

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Alcover-granulaat in sachets bevat de werkzame stof natriumoxybaat, dat het natriumzout is van gammahydroxyboterzuur (GHB), een derivaat van gamma-aminoboterzuur (GABA).

Natriumoxybaat is een partiële agonist voor GABA_A- en GABA_B-receptoren en bindt ook met hoge affiniteit aan GHB-specifieke receptoren. Net als GABA heeft het middel een algehele remmende werking op het centrale zenuwstelsel (CZS).

De aanvrager Debrégeas & Associés (D&A) heeft via de gedecentraliseerde procedure (DCP) uit hoofde van artikel 8, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG een aanvraag ingediend voor een vergunning voor het in de handel brengen van Alcover 750 mg, 1250 mg en 1750 mg als een volledig gemengde aanvraag voor de behandeling voor langetermijnhandhaving van alcoholonthouding en het alcoholontwenningssyndroom bij volwassen patiënten met een alcoholverslaving.

De aanvraag werd voorgelegd aan de referentielidstaat – Oostenrijk – en aan de betrokken lidstaten – Denemarken, Duitsland, Finland, Frankrijk, Ierland, Nederland, Polen, Portugal, Spanje, het Verenigd Koninkrijk en Zweden. De aanvraag in Duitsland werd tijdens de DCP ingetrokken.

De referentielidstaat Oostenrijk was van oordeel dat op basis van de onderzoeken die in het kader van de aanvraag waren ingediend een gebrek aan werkzaamheid, zoals aangevoerd door enkele lidstaten, niet kon worden ondersteund. Verder werd de veiligheid als aanvaardbaar beschouwd, rekening houdend met de voorgestelde risicobeperkende maatregelen.

De bezwaar aantekende betrokken lidstaten waren echter van mening dat, hoewel er trends waren naar positieve resultaten in een paar van de ingediende onderzoeken en enige statistische significantie, er ook enkele onsuccesvolle onderzoeken waren. Aangezien het overgelegde bewijs voornamelijk op post-hocanalyses berustte en er ook sprake is van significante heterogeniteit in de onderzoekspopulaties, werd het totale bewijs voor werkzaamheid niet robuust genoeg geacht. Wat betreft de veiligheid werd bezorgdheid geuit met betrekking tot het potentiële risico op misbruik/verkeerd gebruik/verslaving en andere vastgestelde veiligheidskwesties, die te groot en te moeilijk werden geacht om te kunnen worden beperkt door de voorgestelde risicobeperkende maatregelen.

Aangezien de tijdens de procedure aangevoerde bezwaren over de werkzaamheid, veiligheid en algehele baten-risicoverhouding werden beschouwd als een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid en tijdens de CMD(h)-procedure geen overeenstemming kon worden bereikt, werd de procedure door de referentielidstaat Oostenrijk krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG verwezen naar het CHMP.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

De resultaten van de ingediende werkzaamheidsonderzoeken kunnen niet worden beschouwd als voldoende robuust bewijs leverend voor vaststelling van de werkzaamheid van Alcover (natriumoxybaat) granulaat bij de handhaving van alcoholonthouding en de behandeling van het alcoholontwenningssyndroom (AWS). De opzet van deze onderzoeken had verscheidene nadelen, waaronder een kleine steekproefomvang, keuze van patiëntenpopulatie en het ontbreken van duidelijk omschreven, statistisch significante uitkomsten, en hoewel enkele onderzoeken trends naar positieve resultaten vertoonden, waren er ook enkele die duidelijk onsuccesvol waren.

Met betrekking tot de indicatie voor de handhaving van alcoholonthouding kan geen van deze onderzoeken worden gezien als in lijn met de wetenschappelijke eisen voor een klinisch werkzaamheids-/veiligheidsonderzoek dat duidelijk bewijs voor werkzaamheid levert in de beoogde

patiëntengroep met een zeer grote DRL (*Drinking Risk Level*, kans op drankgebruik). Om de werkzaamheid van natriumoxybaatgranulaat bij patiënten met een zeer grote DRL (de doelpopulatie die *post hoc* werd geïdentificeerd) aan te tonen, voerde de aanvrager verscheidene post-hocsubgroepanalyses en meta-analyses uit met de gegevens uit klinische onderzoeken naar middellange- en langetermijnhandhaving van onthouding. Deze gegevens werden echter als te summier, niet consistent of onvoldoende robuust beschouwd om de indicatie handhaving van alcoholonthouding in deze patiëntenpopulatie met een zeer hoge DRL te ondersteunen. Geen van de subgroepanalyses was vooraf gespecificeerd, wat maakt dat ze inherent verzwakt zijn doordat ze *post hoc* zijn verkregen. Wat de onthoudingsresultaten van de onderzoeken SMO032/10/03, Gallimberti 1992, GATE 2 en Di Bello 1995 betreft, kan, afgezien van verschillende onderzoeksopzetten, *post hoc* gekozen patiëntengroepen en verschillende onderzoeksduur, niet worden geconcludeerd of continue onthouding werd gemeten en of responders (*a posteriori* gedefinieerd als completers met een DRL < hoog of die niet hervielen in zwaar drinken) feitelijk de groep mensen zijn waar het onderzoek zich op richtte met volledige onthouding in gedachten. Bovendien was het aantal opgenomen patiënten vrij klein en had alleen Gallimberti positieve resultaten, terwijl de onthoudingsresultaten bij patiënten met een zeer hoge DRL van onderzoeken SMO032/10/03 en Di Bello 1995 onduidelijk worden geacht.

De meta-analyse die GATE 2, SMO032/10/03, Gallimberti 1992 en Di Bello 1995 omvatte, had verscheidene methodologische tekortkomingen en kwaliteitsproblemen zoals: GATE 2 beoordeelde niet de populatie van belang; het SMO032/10/03-onderzoek omvatte slechts een subgroep van patiënten met een (zeer) hoge DRL en haalde het primaire eindpunt niet; het Gallimberti-onderzoek vermeldde het primaire eindpunt of de follow-up tijd niet; Di Bello had een zeer kleine steekproefomvang (totaal n=17) en beschreef het primaire eindpunt niet.

De aanvrager deed een subpopulatieanalyse (meta-analyse van zeven RCT's en observationele onderzoeken), die niet robuust genoeg was om de werkzaamheid van het geneesmiddel in de geclaimde indicatie vast te stellen. Bovendien is verwijzing naar andere bestaande handelsvergunningen niet relevant vanwege verschillende doelpopulaties en/of veiligheidsprofielen.

Bovendien merkte het CHMP op dat ondanks de beperkte steekproefomvang in de klinische onderzoeken deze patiëntenpopulatie niet als een 'kleine populatie' kan worden beschouwd zoals gedefinieerd in het EMA-richtsnoer voor klinische onderzoeken in kleine populaties (Guideline on Clinical Trials in Small Populations) (CHMP/EWP/83561/2005).

Wat de indicatie alcoholontwenningssyndroom (AWS) betreft, is de werkzaamheid van natriumoxybaatgranulaat bij patiënten met een zeer hoge DRL ook niet vastgesteld. Het onderzoek Gallimberti 1989 was het enige placebogecontroleerde RCT ter beoordeling van natriumoxybaat bij de behandeling van AWS, waarvan de omvang klein was (n=11 oxybaat vs. n= 12 placebo), dat de eerste 7 uur behandeling bestudeerde, met gunstige resultaten voor de arm met de werkzame stof. De onderzoeken die waren ingediend met armen met werkzame vergelijkingsmiddelen (Gate 1, Nava 2007, Addolorato 1999 en Nimmerrichter 2002), hadden verscheidene methodologische tekortkomingen zoals open-label, kleine steekproefomvang, heterogeniteit in de onderzoekspopulatie, het ontbreken van een protocol of gedefinieerde primaire eindpunten, beoordeling van een groot aantal uitkomsten en lange opnameperiode, wat leidt tot conclusies op basis van post-hocanalyse die niet voldoende bewijs leveren voor vaststelling van de werkzaamheid voor het gebruik van natriumoxybaatgranulaat bij de behandeling van AWS.

De aanvrager heeft twee prospectieve werkzaamheidsonderzoeken na toelating uitgevoerd voor bevestiging van de werkzaamheid van natriumoxybaat bij de behandeling van AWS bij patiënten met alcoholverslaving en de langetermijnvoordelen ervan bij de handhaving van

alcoholonthouding. Deze onderzoeken kunnen de werkzaamheid van een geneesmiddel bevestigen of verder karakteriseren, maar ze kunnen niet dienen als vervanging van het bewijs voor werkzaamheid in de geclaimde indicaties, wat een vereiste van een handelsvergunning is.

Wat de veiligheid van Alcover-granulaat betreft, wordt het risico op misbruik/recreatief gebruik/overdosis/verslaving/CZS/ademhalingsdepressie bij patiënten met een zeer hoge DRL algemeen erkend. Risico's op misbruik/verkeerd gebruik zijn hoger bij gebruikers van meerdere middelen (cocaine of heroïne) en/of patiënten met ernstige psychische comorbiditeiten. De aanvrager heeft voorgesteld deze risico's verder te beperken door contra-indicatie van het gebruik van Alcover-granulaat specifiek bij patiënten met ernstige psychische stoornissen en patiënten met eerdere of huidige medeverslaving aan opiaten of cocaine.

Voor verdere beperking van deze risico's in de klinische praktijk heeft de aanvrager het volgende voorgesteld: aanvullende risicobeperkende maatregelen naast de waarschuwingen/richtsnoeren in de productinformatie; dosisverlaging aan het einde van de behandeling om het risico van ontwenning te voorkomen; opname patiënt bij de behandeling van AWS; waarschuwingen en richtsnoeren bij gelijktijdig alcoholgebruik en tenuitvoerlegging van een systeem voor beperkt voorschrijven en gecontroleerde verstrekking, en een verpakking voor slechts 4 dagen behandeling. Aangezien de werkzaamheid van het geneesmiddel niet is vastgesteld, kon de relevantie van de risicobeperkende maatregelen niet worden bevestigd.

Rekening houdend met al het beschikbare bewijs dat door de aanvrager en bij de mondelinge toelichting voor het CHMP werd overgelegd, werd geconcludeerd dat de gegevens niet de werkzaamheid van Alcover-granulaat in de geclaimde indicaties vaststellen. Gezien de bescheiden responderpercentages in de post-hocsubgroep analyses op de korte termijn, is er een potentieel risico dat patiënten met een zeer hoge DRL niet voldoende op Alcover reageren maar toch verslaafd kunnen raken aan natriumoxybaat op de langere termijn. In het licht van het bovenstaande en de vastgestelde risico's van het product was het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van Alcover-granulaat in sachets en verwante namen niet gunstig is.

Heronderzoeksprocedure

Na vaststelling van het advies van het CHMP tijdens de bijeenkomst van het CHMP in juni 2017 heeft de aanvrager Debrégeas & Associés (D&A) een verzoek gedaan tot heronderzoek van het advies.

Discussie van het CHMP over de redenen voor heronderzoek

Het CHMP heeft de gedetailleerde redenen voor heronderzoek die door de aanvrager zijn ingediend voor het gebruik van Alcover-granulaat bij de langetermijnhandhaving van alcoholonthouding bij ZvA-patiënten met een zeer grote kans op drankgebruik (*very high Drinking Risk Level*, VH-DRL) en de behandeling van acuut alcoholontwenningssyndroom (AWS) grondig bestudeerd en hield rekening met de uitkomst van de raadpleging van een ad-hocgroep van deskundigen op 4 oktober 2017.

Al met al handhaaft het CHMP zijn oorspronkelijke advies dat de resultaten van de ingediende klinische onderzoeken niet voldoende zijn voor vaststelling van de werkzaamheid van Alcover (natriumoxybaat) granulaat bij de handhaving van alcoholonthouding en de behandeling van het alcoholontwenningssyndroom (AWS), aangezien er verscheidene nadelen in de opzet van deze klinische onderzoeken zijn, waaronder open-label opzet, kleine steekproefomvang, keuze van

patiëntenpopulatie en het ontbreken van duidelijk omschreven, statistisch significante uitkomsten, geen registratie van DRL op baseline, lage dosis vergelijkingsmiddel en het ontbreken van beoordeling van effecten op aanvallen of delirium als de meest zorgwekkende voorvallen bij alcoholontwenning. Het Comité heeft ook het voorstel van de aanvrager om een werkzaamheidsonderzoek na toelating uit te voeren zorgvuldig afgewogen. Uitvoering van het voorgestelde onderzoek na toelating zou echter de conclusie van het Comité dat de werkzaamheid van het geneesmiddel niet is vastgesteld niet beïnvloeden of veranderen. Daar er geen positieve baten-risicoverhouding is vastgesteld, is het Comité niet in staat verlening van de handelsvergunning te adviseren en het voorgestelde onderzoek na toelating is niet relevant. Ook wordt benadrukt dat werkzaamheidsonderzoeken na toelating, overeenkomstig gedelegeerde verordening (EU) nr. 357/2014 van de Commissie, niet mogen worden gebruikt als motivering voor de voortijdige verlening van een handelvergunning of voor verlening van een handelvergunning voor geneesmiddelen waarvoor de baten-risicoverhouding niet als positief wordt beschouwd.

Met betrekking tot de vastgestelde en potentiële risico's van het gebruik van Alcover-granulaat, in het bijzonder de risico's van recreatief gebruik, misbruik, verandering van verslaving en toxiciteit bij gelijktijdige toediening met alcohol, was het Comité van oordeel dat de haalbaarheid, proportionaliteit en doeltreffendheid van de voorgestelde risicobeperkende maatregelen niet duidelijk kunnen worden geacht bij het ontbreken van aangetoonde werkzaamheid in de geclaimde indicaties. Op grond van het bovenstaande concludeerde het Comité dat zijn eerdere advies dat de baten-risicoverhouding van dit geneesmiddel negatief is voor de twee voorgestelde indicaties, moet worden gehandhaafd.

Raadpleging van deskundigen

Het CHMP raadpleegde een ad-hocbijeenkomst van deskundigen over een aantal van de aspecten die deel uitmaakten van de gedetailleerde redenen die door Debrégeas & Associés (D&A) waren ingediend.

Er bestond consensus onder de deskundigen over de klinische onervulde behoefte bij de handhaving van alcoholonthouding en de behoefte aan meer farmacologische behandelingsalternatieven in deze setting. De deskundigen merkten op dat slechts een minderheid van die patiënten inderdaad farmacotherapie krijgt en dat meestal slechts een beperkt percentage van hen op deze behandelingen reageert. De deskundigen waren van mening dat natriumoxybaat mogelijk een waardevolle toevoeging kan zijn aan het huidige therapeutische armamentarium bij de handhaving van alcoholonthouding indien ondersteund door passende gegevens. Met betrekking tot de behandeling van acuut ontwenningssyndroom deelden de deskundigen de opvatting dat er momenteel algemeen gebruikte, evidence-based farmacologische behandelingen beschikbaar zijn, namelijk benzodiazepinen, die in de hele Europese Unie worden gebruikt. Er werd echter erkend dat het vanuit klinisch oogpunt zinvol kan zijn over een middel te beschikken dat in beide settings kan worden gebruikt (acute ontwenning en handhaving van onthouding). Het kan om praktische redenen met name een voordeel zijn om een geneesmiddel te hebben dat een gunstig effect heeft op het proces van verlangen, waardoor een ziekenhuispatiënt een poliklinische patiënt kan worden. Er werd ook opgemerkt dat natriumoxybaat een rol zou kunnen spelen bij patiënten met een benzodiazepinen-afhankelijkheid.

De deskundigen waren het erover eens dat de momenteel beschikbare gegevens een aannemelijk effect ondersteunen en bemoedigend zijn, maar dat het bewijs voor werkzaamheid niet sterk

genoeg is. Er werd een sterker signaal van werkzaamheid waargenomen in de ernstigste populatie, wat een veelbelovend resultaat was aangezien deze patiënten minder vatbaar zijn voor een placebo-effect en beperkte behandelopties hebben. De deskundigen waren van mening dat de firma een interessante hypothese had gegenereerd die moet worden bevestigd in een prospectief, goed opgezet onderzoek in de doelpopulatie. Aanvullend gingen de deskundigen in op de mogelijkheid van dit geneesmiddel als substitutiebehandeling of ter vermindering van verlangen en verlenging van onthouding. Er werd echter benadrukt dat de farmacokinetische eigenschappen van het product ongunstig kunnen zijn voor substitutie vanwege de korte halfwaardetijd en dat volledige onthouding vanuit klinisch oogpunt mogelijk niet altijd haalbaar is. Een van de deskundigen met uitgebreide ervaring met het gebruik van in de handel verkrijgbare vloeibare Alcover achtte de werkzaamheid van natriumoxybaat klinisch aangetoond en stelde voor een onderzoek na goedkeuring uit te voeren.

Hoewel de methodologische problemen van een gerandomiseerd klinisch onderzoek op dit gebied door de deskundigen werden erkend, adviseerden ze een prospectief, multicentrisch, placebogecontroleerd, haalbaar onderzoek uit te voeren om de resultaten in de subpopulatie van belang te bevestigen. De doelpopulatie die er naar verwachting het meeste baat bij heeft moet worden verfijnd op basis van de beschikbare gegevens en advies van deskundigen. De onderzoeksduur moet het mogelijk maken een conclusie te trekken over de werkzaamheid en het onderzoek dient te bestaan uit een behandeling van ten minste 3 maanden en een vooraf gedefinieerde follow-upperiode. Met betrekking tot de uitkomstmaten waren de deskundigen van mening dat gegevens moeten worden verzameld over continue onthouding en schadebeperking. De deskundigen erkenden echter dat het moeilijk kan zijn tot een beoordeling te komen en om voor beide eindpunten binnen dezelfde onderzoeksopzet goede resultaten te verkrijgen. Een opzet die gericht is op een van deze eindpunten met slechts aanvullende gegevens over het andere eindpunt kan aanvaardbaar zijn. Verlangen en cognitieve aspecten kunnen ook in aanmerking worden genomen als secundaire uitkomstmaten. Het werd belangrijk geacht de therapietrouw van de patiënt te beoordelen. De deskundigen concludeerden dat psychische comorbiditeiten bij gestabiliseerde patiënten geen uitsluitingscriterium mogen zijn, gezien de grote medische behoefte in deze patiëntengroep.

De deskundigen achtten de risicobeperkende maatregelen die de aanvrager had voorgesteld in het algemeen wenselijk hoewel sommige maatregelen mogelijk minder realistisch zijn, met name de maatregel om de verpakking te beperken tot een behandeling van 4 dagen, wat in de klinische praktijk lastig te hanteren kan zijn, en de contra-indicaties voor ernstige psychische stoornissen en meervoudig verslaafden, die gezien de doelpopulatie niet passend worden geacht. Hoewel de deskundigen over het geheel genomen van mening waren dat de voorwaarden voor gebruik van het middel goed gecontroleerd zijn en dat er tot dusver geen belangrijke veiligheidskwesties zijn gemeld, werd bezorgdheid geuit over het gebruik van het middel bij patiënten in groepen met een verhoogd risico, bijvoorbeeld met nierinsufficiëntie, leverfunctiestoornis en/of een verstoorde elektrolytenbalans. Er is ook verder onderzoek nodig om het risico op misbruik in de subpopulatie van belang met psychische comorbiditeiten te beoordelen. De deskundigen waren voorstander van verdere controle van het risico op epileptische aanvallen, met name zonder convulsies. Tot slot werd opgemerkt dat het te verwachten is dat langdurig gebruik van natriumoxybaat een effect kan hebben op de cognitieve functie. Het zou derhalve raadzaam zijn op de cognitieve bijwerkingen van natriumoxybaat te controleren, met name bij patiënten met bestaande cognitieve stoornissen.

Conclusies van het CHMP

Concluderend wordt gesteld dat, aansluitend op de oorspronkelijke beoordeling en de heronderzoeksprocedure, het CHMP zijn oorspronkelijke advies handhaaft dat de baten-risicoverhouding van dit geneesmiddel in geen van beide voorgestelde indicaties gunstig is.

Redenen voor het CHMP-advies na de heronderzoeksprocedure

Overwegende hetgeen volgt:

- het Comité heeft de kennisgeving van de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG, die door Oostenrijk in gang werd gezet, in aanmerking genomen, waarbij Denemarken, Finland, Frankrijk, Ierland, Nederland, Portugal, Spanje, het Verenigd Koninkrijk en Zweden bezwaren aanvoerden tegen de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van Alcover en verwante namen, 750 mg, 1250 mg, 1750 mg granulaat in sachets, die als een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid werden beschouwd;
- het Comité heeft het geheel aan gegevens bestudeerd die door de aanvrager schriftelijk en in de mondelinge toelichtingen werden overgelegd en betrekking hadden op de werkzaamheid en veiligheid van Alcover en verwante namen, 750 mg, 1250 mg, 1750 mg granulaat in sachets, in de voorgestelde indicaties voor de handhaving van alcoholonthouding en de behandeling van het alcoholontwenningssyndroom. Het Comité nam ook de redenen die door de aanvrager in het kader van de heronderzoeksprocedure waren ingediend en de opvattingen van een ad-hocgroep van deskundigen in aanmerking;
- het Comité was van mening dat de gegevens die ter ondersteuning van de werkzaamheid van Alcover-granulaat in sachets in de geclaimde indicaties waren ingediend te kampen hebben met relevante methodologische beperkingen wat betreft de opzet van de onderzoeken (zoals ontoereikende steekproefomvang, selectie van de patiëntenpopulatie, post-hocanalyses). Deze gegevens worden daarom beschouwd als onvoldoende voor het vaststellen van de werkzaamheid van Alcover-granulaat in sachets in de voorgestelde indicaties;
- met betrekking tot de vastgestelde en potentiële risico's van het gebruik van Alcover-granulaat in sachets heeft het Comité de voorgestelde risicobeperkende maatregelen, voornamelijk om het potentiële risico op misbruik, verandering van verslaving/afhankelijkheid en ontwenning te beperken, beoordeeld in het licht van de voorgestelde indicaties;

heeft het Comité geconcludeerd dat bij het ontbreken van bewijs voor werkzaamheid van Alcover-granulaat in sachets de baten-risicoverhouding voor dit geneesmiddel niet gunstig is in de voorgestelde indicaties.

Het Comité adviseert daarom de weigering van de vergunning voor het in de handel brengen van Alcover en verwante namen, 750 mg, 1250 mg, 1750 mg granulaat in sachets.