkerhetsprofiler.

Dessutom konstaterade CHMP att denna patientpopulation, trots de kliniska prövningarnas begränsade urvalsstorlek, inte kan betraktas som en ”liten population” enligt definitionen i EMA:s ”Guideline on Clinical Trials in Small Populations” (CHMP/EWP/83561/2005).

Vad gäller indikationen alkoholabstinenssyndrom (AWS) har inte heller effekten av natriumoxybat-granulat hos patienter med mycket högt DRL fastställts. Prövningen Gallimberti 1989, som hade ett litet urval (n=11 oxybat vs n= 12 placebo), var den enda placebokontrollerade randomiserade kontrollerade prövningen där natriumoxybat utvärderades vid behandling av AWS, och som utvärderade de första 7 timmarnas behandling, med gynnsamma resultat för den aktiva behandlingsarmen. De inlämnade prövningarna med jämförelseläkemedel i den aktiva armen (Gate 1, Nava 2007, Addolorato 1999 och Nimmerrichter 2002) hade flera metodologiska brister såsom ”open label”-utformning, liten urvalsstorlek, heterogenitet i studiernas population, brist på protokoll eller definierade primära effektmått, bedömning av ett stort antal resultat och lång inregistreringsperiod. Detta ledde till att slutsatser drogs utifrån en post hoc-analys som inte ger tillräckliga belägg för att fastställa effekten för användningen av natriumoxybat-granulat vid behandlingen av AWS.

Den sökande har föreslagit två prospektiva effektstudier efter godkännandet för försäljning för att bekräfta effekten av natriumoxybat vid behandlingen av AWS hos alkoholberoende patienter och dess långsiktiga nytta vid underhållsbehandling av alkoholabstinens. Samtidigt som sådana studier kan bekräfta eller närmare karakterisera ett läkemedels effekt, kan de inte ersätta påvisandet av effekt vid de sökta indikationerna, vilket är ett krav för ett godkännande för försäljning.

Vad gäller säkerheten av Alcover-granulat, är risken för felaktig användning/missbruk/avledning/överdosering/beroende/CNS-/andningsdepression hos patienter med mycket högt DRL väl känd. Riskerna för felaktig användning/missbruk är högre hos användare av flera läkemedel samtidigt (kokain eller heroin) och/eller patienter med svåra psykiatriska samsjukligheter. Den sökande har föreslagit en ytterligare minskning av dessa genom att specifikt kontraindicera användningen av Alcover-granulat för patienter med svåra psykiatriska sjukdomar och patienter med tidigare eller nuvarande samtidigt beroende av opiater eller kokain.

För att ytterligare minska dessa risker inom klinisk praxis har den sökande föreslagit fler åtgärder för riskminimering utöver varningarna/vägledningen i produktinformationen; dosminskning vid slutet av behandlingen för att förebygga abstinensrisken; sjukhusinläggning vid behandlingen av AWS; varningar och vägledning vid samtidig alkoholkonsumtion, samt implementering av en begränsad förskrivning, ett kontrollerat distributionssystem och en förpackning som endast innehåller 4 dagars behandling. Eftersom läkemedlets effekt inte är fastställd kunde inte relevansen av åtgärderna för riskminimering bekräftas.

Efter att ha beaktat samtliga tillgängliga belägg som lämnades in av sökanden och vid den muntliga förklaringen inför CHMP fann man att uppgifterna inte fastställer effekten av Alcover-granulat vid de sökta indikationerna. Med tanke på de måttliga responderfrekvenserna i post hoc-undergruppsanalyserna på kort sikt finns det en potentiell risk för att patienter med mycket högt DRL inte kommer att svara tillräckligt på Alcover, men ändå skulle ha potentialen att bli beroende av natriumoxybat på längre sikt. Mot bakgrund av detta och de risker som fastställts med produkten fann CHMP att nytta-riskförhållandet för Alcover granulat i dospåsar och associerade namn inte är gynnsamt.

Förnyad prövning

Efter att CHMP:s yttrande antagits vid CHMP:s möte i juni 2017 begärde sökanden Debrégeas & Associés (D&A) en förnyad prövning av yttrandet.

CHMP:s diskussion om skäl för förnyad prövning

CHMP har noga granskat de utförliga skäl till förnyad prövning som lämnades in av sökanden för användning av Alcover-granulat vid långvarigt underhåll av alkoholabstinens hos alkoholberoende patienter med mycket hög risknivå för alkoholkonsumtion (VH-DRL) och behandling av alkoholabstinenssyndrom (AWS), och har beaktat resultaten från samrådet med en ad hoc-expertgrupp den 4 oktober 2017.

Totalt sett vidhöll CHMP sitt ursprungliga yttrande att resultaten av de inlämnade kliniska studierna inte är tillräckliga för att fastställa effekten av Alcover (natriumoxybat) granulat vid underhåll av alkoholabstinens och behandling av alkoholabstinenssyndrom (AWS) på grund av flera brister i dessa studiers utformning, däribland ”open label”-utformningar, liten urvalsstorlek, val av patientpopulation och frånvaro av tydligt definierade, statistiskt signifikanta resultat, att DRL inte registrerades vid utgångsvärdet, låg dos av jämförelseläkemedel, samt brist på bedömning av effekten på anfall eller delirium som de mest besvärande händelserna vid alkoholabstinens. Kommittén har också noga beaktat sökandens förslag att utföra en effektstudie efter godkännandet för försäljning. Utförandet av den föreslagna studien efter godkännandet för försäljning skulle dock inte påverka eller ändra kommitténs slutsats att effekten av läkemedlet inte är fastställd. Eftersom ett fastställt positivt nytta-riskförhållande saknas kan inte kommittén rekommendera att ansökan om godkännande för försäljning beviljas och den föreslagna studien efter godkännandet för försäljning är inte relevant. Det betonas även att effektstudier efter godkännandet för försäljning, i enlighet med kommissionens delegerade förordning (EU) nr 357/2014, inte bör användas som ett skäl att bevilja godkännande för försäljning i förtid eller för att bevilja ett godkännande för försäljning av läkemedel där nytta-riskförhållandet inte betraktas som positivt.

Vad gäller de identifierade och potentiella riskerna i samband med användningen av Alcover granulat, särskilt riskerna för avledning, missbruk, byte av missbruk och toxicitet vid samtidigt intag med alkohol, fann kommittén att genomförbarheten, proportionaliteten och ändamålsenligheten av de föreslagna åtgärderna för riskminimering inte kan anses framgå klart i frånvaro av en påvisad

effekt vid de sökta indikationerna. Kommittén konstaterade utifrån det föregående att den vidhåller sitt tidigare yttrande att detta läkemedels nytta-riskförhållande är negativt för de båda föreslagna indikationerna.

Expertrådgivning

CHMP samrådde med ett ad hoc-expertmöte angående vissa av aspekterna som utgjorde en del av de utförliga skäl som inlämnats av Debrégeas & Associés (D&A).

Experterna var överens om att det fortfarande finns ett kliniskt behov av vård för att främja avhållsamhet från alkohol samt ett behov av fler alternativ för farmakologisk behandling i sammanhanget. Experterna konstaterade att endast en minoritet av dessa patienter får läkemedelsbehandling och att endast en liten del av dem svarar på sådan behandling. Experterna ansåg att natriumoxibat kan vara ett värdefullt tillägg till den nuvarande behandlingsarsenalen som kan användas för att främja avhållsamhet från alkohol om detta stöds av adekvata data. Vad det gällde behandling av akut abstinenssyndrom delade experterna uppfattningen att det finns väletablerade evidensbaserade farmakologiska behandlingar med bensodiazepiner, som används i hela EU. Dock ansåg de att det ur ett kliniskt perspektiv kunde vara önskvärt att få tillgång till ett läkemedel som kan användas för båda syftena (behandling av akut abstinens och främjande av avhållsamhet). Av pragmatiska skäl kan det vara särskilt fördelaktigt att ha ett läkemedel som har en gynnsam effekt på begär och därför kan bidra till att inlagda patienter kan skrivas ut och behandlas i öppenvården. Det fälldes även kommentarer om att för patienter som får bensodiazepiner kan beroende av natriumoxibat spela in.

Experterna var överens om att trots att tillgängliga data stöder en plausibel effekt och är hoppingivande är evidensen för effekt otillräcklig. En starkare indikation på effekt observerades i populationen med de svåraste symptomen, vilket var ett lovande resultat eftersom dessa patienter tenderar att svara på placebo i mindre utsträckning och har begränsade behandlingsalternativ. Experterna ansåg att företaget har utvecklat en intressant hypotes som behöver undersökas på målpopulationen i en väldesignad prospektiv prövning. Dessutom kommenterade experterna att läkemedlet potentiellt kan användas som substitutionsbehandling eller för att minska begär och främja långsiktig avhållsamhet. Det betonades dock att läkemedlets farmakokinetiska egenskaper gör att substitution kanske inte är lämplig på grund av den korta halveringstiden. Ur ett kliniskt perspektiv är det dessutom kanske inte alltid möjligt att uppnå fullständig avhållsamhet. En av experterna med lång erfarenhet av att använda den Alcover-lösning som säljs ansåg att natriumoxibats effekt är kliniskt bevisad och föreslog att en studie skulle genomföras efter att läkemedlet godkänts.

Experterna erkände de metodologiska utmaningarna som det innebär att genomföra en randomiserad klinisk prövning på området. Trots det rekommenderade de en prospektiv, placebokontrollerad, multicenter-genomförbarhetsstudie i syfte att bekräfta resultaten för den intressanta delpopulationen. Målpopulationen som förväntas gynnas mest bör avgränsas noggrannare baserat på tillgängliga data och expertutlåtanden. Studietiden ska medge slutsatser om effektivitet och omfatta minst tre månaders behandling och en förutbestämd uppföljningsperiod. Beträffande utfallsmått ansåg experterna att data bör samlas in både om avhållsamhetsförlopp och skademinskning. De erkände dock att det kan bli svårt att utvärdera och få framgångsrika resultat för båda dessa resultatmått inom samma prövningsdesign. En prövning som utformas för att mäta ett av dessa resultatmått och endast tillhandahåller kompletterande data om det andra kan vara godtagbar. Begär och kognitiva aspekter kan också övervägas som sekundära utfallsmått. Det ansågs viktigt att utvärdera patienters följsamhet. Experterna var

överens om att psykisk samsjuklighet hos stabiliserade patienter inte bör vara ett exklusionskriterium givet den här patientgruppens stora medicinska behov.

Vad gäller riskminimeringsåtgärderna som föreslagits av sökanden ansåg experterna att de var välkomna även om vissa av dem var mindre realistiska, i synnerhet åtgärden att begränsa förpackningen till fyra dagars behandling, vilket kan vara svårt att hantera i klinisk praxis samt kontraindikationerna för svåra psykiska störningar och flersubstansberoende, vilket inte ansågs lämpligt mot bakgrund av målpopulationen. Även om experterna ansåg att förhållandena under vilka läkemedlet tas är välkontrollerade och att inga större säkerhetsproblem ännu har rapporterats, fanns det farhågor om läkemedlets användning på patienter från högriskgrupper, exempelvis med nedsatt njurfunktion, nedsatt leverfunktion och/eller elektrolytrubbning. Ytterligare studier krävs också för att utvärdera risken för missbruk i den berörda delpopulationen med psykisk samsjuklighet. Experterna ställde sig också positiva till att bevaka risken för anfall, särskilt utan kramper. Slutligen konstaterade experterna att det var att förvänta att långvarig användning av natriumoxibat kan påverka de kognitiva funktionerna. Därför är det tillrådligt att bevaka kognitiva biverkningar av natriumoxibat, i synnerhet hos patienter med tidigare konstaterade kognitiva funktionsnedsättningar.

CHMP:s slutsatser

Vad gäller den ursprungliga bedömningen och förfarandet för förnyad prövning vidhåller CHMP sammanfattningsvis sitt ursprungliga yttrande att nytta-riskförhållandet för detta läkemedel inte är gynnsamt vid de båda föreslagna indikationerna.

Skäl till CHMP:s yttrande efter förfarandet för förnyad prövning

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat anmälan om hänskjutning som inleddes av Österrike enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG, där Danmark, Finland, Frankrike, Irland, Nederländerna, Portugal, Spanien, Storbritannien och Sverige väckte invändningar mot ansökan om godkännande för försäljning av Alcover och associerade namn, 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg granulat i dospåsar, som ansågs utgöra en potentiell allvarlig folkhälsorisk.
- Kommittén har granskat de samlade uppgifter som sökanden lämnade in skriftligen och vid de muntliga förklaringarna och som gällde effekten och säkerheten av Alcover och associerade namn, 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg granulat i dospåsar vid de föreslagna indikationerna för underhåll av alkoholabstinens och behandling av alkoholabstinenssyndrom. Kommittén har även beaktat de skäl som sökanden lade fram inom förfarandet för förnyad prövning, samt uppfattningarna från en ad hoc-expertgrupp.
- Kommittén fann att de inlämnade uppgifterna till stöd för effekten av Alcover granulat i dospåsar vid de sökta indikationerna lider av metodologiska begränsningar vad gäller studiernas utformning (såsom otillräcklig urvalsstorlek, val av patientpopulation och post hoc-analyser). Dessa uppgifter är därför otillräckliga för att fastställa effekten av Alcover, granulat i dospåsar vid de föreslagna indikationerna.
- Vad gäller de identifierade och potentiella riskerna i samband med användningen av Alcover granulat i dospåsar, beaktade kommittén de föreslagna åtgärderna för riskminimering, främst

för att minska den potentiella risken för missbruk, byte av missbruk/ beroende och abstinens mot bakgrund av de föreslagna indikationerna.

I frånvaro av en påvisad effekt för Alcover granulat i dospåsar fann kommittén att nytta-riskförhållandet för detta läkemedel inte är gynnsamt vid de föreslagna indikationerna.

Kommittén rekommenderar därför avslag på godkännandet för försäljning av Alcover och associerade namn, 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg granulat i dospåsar.