

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Alcover Granulat im Beutel enthält den Wirkstoff Natriumoxybat. Hierbei handelt es sich um ein Natriumsalz von Gamma-Hydroxybuttersäure (GHB), einem Derivat von Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Natriumoxybat ist ein Partialagonist für die Rezeptoren GABA_A und GABA_B und bindet zudem mit hoher Affinität an GHB-spezifische Rezeptoren. Wie GABA übt es eine allgemein hemmende Wirkung auf das Zentralnervensystem (ZNS) aus.

Der Antragsteller Debrégeas & Associés (D&A) reichte einen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für Alcover 750 mg, 1 250 mg und 1 750 mg über ein dezentralisiertes Verfahren gemäß Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG ein. Es handelte sich um einen gemischten Antrag für die Anwendung zur langfristigen Aufrechterhaltung einer Alkoholabstinenz und die Behandlung des Alkoholentzugssyndroms bei alkoholabhängigen erwachsenen Patienten.

Der Antrag wurde beim Referenzmitgliedstaat (RMS) Österreich und den betroffenen Mitgliedstaaten (CMS) Dänemark, Spanien, Finnland, Frankreich, Deutschland, Irland, Niederlande, Polen, Portugal, Schweden und Vereinigtes Königreich eingereicht. Der Antrag in Deutschland wurde während des dezentralisierten Verfahrens zurückgezogen.

Der Referenzmitgliedstaat Österreich war der Auffassung, dass auf Grundlage der im Zuge des Antrags eingereichten Studien ein Ausbleiben der Wirksamkeit, wie es von einigen Mitgliedstaaten postuliert wurde, nicht unterstützt werden kann. Darüber hinaus wurde die Sicherheit unter Berücksichtigung der vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung als akzeptabel erachtet.

Allerdings waren die betroffenen Mitgliedstaaten, die Einwände erhoben, der Ansicht, dass trotz der Tendenzen zu positiven Ergebnissen in einigen wenigen der eingereichten Studien und eines gewissen Grads an statistischer Signifikanz auch einige Studien vorlagen, die ein Versagen ergaben. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die vorgelegte Evidenz hauptsächlich auf *Post-hoc*-Analysen beruhte und auch eine deutliche Heterogenität in den Studienpopulationen bestand, wurde die Gesamtevidenz für die Wirksamkeit als nicht hinreichend belastbar erachtet. Im Hinblick auf die Sicherheit kamen Bedenken in Bezug auf das potenzielle Risiko für unsachgemäße Anwendung/Missbrauch/Abhängigkeit sowie andere festgestellte Sicherheitsbedenken auf, die als zu grundlegend und durch die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung schwer zu minimieren erachtet wurden.

Da die während des Verfahrens erhobenen Einwände bezüglich der Wirksamkeit, der Sicherheit und des Nutzen-Risiko-Gesamtverhältnisses als potenzielles schweres Risiko für die öffentliche Gesundheit eingestuft wurden und keine Einigung während des Verfahrens der CMDh erzielt werden konnte, wurde das Verfahren gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG vom Referenzmitgliedstaat Österreich an den CHMP übergeben.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Die Ergebnisse der eingereichten Wirksamkeitsstudien können nicht als hinreichend belastbare Evidenz für den Nachweis der Wirksamkeit von Alcover (Natriumoxybat) Granulat zur Aufrechterhaltung einer Alkoholabstinenz und zur Behandlung des Alkoholentzugssyndroms (AES) erachtet werden. Es gab verschiedene Mängel beim Design dieser Studien, einschließlich der kleinen Stichprobengröße, der Wahl der Patientenpopulation und des Fehlens klar definierter, statistisch signifikanter Ergebnisse, und, obwohl einige der Studien Tendenzen zu positiven Ergebnissen zeigten, gab es andere Studien, die eindeutig ein Versagen ergaben.

Im Hinblick auf das Anwendungsgebiet der Aufrechterhaltung einer Alkoholabstinenz hielt keine dieser Studien die wissenschaftlichen Anforderungen für klinische Wirksamkeits-/Sicherheitsstudien

ein, die klare Evidenz für die Wirksamkeit in der Zielgruppe der Patienten mit einem sehr hohen Trinkrisiko-Grad liefern würden. Um die Wirksamkeit von Natriumoxybat Granulat bei Patienten mit einem sehr hohen Trinkrisiko-Grad (die Zielpopulation, die *post-hoc* identifiziert wurde) nachzuweisen, führte der Antragsteller verschiedene *Post-hoc*-Untergruppenanalysen sowie Metaanalysen der Daten aus klinischen Prüfungen zur mittel- und langfristigen Aufrechterhaltung der Alkoholabstinenz durch. Allerdings wurden diese Daten als zu spärlich, uneinheitlich oder unzureichend belastbar erachtet, um das Anwendungsgebiet der Aufrechterhaltung einer Alkoholabstinenz bei Patienten mit einem sehr hohen Trinkrisiko-Grad zu unterstützen. Da keine dieser Untergruppenanalysen vordefiniert war, werden sie durch ihre Eigenschaft als *Post-hoc*-Analysen grundsätzlich geschwächt. Im Hinblick auf die Ergebnisse der Abstinenzraten in den Studien SMO032/10/03, Gallimberti 1992, GATE 2 und Di Bello 1995, abgesehen von Unterschieden beim Studiendesign, der *post-hoc* gewählten Patientengruppen und der Studiendauer, konnte nicht geschlussfolgert werden, ob eine dauerhafte Abstinenz gemessen wurde und ob Responder (a *posteriori* als Teilnehmer, die die Studie mit einem Trinkrisiko-Grad von < hoch oder ohne Rückfall in schweres Trinken beendeten) tatsächlich die Gruppe der Personen sind, bei denen das Ziel eine vollständige Abstinenz ist. Darüber hinaus war die Anzahl der eingeschlossenen Patienten recht klein und nur Gallimberti zeigte positive Ergebnisse, während die Ergebnisse für die Abstinenzrate bei Patienten mit einem sehr hohen Trinkrisiko-Grad in Studie SMO032/10/03 und bei Di Bello 1995 als nicht beweiskräftig gelten.

Die Metaanalyse, die die Studien GATE 2, SMO032/10/03, Gallimberti 1992 und Di Bello 1995 einschloss, weist verschiedene methodische Mängel und Qualitätsbedenken auf, zum Beispiel, dass GATE 2 nicht die entsprechende Population bewertet, dass die Studie SMO032/10/03 nur eine Untergruppe von Patienten mit einem sehr hohen Trinkrisiko-Grad einschloss und ihren primären Endpunkt nicht erreicht, dass die Gallimberti-Studie über keinen primären Endpunkt oder eine Nachbeobachtungszeit berichtete und dass Di Bello eine sehr kleine Stichprobengröße (insgesamt n=17) aufwies und keinen primären Endpunkt angab.

Der Antragsteller führte eine Untergruppenanalyse (Metaanalyse der sieben randomisierten klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien) durch, die nicht hinreichend belastbar war, um die Wirksamkeit des Arzneimittels in dem beanspruchten Anwendungsgebiet nachzuweisen. Darüber hinaus ist der Verweis auf andere bestehende Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufgrund der unterschiedlichen Zielpopulationen und/oder des unterschiedlichen Sicherheitsprofils nicht relevant.

Weiterhin stellte der CHMP fest, dass diese Patientenpopulation trotz der begrenzten Stichprobengröße in den klinischen Prüfungen gemäß der Definition der EMA-Leitlinie zur klinischen Prüfung in kleinen Populationen nicht als „kleine Population“ erachtet werden kann (CHMP/EWP/83561/2005).

In Bezug auf das Anwendungsgebiet des Alkoholentzugssyndroms (AES) wurde die Wirksamkeit von Natriumoxybat Granulat bei Patienten mit einem sehr hohen Trinkrisiko-Grad ebenfalls nicht nachgewiesen. Die Studie von Gallimberti von 1989 war die einzige placebokontrollierte randomisierte klinische Prüfung zur Bewertung von Natriumoxybat bei der Behandlung von AES mit einer kleinen Stichprobe (n=11 für Oxybat und n=12 für Placebo), die die ersten 7 Stunden der Behandlung bewertete. Sie zeigte positive Ergebnisse für den Arm der aktiven Behandlung. Die eingereichten Studien mit einem Behandlungsarm mit aktivem Vergleichspräparat (Gate 1, Nava 2007, Addolorato 1999 und Nimmerrichter 2002) wiesen verschiedene methodische Mängel auf, wie etwa keine Verblindung, kleine Stichprobengröße, Heterogenität in den Studienpopulationen, kein Prüfplan oder keine definierten Endpunkte, Beurteilung einer großen Anzahl an Ergebnissen und

lange Rekrutierungsphasen, die zu Schlussfolgerungen auf Grundlage einer Post-hoc-Analyse führten, die keine hinreichende Evidenz für den Nachweis der Wirksamkeit der Anwendung von Natriumoxybat Granulat bei der Behandlung von AES lieferte.

Der Antragsteller schlug zwei prospektive Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung (PAES) vor, um die Wirksamkeit von Natriumoxybat bei der Behandlung von AES bei alkoholabhängigen Patienten und seinen langfristigen Nutzen bei der Aufrechterhaltung einer Alkoholabstinenz zu bestätigen. Obgleich derartige Studien die Wirksamkeit eines Arzneimittels bestätigen oder weiter charakterisieren können, können sie den Nachweis der Wirksamkeit in den beanspruchten Anwendungsgebieten nicht ersetzen. Und dies ist eine Voraussetzung für eine Genehmigung für das Inverkehrbringen.

In Bezug auf die Sicherheit von Alcover Granulat ist das Risiko für Missbrauch/unsachgemäße Anwendung/Abzweigung/Überdosierung/Abhängigkeit/ZNS- bzw. Atemdepression bei Patienten mit einem sehr hohen Trinkrisiko-Grad gut bekannt. Das Risiko für Missbrauch/unsachgemäße Anwendung ist bei Polymedikationspatienten (Kokain oder Heroin) und/oder Patienten mit schweren psychiatrischen Begleiterkrankungen höher. Der Antragsteller schlug vor, diese Risiken durch eine Gegenanzeige für die Anwendung von Alcover Granulat insbesondere bei Patienten mit schweren psychiatrischen Begleiterkrankungen und Patienten mit früherer oder bestehender Begleitsucht nach Opiaten oder Kokain weiter zu senken.

Um diese Risiken in der klinischen Praxis weiter zu minimieren, schlug der Antragsteller weitere Maßnahmen zur Risikominimierung zusätzlich zu den Warnhinweisen/Leitlinien in den Produktinformationen vor: eine Dosisreduktion zum Ende der Behandlung zur Vorbeugung des Risikos für Entzugssymptome, stationäre Behandlung von AES, Warnhinweise und Leitlinien im Falle von gleichzeitigem Alkoholkonsum und Einführung von Verschreibungsbeschränkungen, ein kontrolliertes Vertriebssystem und eine Verpackung für nur je 4 Behandlungstage. Da die Wirksamkeit des Arzneimittels nicht erwiesen ist, konnte die Relevanz der Maßnahmen zur Risikominimierung nicht bestätigt werden.

Unter Berücksichtigung der gesamten verfügbaren, vom Antragsteller eingereichten Evidenz sowie der mündlichen Erklärungen vor dem CHMP gelangte man zu dem Schluss, dass die Daten die Wirksamkeit von Alcover Granulat in den beanspruchten Anwendungsgebieten nicht nachweist. Betrachtet man die mäßigen Responderraten in den *Post-hoc*-Untergruppenanalysen auf kurze Sicht, besteht ein potenzielles Risiko, dass Patienten mit einem sehr hohen Trinkrisiko-Grad nicht hinreichend auf Alcover ansprechen werden, aber langfristig dennoch potenziell von Natriumoxybat abhängig werden können. Angesichts der oben genannten Punkte sowie des festgestellten Risikos im Zusammenhang mit dem Arzneimittel war der CHMP der Meinung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Alcover Granulat in Beuteln und zugehörigen Bezeichnungen nicht positiv ist.

Überprüfungsverfahren

Nach der Annahme der Stellungnahme des CHMP während der Sitzung des CHMP im Juni 2017 beantragte der Antragsteller Debréas & Associés (D&A) eine Überprüfung der Stellungnahme,

Diskussion des CHMP über die Begründung für die Überprüfung

Der CHMP beurteilte sorgfältig die ausführliche Begründung für die Überprüfung, die vom Antragsteller für die Anwendung von Alcover Granulat zur langfristigen Aufrechterhaltung einer Alkoholabstinenz bei alkoholabhängigen Patienten mit sehr hohem Trinkrisiko-Grad und für die

Behandlung des akuten Alkoholentzugssyndroms (AES) eingereicht wurde, und berücksichtigte das Ergebnis der Beratung durch die Ad-hoc-Expertengruppe am 4. Oktober 2017.

Insgesamt bleibt der CHMP bei seiner ursprünglichen Meinung, dass die Ergebnisse der eingereichten klinischen Studien nicht ausreichen, um die Wirksamkeit von Alcover (Natriumoxybat) Granulat bei der Aufrechterhaltung einer Alkoholabstinenz und bei der Behandlung des akuten Alkoholentzugssyndroms (AES) nachzuweisen, da das Design dieser klinischen Studien verschiedene Mängel aufweist, einschließlich des unverblindeten Designs, der kleinen Stichprobengröße und der Wahl der Patientenpopulation sowie des Fehlens klar definierter, statistisch signifikanter Ergebnisse, einer fehlenden Erfassung des Trinkrisiko-Grades zur Baseline, einer niedrigen Dosis des Vergleichspräparats und einer fehlenden Beurteilung der Wirkungen auf Krampfanfälle oder Delirium als die beunruhigendsten Ereignisse im Zusammenhang mit Alkoholentzug. Der Ausschuss berücksichtigte auch sorgfältig den Vorschlag des Antragstellers, eine Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung durchzuführen. Allerdings würde die Durchführung der vorgeschlagenen Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung die Schlussfolgerung des Ausschusses, dass die Wirksamkeit des Arzneimittels nicht nachgewiesen wurde, weder beeinflussen noch ändern. Angesichts des Fehlens eines nachgewiesenen positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses ist der Ausschuss nicht in der Lage, die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu empfehlen, und somit ist der Vorschlag einer Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung irrelevant. Es wird auch betont, dass Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung gemäß den Regelungen der delegierten Verordnung der Kommission (EU) Nr. 357/2014 nicht zur Rechtfertigung für eine vorzeitige Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen oder für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, deren Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht als positiv erachtet wird, verwendet sollten.

In Bezug auf die festgestellten und potenziellen Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Alcover Granulat, insbesondere die Risiken für Abzweigung, Missbrauch, Wechsel zu einer anderen Abhängigkeit und Toxizität bei gleichzeitiger Anwendung mit Alkohol, war der Ausschuss der Auffassung, dass die Durchführbarkeit, Proportionalität und Wirksamkeit der vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung angesichts des Fehlens einer nachgewiesenen Wirksamkeit in den beanspruchten Anwendungsgebieten nicht als nachvollziehbar erachtet werden können. Auf Grundlage der oben genannten Punkte gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, seine frühere Meinung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Arzneimittels in beiden Anwendungsgebieten negativ ist, aufrecht zu erhalten.

Expertenkonsultation

Der CHMP konsultierte eine Ad-hoc-Expertengruppe in Bezug auf einige der Aspekte, die Bestandteil der von Debréas & Associés (D&A) vorgelegten ausführlichen Begründung waren.

Es bestand unter den Experten ein Konsens bezüglich des ungedeckten klinischen Bedarfs bei der Bewerksstellung der Aufrechterhaltung einer Alkoholabstinenz und bezüglich der Notwendigkeit zusätzlicher pharmakologischer Behandlungsalternativen in diesem Zusammenhang. Die Experten stellten fest, dass nur eine Minderheit dieser Patienten tatsächlich eine Arzneimitteltherapie erhält und dass in der Regel nur ein begrenzter Anteil auf diese Behandlungen anspricht. Die Experten waren der Auffassung, dass Natriumoxybat möglicherweise eine wertvolle Ergänzung zu den aktuellen therapeutischen Möglichkeiten zur Aufrechterhaltung einer Alkoholabstinenz sein könnte, wenn dies durch angemessene Daten unterstützt werden würde. Im Hinblick auf die Behandlung eines akuten Entzugssyndroms teilten die Experten die Ansicht, dass es bereits etablierte,

evidenzbasierte pharmakologische Behandlungen gibt, nämlich Benzodiazepine, die in der gesamten Europäischen Union angewendet werden. Man erkannte jedoch an, dass es aus klinischer Sicht hilfreich sein könnte, ein Arzneimittel zur Verfügung zu haben, das in beiden Szenarien anwendbar ist (akuter Entzug und Aufrechterhaltung der Abstinenz). Insbesondere könnte es aus pragmatischen Gründen von Vorteil sein, ein Arzneimittel zur Verfügung zu haben, das positive Auswirkungen auf den Suchtprozess hat und somit eine Umstellung von stationärer zu ambulanter Behandlung ermöglicht. Diese Äußerung fiel außerdem im Hinblick auf die Tatsache, dass bei Patienten mit Benzodiazepinabhängigkeit Natriumoxybat eine Rolle spielen könnte.

Die Experten waren sich einig, dass die aktuell verfügbare Datenlage zwar eine plausible Wirkung unterstützt und vielversprechend aussieht, die Beweislage für die Wirksamkeit jedoch unzureichend ist. In der am stärksten betroffenen Population wurde ein deutlicherer Hinweis auf die Wirksamkeit festgestellt; dieses Ergebnis war vielversprechend, da diese Patienten weniger auf Placebo ansprechen und ihre therapeutischen Optionen begrenzt sind. Die Experten waren der Auffassung, dass das Unternehmen eine interessante Hypothese aufgestellt hat, die im Rahmen einer prospektiven, gut konzipierten Studie an der Zielpopulation bestätigt werden muss. Zusätzlich haben die Experten eine Stellungnahme zur potenziellen Rolle dieses Arzneimittels als Substitutionsbehandlung oder zur Reduzierung der Sucht sowie zur Verlängerung der Abstinenz abgegeben. Es wurde jedoch betont, dass die pharmakokinetischen Eigenschaften des Arzneimittels aufgrund der kurzen Halbwertszeit für die Substitution ungünstig sein könnten und aus klinischer Sicht eine vollständige Abstinenz nicht immer erreicht werden kann. Einer der Experten mit umfangreicher Erfahrung mit der Anwendung von in Verkehr gebrachtem Alcover-Sirup war der Auffassung, dass die Wirksamkeit von Natriumoxybat klinisch nachgewiesen wurde und empfahl die Durchführung einer Studie nach der Marktzulassung.

Die Experten erkannten die methodischen Herausforderungen bei der Durchführung einer randomisierten klinischen Prüfung auf diesem Gebiet zwar an, empfahlen jedoch die Durchführung einer prospektiven, multizentrischen, placebokontrollierten realisierbaren Studie, um die Ergebnisse bei der Subpopulation von Interesse zu bestätigen. Die Zielpopulation, die erwartungsgemäß den größten Nutzen daraus zieht, sollte basierend auf den verfügbaren Daten und der Beratung durch die Experten genauer definiert werden. Die Studie sollte lange genug dauern, um Rückschlüsse auf die Wirksamkeit zuzulassen, und mindestens 3 Monate Behandlung und einen vorab definierten Nachbeobachtungszeitraum enthalten. Im Hinblick auf die Messung des klinischen Ergebnisses waren die Experten der Auffassung, dass sowohl zur kontinuierlichen Abstinenz als auch zur Schadensminimierung Daten erhoben werden sollten. Die Experten erkannten jedoch an, dass es schwierig sein kann, im Rahmen desselben Studiendesigns beide Endpunkte zu bewerten und für beide Endpunkte erfolgreiche Ergebnisse zu erhalten. Ein Design, das sich auf einen dieser Endpunkte konzentriert und nur ergänzende Daten zum anderen bereitstellt, ist unter Umständen akzeptabel. Darüber hinaus können Sucht und kognitive Gesichtspunkte als sekundäre Messungen des klinischen Ergebnisses in Betracht gezogen werden. Die Bewertung der Patienten-Compliance wurde als wichtig angesehen. Die Experten waren sich einig, dass angesichts des großen medizinischen Bedarfs in dieser Patientengruppe bei stabilisierten Patienten psychiatrische Begleiterkrankungen kein Ausschlusskriterium sein sollten.

Die vom Antragsteller vorgeschlagenen Risikominderungsmaßnahmen wurden von den Experten im Allgemeinen begrüßt, wenngleich einige möglicherweise weniger realistisch sind, insbesondere die Maßnahme zur Beschränkung der Packungsgröße auf eine 4-tägige Behandlung, welche in der klinischen Praxis unter Umständen schwer umzusetzen ist, sowie die Gegenanzeigen im Hinblick auf schwere psychiatrische Störungen und Patienten mit Mehrfachabhängigkeiten, die angesichts der Zielpopulation nicht als angemessen angesehen wurden. Im Allgemeinen waren die Experten zwar der Auffassung, dass die Arzneimittel unter gut kontrollierten Bedingungen eingenommen

werden und bisher keine wesentlichen Sicherheitsprobleme gemeldet wurden, jedoch wurden Bedenken im Hinblick auf die Anwendung des Arzneimittels bei Patienten aus Hochrisikogruppen geäußert (z. B. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Leberfunktionsstörung und/oder gestörtem Elektrolythaushalt). Des Weiteren ist eine eingehendere Untersuchung erforderlich, um das Missbrauchsrisiko in der Subpopulation von Interesse mit psychiatrischen Begleiterkrankungen zu beurteilen. Darüber hinaus sprachen sich die Experten zugunsten einer weiteren Überwachung des Risikos für Krampfanfälle aus, insbesondere solche ohne Konvulsionen. Schließlich stellte man fest, dass davon auszugehen sei, dass die langfristige Anwendung von Natriumoxybat Auswirkungen auf die kognitive Funktion haben könnte. Daher wäre es ratsam, die kognitiven Nebenwirkungen von Natriumoxybat, insbesondere bei Patienten mit bereits vorhandenen kognitiven Einschränkungen, zu überwachen.

Schlussfolgerungen des CHMP

Bezugnehmend auf die anfängliche Beurteilung und das Überprüfungsverfahren hält der CHMP seine anfängliche Meinung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Arzneimittels in keinem der beiden vorgeschlagenen Anwendungsgebiete positiv ist, aufrecht.

Begründung der Stellungnahme des CHMP nach dem Überprüfungsverfahren

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Benachrichtigung über die von Österreich gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleiteten Befassung, bei der Dänemark, Spanien, Finnland, Frankreich, Irland, die Niederlande, Portugal, Schweden und das Vereinigte Königreich Einwände gegen den Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Alcover und zugehörigen Bezeichnungen, 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg Granulat in Beuteln, erhoben, da sie der Auffassung waren, dass es ein potenzielles schweres Risiko für die öffentliche Gesundheit ist.
- Der Ausschuss überprüfte die Gesamtheit der vom Antragsteller schriftlich und in mündlichen Erklärungen dargelegten Daten im Zusammenhang mit der Wirksamkeit und Sicherheit von Alcover und zugehörigen Bezeichnungen, 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg Granulat in Beuteln, in den vorgeschlagenen Anwendungsgebieten für die Aufrechterhaltung einer Alkoholabstinenz und zur Behandlung des Alkoholentzugssyndroms. Der Ausschuss berücksichtigte außerdem die vom Antragsteller im Zuge des Überprüfungsverfahrens vorgelegte Begründung und die Meinungen einer Ad-hoc-Expertengruppe.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass die Daten, die zur Unterstützung der Wirksamkeit von Alcover Granulat in Beuteln in den beanspruchten Anwendungsgebieten eingereicht wurden, relevante methodische Beschränkungen in Bezug auf das Design der Studien (wie etwa eine unzureichende Stichprobengröße, die Auswahl der Patientenpopulation, Post-hoc-Analysen) aufwiesen. Diese Daten werden daher als unzureichend erachtet, um die Wirksamkeit von Alcover Granulat in Beuteln in den vorgeschlagenen Anwendungsgebieten nachzuweisen.
- In Bezug auf die festgestellten und potenziellen Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Alcover Granulat in Beuteln berücksichtigte der Ausschuss die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, vor allem zur Minimierung des potenziellen Risikos von Missbrauch, Wechsel zu einer anderen Sucht/Abhängigkeit und Entzug angesichts der vorgeschlagenen Anwendungsgebiete.

gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass angesichts des fehlenden Nachweises der Wirksamkeit für Alcover Granulat in Beuteln das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Arzneimittels in den vorgeschlagenen Anwendungsgebieten nicht positiv ist.

Der Ausschuss empfiehlt daher die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Alcover und zugehörigen Bezeichnungen, 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg Granulat in Beuteln.