

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Alcoveri graanulid kotikeses sisaldavad toimeainet naatriumoksübaati, mis on gamma-aminovõihappe (GABA, *gamma-aminobutyric acid*) derivaadi gamma-hüdroksüvõihappe (GHB, *gamma-hydroxybutyric acid*) naatriumsool. Naatriumoksübaat on nii GABA_A kui ka GABA_B retseptorite osaline agonist ja seondub suure afiinsusega ka GHB-spetsiifiliste retseptoritega. Sarnaselt GABA-le omab see kesknärvisüsteemile üldist inhibeerivat toimet.

Ettevõtte Debrégeas & Associés (D&A) esitas detsentraliseeritud menetluse kaudu iseseisva segatüüpi taotlusena direktiivi 2001/83/EÜ artikli 8 lõike 3 kohase müügiloo taotluse ravimi Alcover 750 mg, 1250 mg ja 1750 mg kohta selle kasutamiseks alkoholist hoidumise pikaajalises säilitusravis ja alkoholi võõrutussündroomi ravis alkoholisõltuvusega täiskasvanud patsientidel.

Taotlus esitati võrdlusliikmesriigile Austriale ning asjaomastele liikmesriikidele Hispaaniale, Iirimale, Madalamale, Poolale, Portugalile, Prantsusmaale, Rootsile, Saksamaale, Soomele, Taanile ja Ühendkuningriigile. Taotlus Saksamaal võeti detsentraliseeritud menetluse ajal tagasi.

Võrdlusliikmesriik Austria oli taotluse raames esitatud uuringute põhjal arvamusel, et mõne liikmesriigi tõstatatud efektiivsuse puudumise probleem ei ole põhjendatud. Arvestades kavandatud riski minimeerimise meetmeid, peeti ohutust vastuvõetavaks.

Eriarvamusel liikmesriigid olid seisukohal, et kuigi mõnes esitatud uuringus esines positiivsete tulemuste suundumus ja oli teatud statistiline olulisus, olid mõned uuringud ebaõnnestunud. Arvestades, et esitatud tõendusmaterjal põhines peamiselt *post-hoc* analüüsidel ja uuringupopulatsioonid olid suure heterogeensusega, ei peetud üldise efektiivsuse tõendusmaterjali piisavalt tugevaks. Ohutuse aspektist väljendati muret seoses võimaliku väärkasutamise/kuritarvitamise/sõltuvuse riskiga ja seoses muude tuvastatud ohutusküsimustega, mida peeti liiga olulisteks ja kavandatud riski minimeerimise meetmetega raskesti leevendatavateks.

Kuna efektiivsuse kohta esitati vastuväiteid, peeti ohutust ning üldise kasulikkuse ja riski suhet potentsiaalselt suureks riskiks rahvatervisele ning inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma menetluse käigus ei suudetud kokkuleppele jõuda, mistõttu suunas võrdlusliikmesriik Austria menetluse direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohaselt edasi inimravimite komiteele.

Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Esitatud efektiivsusuuringute tulemusi ei saa pidada piisava tugevusega tõendusmaterjaliks, mis näitaksid Alcoveri (naatriumoksübaat) graanulite efektiivsust alkoholist hoidumise säilitusravis ja alkoholi võõrutussündroomi ravis. Nende uuringute ülesehituses oli mitu puudujääki, sh patsientide väike arv, patsiendipopulatsiooni valik ja selgelt määratletud statistiliselt oluliste tulemuste puudumine. Kuigi mõnes uuringus oli näha positiivsete tulemuste suundumust, esines ka selgelt ebaõnnestunud uuringuid.

Ükski alkoholist hoidumise säilitusravi näidustuse uuring ei olnud kooskõlas selliste uuringute kliinilise efektiivsuse/ohutuse teaduslike nõuetega, mis annaksid selge tõendusmaterjali efektiivsuse kohta sihtrühmaks peetavas väga suure alkoholitarbimisriskiga patsiendirühmas. Naatriumoksübaadi graanulite efektiivsuse tõendamiseks väga suure alkoholitarbimisriskiga patsiendirühmas – sihtpopulatsioonis, mis tuvastati *post-hoc* – tegi taotleja mitu *post-hoc* alarühma analüüsi ja metaanalüüsi alkoholist hoidumise keskmise pikkuse ja pikaajalise säilitusravi kliinilistest uuringutest saadud andmete põhjal. Neid andmeid peeti liiga hajuvateks, ebajärjepidevateks ja ebapiisavalt kindlateks, et tõendada alkoholist hoidumise säilitusravi näidustust selles väga suure alkoholitarbimisriskiga patsiendipopulatsioonis. Kuna ükski alarühma analüüs ei olnud eelnevalt määratletud, muudab andmete *post-hoc* olemus tulemused loomupäraselt nõrgemaks. Viidates

alkoholist hoidumise tulemustele uuringutes SMO032/10/03, Gallimberti 1992, GATE 2 ja Di Bello 1995, siis lisaks uuringute erinevale ülesehitusele, *post-hoc* valitud patsiendirühmadele ning erinevale uuringukestusele ei ole neist võimalik järeldada, kas mõõdeti pidevat alkoholist hoidumist ning kas ravile reageerijad (*a posteriori* määratletud kui sellised uuringus lõpuni osalejad, kelle alkoholitarbimisrisk ei olnud suur või kellel ei tekkinud intensiivse alkoholitarbimise retsidiivi) on tegelikult need patsiendid, keda alkoholist täieliku hoidumise sihtrühmana silmas peetakse. Lisaks oli uuringusse kaasatud patsientide arv üsna väike ja positiivseid tulemusi saadi ainult Gallimberti uuringus, samas kui uuringu SMO032/10/03 ja Di Bello 1995 tulemusi ei peeta veenvateks.

GATE 2, SMO032/10/03, Gallimberti 1992 ja Di Bello 1995 uuringuid sisaldanud metaanalüüsil on mitu metodoloogilist viga ja kvaliteediprobleemi, näiteks asjaolu, et GATE 2 ei hinnanud huvipakkuvat populatsiooni; SMO032/10/03 uuring sisaldas ainult suure / väga suure alkoholitarbimisriskiga patsientide alarühma ega suutnud saavutada esmast tulemusnäitajat; Gallimberti uuringus ei olnud kirjeldatud esmast tulemusnäitajat ega jälgimisaega; Di Bello uuringus oli väga väike uuritavate arv (kokku n = 17) ega olnud täpsustatud esmast tulemusnäitajat.

Taotleja tegi alarühmade analüüsi (seitsme randomiseeritud võrdlusuuringu ja jälgimisuuringu metaanalüüs), mille tulemused ei olnud piisavalt tugevad ravimpreparaadi efektiivsuse tõendamiseks väidetaval näidustusel. Viited teistele olemasolevatele müügilubadele ei ole asjakohased erinevate sihtrühmade ja/või ohutusprofiili tõttu.

Lisaks märkis inimravimite komitee, et vaatamata kliiniliste uuringute väikestele uuringugruppidele ei saa seda patsiendipopulatsiooni pidada EMA väikestes populatsioonides kliiniliste uuringute tegemise suunistes (CHMP/EWP/83561/2005) määratletud kriteeriumide järgi väikeseks populatsiooniks.

Naatriumoksübaadi graanulite efektiivsus väga suure alkoholitarbimisriskiga patsientidel ei ole tõendatud ka alkoholi võõrutussündroomi näidustusel. Gallimberti 1989 uuring oli ainus platseeboga kontrollitud randomiseeritud võrdlusuuring naatriumoksübaadi hindamiseks alkoholi võõrutussündroomi raviks. Uuringugrupp oli väike (n=11 oksübaadi patsiendirühmas vs n=12 platseeborühmas) ja selles hinnati 7 esimest ravitundi ning uuritava toimeaine rühmas saadi soodsad tulemused. Esitatud uuringutel, milles kasutati muu toimeainega võrdlemist (Gate 1, Nava 2007, Addolorato 1999 ja Nimmerrichter 2002), olid mitmed metodoloogilised vead, näiteks avatud ülesehituse kasutamine, väike uuritavate arv, uuringupopulatsiooni heterogeensus, protokollil või määratletud esmaste tulemusnäitajate puudumine, suure hulga tulemusnäitajate hindamine ja pikk uuringusse kaasamise periood, mille tulemusena tehti *post-hoc* analüüs, millega ei ole võimalik saada piisavalt tõendusmaterjali naatriumoksübaadi graanulite kasutamise efektiivsuse kohta alkoholi võõrutussündroomi ravis.

Taotleja on esitanud kaks heakskiitmise järgset efektiivsusuuringut naatriumoksübaadi efektiivsuse kinnitamiseks alkoholi võõrutussündroomi ravis alkoholisõltuvusega patsientidel ja selle pikaajaliste kasulike toimete tõendamiseks alkoholist hoidumise säilitusravis. Kuigi sellised uuringud võiksid kinnitada või täiendavalt iseloomustada ravimpreparaadi efektiivsust, ei saa need asendada efektiivsuse tõendamist väidetavatel näidustustel, mis on müügiloo andmise tingimus.

Alcoveri graanulite ohutuse aspektist on hästi teada kuritarvitamise / väärkasutamise / meelelahutuslikul otstarbel kasutamise / üleannustamise / sõltuvuse risk ja kesknärvisüsteemi / hingamise depressiooni risk väga suure alkoholitarbimisriskiga patsientidel.

Kuritarvitamise/väärkasutamise risk on suurem mitme preparaadi (kokaiini või heroini) kasutajatel ja/või kaasuvate raskete psühhiaatriliste haigustega patsientidel. Taotleja on välja pakkunud nende riskide täiendava vähendamise, kehtestades Alcoveri graanulite kasutamise vastunäidustuse raskete psühhiaatriliste häiretega patsientidel ja patsientidel, kellel on varem esinenud või praegu esineb

opiaatide või kokaiini kaassõltuvus.

Nende riskide täiendavaks leevendamiseks kliinilises praktikas on taotleja pakkunud riski minimeerimise täiendavad meetmed lisaks raviminfosse lisatavatele hoiatustele/suunistele; annuse vähendamise ravi lõpus võõrutussümptomite riski ennetamiseks; alkoholi võõrutussündroomi ravi haiglatingsimustes; hoiatused ja suunised samaaegse alkoholitarbimise kohta ning ravimi määramise piiramise, reguleeritud jaotussüsteemi ja ainult 4-päevast ravi sisaldavate pakendite juurutamise. Kuna ravimpreparaadi efektiivsus ei ole tõendatud, ei ole riski minimeerimise meetmete asjakohasust võimalik kinnitada.

Arvestades taotleja esitatud kogu olemasolevat tõendusmaterjali ja inimravimite komitee ees antud suulisi selgitusi, järeldati, et andmed ei tõenda Alcoveri graanulite efektiivsust väidetavatel näidustustel. Arvestades lühikese aja jooksul mõõdukat ravile reageerimise määra *post-hoc* alarühmade analüüsis, on potentsiaalne risk, et väga suure alkoholitarbimisriskiga patsiendid ei reageeri Alcoverile piisavalt, kuid neil võib siiski tekkida pikema aja jooksul sõltuvus naatriumoksübaadist. Arvestades eespool nimetatud ja ravimpreparaadiga seoses tuvastatud riske, oli inimravimite komitee arvamusel, et Alcoveri graanulid kotikeses ja sarnased nimetused ei oma soodsat kasulikkuse ja riski suhet.

Taasläbivaatamise menetlus

Pärast inimravimite komitee arvamuse vastu võtmist inimravimite komitee 2017. aasta juuni kohtumisel taotles taotleja Debrégeas & Associés (D&A) arvamuse taasläbivaatamist.

Inimravimite komitee arutelu taasläbivaatamise aluste kohta

Inimravimite komitee hindas põhjalikult taotleja esitatud taasläbivaatamise aluseid Alcoveri graanulite kasutamise kohta alkoholist hoidumise pikaajalises säilitusravis väga suure alkoholitarbimisriskiga alkoholisõltuvusega patsientidel ja alkoholi ägeda võõrutussündroomi ravis ning võttis arvesse 4. oktoobril 2017 toimunud *ad-hoc* ekspertrühmaga konsulteerimise tulemusi.

Üldiselt jääb inimravimite komitee oma esialgse arvamuse juurde, et esitatud kliiniliste uuringute tulemused ei ole piisavad Alcoveri (naatriumoksübaat) graanulite efektiivsuse tõendamiseks alkoholist hoidumise säilitusravis ja alkoholi võõrutussündroomi ravis, sest nende kliiniliste uuringute ülesehituses on mitu puudujääki, sealhulgas avatud ülesehituse kasutamine, uuritavate väike arv, patsiendipopulatsiooni valik ja selgelt määratletud statistiliselt oluliste tulemuste puudumine, alkoholitarbimisriski dokumenteerimata jätmine uuringu alguses, kasutatud võrdlustoimeaine väike annus ja puuduv hinnang ravimi toimele krampide või deliiriumi puhul, mis on alkoholi võõrutussündroomi kõige aktuaalsemad probleemid. Komitee kaalus hoolikalt ka taotleja ettepanekut teha heakskiitmise järgne efektiivsuse uuring. Pakutud heakskiitmise järgse uuringu läbiviimine ei mõjutaks ega muudaks komitee järeldust, et ravimpreparaadi efektiivsus ei ole tõendatud. Tõendatud kasulikkuse ja riski positiivse suhte puudumisel ei saa komitee soovitada müügiloo andmist ja seega ei ole pakutud heakskiitmise järgne uuring asjakohane. Lisaks rõhutati, et heakskiitmise järgsed efektiivsuse uuringud, millele kohaldatakse komisjoni delegeeritud määrust (EÜ) nr 357/2014, ei ole ette nähtud müügiloo ennatliku andmise õigustamiseks ega nende ravimpreparaatide müügiloo andmiseks, mille kasulikkuse ja riski suhet ei peeta positiivseks.

Võttes arvesse Alcoveri graanulite kasutamisega seoses tuvastatud ja potentsiaalseid riske, eriti meelelahutuslikul otstarbel kasutamise, kuritarvitamise, muu sõltuvusaine ja alkoholi koosmanustamisel tekkiva toksilisuse riski, oli komitee arvamusel, et kavandatud riski minimeerimise meetmete teostatavust, proportsionaalsust ja efektiivsust ei saa väidetavatel

näidustustel tõendatud efektiivsuse puudumise tõttu pidada ilmseteks. Eespool nimetatule tuginedes tegi komitee otsuse jääda oma eelneva arvamuse juurde, et asjaomase ravimpreparaadi kasulikkuse ja riski suhe on mõlemal kavandatud näidustusel negatiivne.

Ekspertidega konsulteerimine

Inimravimite komitee konsulteeris teatud aspektides, mis moodustasid osa ettevõtte Debrégeas & Associés (D&A) esitatud üksikasjalikest alustest, *ad-hoc* ekspertide kohtumisel.

Ekspertid olid üksmeelsel arvamusel, et alkoholist hoidumise säilitusravis esineb rahuldamata kliiniline vajadus ning et tarvis on rohkem farmakoloogilise ravi alternatiive. Ekspertid juhtisid tähelepanu sellele, et farmakoteraapiat saab õigupoolest üksnes väike osa kõnealustest patsientidest ning ravivastuse saavutavad neist enamasti vaid vähesed. Ekspertid avaldasid arvamust, et naatriumoksübaat võiks olla väärtuslik lisa praegustele ravivõimalustele alkoholist hoidumise säilitusravis, kui seda toetaksid piisavad andmed. Ägeda võõrutussündroomi ravi küsimuses olid ekspertid ühisel seisukohal, et ägeda võõrutussündroomi farmakoloogiliseks raviks on praegu olemas väljakujunenud ja tõenduspõhine ravivõimalus – bensodiasepiinid, mida kasutatakse kogu Euroopa Liidus. Seejuures tunnistati, et kliinilisest perspektiivist oleks kasulik ravim, mida saaks kasutada nii ägeda võõrutussündroomi ravis kui ka alkoholist hoidumise säilitusravis. Eeskätt pakuks pragmaatilistel põhjustel eelist ravim, millel on kasulik toime alkoholihipu tekkimise protsessile ning mis võimaldaks seega patsiente ravida haigla asemel ambulatoorsetes tingimustes. See kommentaar esitati ka pidades silmas asjaolu, et nagu bensodiasepiinide korral, tuleb naatriumoksübaadi puhul arvesse võtta sõltuvusriski.

Ekspertid nõustasid, et ehkki praegu kättesaadavad andmed toetavad tõenäolist toimet ja on selles osas lootustandvad, ei ole efektiivsusega seotud tõendid piisavalt tugevad. Suuremat efektiivsust on täheldatud kõige raskemas seisundis patsientide populatsioonis – see tulemus on paljulubav, kuna nendel patsientidel on väiksem tõenäosus saavutada ravivastus platseeboga ja vähem ravivalikuid. Ekspertid järeldasid, et ettevõtte on esitanud huvitava hüpoteesi, mida tuleb kinnitada põhjalikult kavandatud prospektiivse uuringuga sihtpopulatsioonis. Lisaks arutasid ekspertid selle ravimi võimalikku rolli asendusravimina või alkoholihipu vähendamisel ja alkoholitarbimisest hoidumise pikendamisel. Siiski rõhutati, et ravimpreparaadi farmakokineetilised omadused võivad lühikese poolväärtusaja tõttu olla asendusraviks ebasoodsad ja kliinilisest perspektiivist lähtudes ei pruugi täielik alkoholitarbimisest hoidumine alati olla saavutatav. Üks ekspert, kellel on ulatuslik kogemus patsientide ravis vedelikuna turustatava Alcoveriga, leidis, et naatriumoksübaadi efektiivsus on kliiniliselt tõendatud, ja soovitas korraldada müügiloa andmise järgse uuringu.

Ehkki ekspertid tunnistasid, et randomiseeritud kliinilise uuringu korraldamine on selles valdkonnas metodoloogiliselt keerukas, soovitasid nad läbi viia platseebokontrolliga prospektiivse mitmekeskuselise teostatavusuuringu, et kinnitada tulemusi asjaomases huvipakkuvas allpopulatsioonis. Arvatavalt kõige rohkem kasu saavate patsientide sihtpopulatsiooni tuleb kättesaadavate andmete ja ekspertide nõuannete põhjal täiendada. Uuringu kestus peab olema piisav efektiivsuse kohta järelduste tegemiseks ning see peab hõlmama vähemalt 3-kuulist raviperioodi ja eelnevalt kindlaksmääratud järelkontrolliperioodi. Seoses tulemusnäitajatega leidsid ekspertid, et teavet tuleb koguda nii püsiva alkoholitarbimisest hoidumise kui ka kahjude vähendamise kohta. Sellegipoolest tunnistasid ekspertid, et võib osutuda keerukaks saada samas uuringukavas edukad tulemused mõlema tulemusnäitaja kohta ja neid hinnata. Vastuvõetav võib olla ka uuringukava, milles keskendutakse ühele nendest tulemusnäitajatest ja teise tulemusnäitaja kohta esitatakse vaid täiendavad andmed. Sekundaarsete tulemusnäitajatena

tasub kaaluda ka alkoholihimuga seotud ja kognitiivseid aspekte. Oluliseks peeti raviskeemi järgimise hindamist patsientide seas. Eksperdid nõustusid, et uuringust väljajätmise kriteeriumid ei tohiks hõlmata kaasuvate psühhiaatriliste häirete olemasolu stabiliseeritud patsientidel, võttes arvesse suurt ravivajadust selles patsiendirühmas.

Taotleja kavandatavaid riskivähendusmeetmeid pidasid eksperdid üldiselt sobivaks, kuigi osa neist ei pruugi olla kuigi realistlikud, eeskätt meede, mille kohaselt peab pakendi suurus piirduma 4 ravipäeva ravimikogusega (see võib kliinilises praktikas osutuda keeruliseks), ning raskete psühhiaatriliste häirete ja mitmest ainest tekkinud sõltuvusega seotud vastunäidustused, mida ei peetud sihtpopulatsiooni arvesse võttes sobivaks. Kuigi eksperdid märkisid, et ravimit kasutatakse hästi kontrollitud tingimustes ning et seni ei ole teatatud suurematest ohutusprobleemidest, avaldati üldkokkuvõttes kahtlust ravimi kasutamise suhtes suure riskiga patsientide rühmades, nt neerukahjustusega, maksa talitlushäire ja/või elektrolüütide tasakaalu häiretega patsientidel. Samuti on vaja täiendavaid uuringuid, et hinnata kuritarvitamise riski kaasuvate psühhiaatriliste häiretega patsientide allpopulatsioonis. Peale selle tunnistasid eksperdid vajadust täiendavalt jälgida krampihoogude, eelkõige konvulsioonide riski. Viimaks juhiti tähelepanu sellele, et pikaajaline naatriumoksübaadi kasutamine võib eeldatavalt kahjustada kognitiivset funktsiooni. Seetõttu on soovitatav jälgida naatriumoksübaadi kahjulikke toimeid kognitiivsele funktsioonile, eelkõige olemasolevate kognitiivsete häiretega patsientidel.

Inimravimite komitee järeldused

Pärast esmast hindamist ja taasläbivaatamise menetlust jääb inimravimite komitee oma esialgse arvamuse juurde, et asjaomase ravimpreparaadi kasulikkuse ja riski suhe ei ole kummalgi taotletaval näidustusel soodne.

Inimravimite komitee arvamuse alused pärast taasläbivaatamise menetlust

Võttes arvesse, et:

- komitee kaalus direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 alusel Austria algatatud esildisemenetlust, milles Hispaania, Iirimaa, Madalmaad, Portugal, Prantsusmaa, Rootsi, Soome, Taani ja Ühendkuningriik esitasid vastuväiteid Alcoveri ja sarnaste nimetuste 750 mg, 1250 mg ja 1750 mg kotikesse pakendatud graanulite müügiloo andmisele potentsiaalse raske rahvatervise riski tõttu.
- Komitee vaatas läbi kõik müügiloo taotleja esitatud kirjalikud andmed ja suulised selgitused seoses Alcoveri ja sarnaste nimetuste 750 mg, 1250 mg ja 1750 mg kotikesse pakendatud graanulite efektiivsuse ja ohutusega kavandatud näidustustel, milleks oli alkoholist hoidumise pikaajaline säilitusravi ja alkoholi võõrutussündroomi ravi. Komitee kaalus ka taasläbivaatamise menetluse käigus taotleja esitatud aluseid ja *ad-hoc* ekspertgrupi arvamusi.
- Komitee oli arvamusel, et kotikeses Alcoveri graanulite väidetavate näidustuste puhul efektiivsust tõendavad andmed on seotud oluliste metodoloogiliste piirangutega seoses uuringute ülesehitusega (nt ebapiisav uuritavate arv, patsiendipopulatsiooni valik, *post-hoc* analüüsid). Seega peeti neid andmeid ebapiisavaks kotikesse pakendatud Alcoveri graanulite efektiivsuse tõendamiseks taotletavatel näidustustel.
- Arvestades kotikesse pakendatud Alcoveri graanulite kasutamisega seotud tuvastatud ja potentsiaalseid riske, kaalus komitee taotletavate näidustuste valguses ka pakutud riski minimeerimise meetmeid, mille eesmärk oli peamiselt leevendada kuritarvitamise, sõltuvuse muutumise / taluvuse tekke ja võõrutusnähtude potentsiaalset riski.

Komitee järeldas, et arvestades kotikesse pakendatud Alcoveri graanulite efektiivsuse tõendamise puudumist, ei ole asjaomase ravimpreparaadi kasulikkuse ja riski suhe pakutud näidustustel kasutamisel soodne.

Seega soovitab komitee 750 mg, 1250 mg ja 1750 mg kotikesse pakendatud Alcoveri ja sarnaste nimetuste graanulite müügiloo andmisest keelduda.