

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Alcover granules in sachet -lääkevalmisteen vaikuttava aine on natriumoksibaatti, joka on gamma-aminovoihapon (GABAn) johdannaisen gammahydroksivoihapon (GHB:n) natriumsuola.

Natriumoksibaatti on sekä GABA_A:n että GABA_B:n reseptorien osittainen agonisti, ja se sitoutuu suurella affiniteetilla myös GHB:lle spesifeihin reseptoreihin. GABAn tavoin sillä on keskushermostoon kohdistuva yleinen estävä vaikutus.

Hakija, Debrégeas & Associés (D&A) toimitti Alcover 750 mg-, 1250 mg- ja 1750 mg -valmisteita koskevan myyntilupahakemuksen hajautettua menettelyä varten direktiivin 2001/83/EY 8 artiklan 3 kohdan mukaisen oikeusperustan nojalla. Kyseessä oli täydellinen sekamuotoinen hakemus, jossa käyttöaihe oli alkoholiriippuvaisten aikuispotilaiden alkoholin käytöstä pidättäytymisen ja alkoholin vieroitusoireyhtymän hoidon pitkäaikainen ylläpito.

Hakemus toimitettiin viitejäsenvaltioon, joka oli Itävalta, ja asianosaisiin jäsenvaltioihin, jotka olivat Alankomaat, Espanja, Irlanti, Portugali, Puola, Ranska, Ruotsi, Saksa, Suomi, Tanska ja Yhdistynyt kuningaskunta. Saksassa hakemus peruutettiin hajautetun menettelyn aikana.

Viitejäsenvaltio Itävalta katsoi, että joidenkin jäsenvaltioiden esittämää tehon puutetta ei voitu puoltaa hakemuksen mukana toimitettujen tutkimusten perusteella. Myös turvallisuutta pidettiin hyväksyttävänä, kun otetaan huomioon ehdotetut riskinpientämistoimet.

Asianosaiset vastustavat jäsenvaltiot kuitenkin katsoivat, että vaikka toimitetuista tutkimuksista muutamassa oli havaittavissa suuntauksia myönteisistä tuloksista, jotka olivat myös jossakin määrin tilastollisesti merkitseviä, oli myös joitakin epäonnistuneita tutkimuksia. Kun otetaan huomioon, että esitetty näyttö perustui pääasiassa jälkikäteen tehtyihin analyysihin ja että tutkimuspopulaatioissa on myös huomattavaa heterogeenisuutta, tehoa koskevaa kokonaisnäyttöä ei pidetty tarpeeksi vankkana. Turvallisuuden osalta esiin tuotiin huolenaiheita, jotka liittyivät virheellisen käytön / väärinkäytön / riippuvuuden mahdolliseen riskiin, sekä muita määritettyjä turvallisuusongelmia, joiden katsottiin olevan liian merkittäviä ja vaikeasti lievennettävissä ehdotetuilla riskinpientämistoimilla.

Koska menettelyn aikana esitettyjen tehoa, turvallisuutta ja yleistä hyöty-riskisuhdetta koskevien vastalauseiden katsottiin liittyvän mahdollisesti vakavaan kansanterveyteen kohdistuvaan riskiin ja koska CMDh-menettelyn aikana ei päästy asiasta sopimukseen, viitejäsenvaltio Itävalta siirsi menettelyn lääkevalmistekomitealle direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan nojalla.

Tiivistelmä lääkevalmistekomitean tieteellisestä arvioinnista

Toimitettujen tehokkuustutkimusten tulosten ei voida katsoa antavan riittävän vankkaa näyttöä, joka osoittaisi Alcover (natriumoksibaatti) -rakeiden tehon alkoholista pidättäytymisen ylläpidossa ja alkoholivieroitusoireyhtymän hoidossa. Näiden tutkimusten suunnittelussa oli lukuisia puutteita, esimerkiksi otoksen pienuus, potilaspopulaation valinta sekä selvästi määritettyjen tilastollisesti merkitsevien tulosten puuttuminen. Vaikka joissakin tutkimuksissa havaittiin suuntauksia myönteisistä tuloksista, joukossa oli myös selvästi epäonnistuneita tutkimuksia.

Käyttöaiheen eli alkoholista pidättäytymisen ylläpidon osalta yhdenkään näistä tutkimuksista ei voida katsoa täyttävän sellaista kliinistä tehoa/turvallisuutta koskevan tutkimuksen tieteellisiä vaatimuksia, josta saataisiin selvää näyttöä tehosta tutkimuksen kohdepotilasryhmässä, jossa alkoholin käytön riski (DRL) on erittäin suuri. Voidakseen osoittaa natriumoksibaattirakeiden tehon potilailla, joiden alkoholin käytön riski on erittäin suuri – kohdepotilasryhmässä, joka määritettiin jälkikäteen – hakija teki jälkikäteen useita alaryhmäanalyyskejä ja meta-analyyskejä tiedoista, jotka saatiin alkoholista pidättäytymisen keskipitkän ja pitkän aikavälin ylläpitoa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa. Näitä tietoja pidettiin kuitenkin liian niukkoina, epäyhtenäisinä tai epätarkkoina, jotta

niiden olisi voitu katsoa tukevan alkoholista pidättäytymisen ylläpidon käyttöaihetta tässä potilaspopulaatiossa, jossa alkoholin käytön riski on erittäin suuri. Yhtäkään alaryhmäanalyysistä ei ollut määritetty etukäteen, joten niiden todistusvoima luonnollisesti heikkeni jälkikäteen johdettujen analyysien takia. Tutkimusten SMO032/10/03, Gallimberti 1992, GATE 2 ja Di Bello 1995 pidättäytymisprosenttia koskevien tulosten sekä erilaisten tutkimussuunnitelmien, jälkikäteen valittujen potilasryhmien ja tutkimuksen keston erojen vuoksi ei voida todeta, mitattiinko tutkimuksissa jatkuvaa pidättäytymistä ja oliko hoitoon vastanneissa (jotka määriteltiin jälkikäteen niiksi potilaiksi, jotka eivät keskeyttäneet tutkimusta ja joiden alkoholin käytön riski oli suurentunut tai niiksi potilaiksi, jotka eivät aloittaneet runsasta alkoholinkäyttöä uudelleen) kyse varmasti tutkimuksen kohteena olevasta potilasryhmästä, jonka tavoitteena on täysraittius. Lisäksi tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden määrä oli melko pieni ja vain Gallimbertin tutkimuksesta saatiin myönteisiä tuloksia, kun taas tutkimusten SMO032/10/03 ja Di Bello 1995 pidättäytymisprosenttia koskevia tuloksia potilailla, joiden alkoholinkäytön riski on erittäin suuri, ei pidetä vakuuttavina.

Meta-analyysissä, johon sisältyivät tutkimukset GATE 2, SMO032/10/03, Gallimberti 1992 ja Di Bello 1995, on lukuisia metodologisia puutteita ja laatuun liittyviä huolenaiheita: esimerkiksi GATE 2 - tutkimuksessa ei arvioitu kiinnostuksen kohteena olevaa populaatiota; SMO032/10/03 - tutkimuksessa oli vain alaryhmä potilaita, joiden alkoholinkäytön riski oli suuri tai erittäin suuri, eikä tämän tutkimuksen ensisijaista päätetapahtumaa saavutettu; Gallimbertin tutkimuksessa ei ilmoitettu ensisijaista päätetapahtumaa tai seuranta-aikaa ja Di Bellon tutkimuksessa otos oli hyvin pieni (n yhteensä = 17), eikä siinä määritetty ensisijaista päätetapahtumaa.

Hakija teki alapopulaatioanalyysin (meta-analyysi seitsemästä satunnaistetusta kliinisestä tutkimuksesta ja havainnoivasta tutkimuksesta), joka ei ollut riittävän yksityiskohtainen, jotta sen perusteella olisi voitu vahvistaa lääkevalmisteen teho hakemuksen käyttöaiheessa. Myöskään muihin myönnettyihin myyntilupiin viittaaminen ei ole relevanttia erilaisten kohdepopulaatioiden ja/tai turvallisuusprofiilien vuoksi.

Lisäksi lääkevalmistekomitea totesi, että huolimatta kliinisten tutkimusten otosten pienuudesta tätä potilaspopulaatiota ei voida pitää "pienena populaationa" sen mukaan, miten se on määritetty Euroopan lääkeviraston pienillä populaatioilla tehtäviä kliinisiä tutkimuksia koskevissa ohjeissa (CHMP/EWP/83561/2005).

Alkoholivieroitusoireyhtymän osalta natriumoksibaattirakeiden tehoa potilailla, joiden alkoholinkäytön riski on erittäin suuri, ei ole myöskään osoitettu. Gallimberti 1989 -tutkimus oli ainoa lumelääkekontrolloitu satunnaistettu kliininen tutkimus, jossa arvioitiin natriumoksibaattia alkoholivieroitusoireyhtymän hoidossa. Tutkimuksen otos oli pieni (n=11 oksibaattiryhmässä vs. n=12 lumelääkeryhmässä), ja siinä arvioitiin hoidon seitsemää ensimmäistä tuntia. Tutkimuksesta saatiin vaikuttavaa ainetta saaneiden ryhmän kannalta suotuisia tuloksia. Vaikuttavaa ainetta saaneita vertailuryhmiä sisältäneissä tutkimuksissa (Gate 1, Nava 2007, Addolorato 1999 ja Nimmerrichter 2002) oli useita metodologisia puutteita, kuten tutkimuksen avoimuus, otoksen pienuus, tutkimuspopulaatioiden heterogeenisuus, tutkimussuunnitelman tai määritettyjen ensisijaisten päätetapahtumien puute, hyvin monien tulosten arviointi ja pitkä ilmoittautumisaika. Näiden puutteiden vuoksi päätelmät perustuivat jälkikäteen tehtyihin analyysihin, eikä niistä saada riittävästi näyttöä, jotta natriumoksibaattirakeiden käytön teho alkoholivieroitusoireyhtymän hoidossa voitaisiin vahvistaa.

Hakija on ehdottanut kahta prospektiivista myyntiluvan myöntämisen jälkeistä tehokkuustutkimusta, jotta voitaisiin vahvistaa natriumoksibaatin teho alkoholiriippuvaisten potilaiden alkoholioireyhtymän hoidossa ja sen pitkäaikaiset hyödyt alkoholista pidättäytymisen ylläpitämisessä. Vaikka näillä

tutkimuksilla voitaisiin vahvistaa lääkevalmisteen teho tai luonnehtia sitä tarkemmin, niillä ei voida korvata tehon osoittamista haetuissa käyttöaiheissa, mikä on myyntiluvan myöntämisen edellytys.

Alcover-rakeiden turvallisuuden osalta väärinkäytön / virheellisen käytön / päihdekäytön / yliannostuksen / riippuvuuden / keskushermostolaman / hengityslaman riski potilailla, joiden alkoholinkäytön riski on erittäin suuri, tunnetaan hyvin. Väärinkäytön / virheellisen käytön riskit monien aineiden (kokaiini tai heroini) käyttäjillä ja/tai potilailla, joilla on vakavia psykiatrisia lisäsairauksia, ovat muita suuremmat. Hakija on ehdottanut näiden riskien pienentämistä määrittämällä Alcover-rakeiden käytön vasta-aiheiseksi etenkin potilailla, joilla on vakavia psykiatrisia häiriöitä ja potilailla, joilla on tai on ollut myös opiaatti- tai kokaiiniriippuvuus.

Jotta näitä riskejä voitaisiin pienentää myös kliinisessä käytännössä, hakija on ehdottanut lisätoimia riskin pienentämiseen valmistetiedoissa olevien varoitusten/ohjeiden lisäksi, annosten pienentämistä hoidon lopussa vieroitusoireiden ehkäisemiseksi, alkoholivieroitusoireyhtymän laitoshoidon, alkoholin samanaikaista käyttöä koskevia varoituksia ja ohjeita sekä lääkkeen määräämistä koskevia rajoituksia, valvottua jakelujärjestelmää ja lääkepakkausta, joka sisältää lääkettä vain neljän päivän pituiseen hoitoon. Koska lääkevalmisteen tehoa ei ole vahvistettu, myöskään riskin pienentämistoimien merkitystä ei voitu vahvistaa.

Kaiken hakijan toimittaman ja lääkevalmistekomitealle suullisesti esittämän näytön perusteella todettiin, ettei näillä tiedoilla voida vahvistaa Alcover-rakeiden tehoa haetuissa käyttöaiheissa. Kun otetaan huomioon jälkikäteen tehdyissä alaryhmäanalyyseissä todettu vaatimaton hoitovaste lyhyellä aikavälillä, on olemassa mahdollinen riski, ettei potilaille, joiden alkoholinkäytön riski on erittäin suuri, muodostu riittävää hoitovastetta Alcoverille, vaan että he saattaisivat tulla riippuvaisiksi natriumoksibaatista pidemmällä aikavälillä. Edellä esitetyn ja valmisteeseen liittyvien määritettyjen riskien perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, ettei Alcover granules in sachets -valmisteen ja muiden kauppanimien hyöty-riski-hyötysuhde ole suotuisa.

Uudelleenkäsittelymenettely

Lääkevalmistekomitean kesäkuun 2017 kokouksessaan hyväksymän lausunnon jälkeen hakija, Debréas & Associés (D&A), pyysi lausunnon uudelleenkäsittelyä.

Lääkevalmistekomitean pohdinta uudelleenkäsittelyn perusteista

Lääkevalmistekomitea arvioi huolellisesti hakijan uudelleenkäsittelyä varten toimittamat yksityiskohtaiset perusteet, jotka koskivat Alcover-rakeiden käyttöä alkoholista pidättäytymisen pitkäaikaisessa ylläpidossa alkoholiriippuvaisilla potilailla, joiden alkoholinkäytön riski on erittäin suuri, ja akuutin alkoholivieroitusoireyhtymän hoidossa. Komitea otti huomioon myös tulokset ad hoc -asiantuntijaryhmän kuulemisesta, joka pidettiin 4. lokakuuta 2017.

Kaiken kaikkiaan lääkevalmistekomitea pysyy alkuperäisessä kannassaan, jonka mukaan toimitettujen kliinisten tutkimusten tulokset eivät riitä vahvistamaan Alcover (natriumoksibaatti) -rakeiden tehoa alkoholista pidättäytymisen ylläpidossa ja alkoholivieroitusoireyhtymän hoidossa, koska näiden kliinisten tutkimusten suunnittelussa on lukuisia puutteita. Niitä ovat esimerkiksi avoin tutkimussuunnitelma, otoksen pienuus, potilaspopulaation valinta ja selvästi määritettyjen, tilastollisesti merkitsevien tulosten puute. Myöskään alkoholinkäytön riskiä ei ollut kirjattu lähtötilanteessa. Lisäksi vertailuvalmisteen annos oli pieni, eikä kouristuskohtausten tai deliriumin vaikutuksia ollut arvioitu, vaikka ne liittyvät alkoholivieroitukseen mitä suurimmassa määrin. Komitea arvioi perusteellisesti myös hakijan ehdotuksen myyntiluvan myöntämisen jälkeen

tehtävästä tehokkuustutkimuksesta. Ehdotetun mukaisen tutkimuksen tekeminen ei kuitenkaan vaikuta komitean päätelmään siitä, ettei lääkevalmisteen tehoa ole vahvistettu, eikä ehdotus muuta tätä päätelmää. Koska suotuisaa hyöty-riskisuhdetta ei ole määritetty, komitea ei voi suositella myyntiluvan myöntämistä, eikä ehdotetulla tutkimuksella, joka tehtäisiin myyntiluvan myöntämisen jälkeen, ole siksi merkitystä. Lisäksi on korostettava, että myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tehokkuustutkimuksia, kuten komission delegoidussa asetuksessa (EU) N:o 357/2014 säädetään, ei tule käyttää perusteluna myyntiluvan ennenaikaiselle myöntämiselle tai myyntiluvan myöntämiselle sellaisille lääkevalmisteille, joiden hyöty-riskisuhteen ei katsota olevan suotuisa.

Alcover-rakeiden käyttöön liittyvien määritettyjen ja mahdollisten riskien, etenkin päihdekäyttöön, väärinkäyttöön, riippuvuuden vaihtumiseen ja samanaikaisen alkoholinkäytön aiheuttamaan myrkyllisyyteen liittyvien riskien, perusteella komissio katsoi, ettei ehdotettujen riskinpientämistoimien toteutuskelpoisuutta, oikeasuhteisuutta ja tehokkuutta voida pitää selvänä, koska lääkevalmisteen tehoa haetuissa käyttöaiheissa ei ole osoitettu. Edellä esitetyn perusteella komitea päätti pitää voimassa edellisen lausuntonsa, jonka mukaan tämän lääkevalmisteen hyöty-riskisuhde on kielteinen kummassakin ehdotetussa käyttöaiheessa.

Asiantuntijoiden kuuleminen

Lääkevalmistekomitea kuuli asiantuntijoita ad hoc -asiantuntijaryhmän kokouksessa joistakin kohdista, jotka sisältyivät Debrégeas & Associés (D&A) -yhtiön toimittamiin yksityiskohtaisiin perusteluihin.

Asiantuntijat olivat yksimielisiä siitä, että alkoholista pidättäytymistä koskevassa hoidossa on kliinisiä tarpeita, joihin ei ole pystytty vastaamaan ja että tähän tarvitaan lääkkeellisempiä hoitovaihtoehtoja. Asiantuntija totesivat, että vain pieni osa tällaisista potilaista saa itse asiassa lääkehoitoa ja näistäkin potilaista vain hyvin pieni osa saa lääkehoidosta hoitovasteen. Asiantuntijat katsoivat, että natriumoksibaatti voisi mahdollisesti olla arvokas lisä nykyisiin hoitovaihtoehtoihin alkoholista pidättäytymisen ylläpidossa, jos sen tueksi olisi riittävästi asianmukaista tietoa. Mitä tulee akuutin vieroitusoireyhtymän hoitoon, asiantuntijat olivat yhtä mieltä siitä, että nykyään on saatavilla vakiintuneita, näyttöön pohjautuvia lääkehoitoja, nimittäin bentsodiatsepiinit, joita käytetään koko Euroopan unionin alueella. Asiantuntijat kuitenkin myönsivät, että kliiniseltä näkökannalta katsottuna olisi hyödyllistä, jos olisi sellainen valmiste, jota voitaisiin käyttää kumpaankin tilanteeseen (akuuttiin vieroitusoireyhtymään ja alkoholista pidättäytymisen ylläpitoon). Käytännön syistä hyötyä olisi etenkin sellaisesta lääkkeestä, jolla on suotuisa vaikutus juomahimoon. Tämä mahdollistaisi siirtymisen sairaalahoidosta avohoitoon. Bentsodiatsepiineja käyttävien potilaiden osalta myös kommentoitiin sitä, että natriumoksibaatti-riippuvuudella voi olla vaikutuksensa.

Asiantuntijat olivat yhtä mieltä siitä, että vaikka nykyiset saatavilla olevat tiedot ovat kannustavia ja tukevat uskottavaa vaikutusta, tehoa koskeva näyttö ei ole riittävän vahva. Vahvempi tehoa koskeva signaali havaittiin vaikeimmalla potilasjoukolla. Tulos oli lupaava, sillä nämä potilaat ovat vähemmät alttiita luvemasteelle ja heille on vain vähän hoitovaihtoehtoja. Asiantuntijat katsoivat, että yhtiö on kehittänyt kiinnostavan hypoteesin, joka on vahvistettava kohdepopulaatiolle tehtävässä prospektiivisessä, hyvin suunnitellussa tutkimuksessa. Asiantuntijat lisäksi kommentoivat tämän lääkkeen mahdollisuutta korvaushoitona tai vähentämässä juomahimoa ja pidentämässä raittiutta. Tältä osin kuitenkin korostettiin, että valmisteen farmakokineettiset ominaisuudet voivat olla epäsuotuisat korvaushoidon kannalta, koska sen puoliintumisaika on lyhyt ja koska kliinisestä näkökulmasta täydellistä pidättäytymistä ei kenties voida aina saavuttaa. Eräs

asiantuntijoista, jolla on laaja kokemus myynnissä olevan Alcover-liuoksen käytöstä, katsoi, että natriumoksibaatin teho on kliinisesti osoitettu ja ehdotti myyntiluvan jälkeisen tutkimuksen tekemistä.

Asiantuntijoiden todettua, että satunnaistetun kliinisen tutkimuksen tekemisellä tässä tapauksessa on metodologisia haasteita, he suosittelivat prospektiivista, lumekontrolloitua, toteuttamiskelpoista monikeskustutkimusta, jotta tulokset vahvistettaisiin kohteena olevalla potilasjoukolla. Eniten hyötyvä kohdepopulaatio tulisi määritellä tarkemmin saatavilla olevien tietojen ja asiantuntijaneuvonnan perusteella. Tutkimuksen keston tulisi mahdollistaa tehoa koskevien johtopäätösten tekeminen, ja sen pitäisi sisältää vähintään kolmen kuukauden hoitajakso ja ennalta määritetty seurantajakso. Hoitotulosten mittaamisen suhteen asiantuntijat katsoivat, että tietoa tulisi kerätä sekä jatkuvasta alkoholista pidättäytymisestä että haittojen vähentämisestä. Asiantuntijat kuitenkin totesivat, että päätetapahtumia voi olla vaikeaa arvioida ja saada niistä hyviä tuloksia samassa tutkimusasetelmassa. Tutkimusasetelma, jossa keskitytään jompaankumpaan näistä päätetapahtumista ja joka tarjoaa vain täydentäviä tietoja toisesta, saattaisi olla hyväksyttävä. Juomahimo ja kognitiiviset näkökohdat voidaan myös ottaa huomioon toissijaisina hoitotuloksen mittareina. Potilaiden hoitomyöntyvyyden arviointia pidettiin tärkeänä. Asiantuntijat olivat yhtä mieltä siitä, että muut samanaikaiset psyykkiset sairaudet eivät saa olla poissulkukriteeri, sillä tällä potilasryhmällä hoidon tarve on suuri.

Mitä tulee hakijan ehdottamiin toimenpiteisiin riskien minimoimiseksi, asiantuntijat pitivät niitä yleisesti ottaen myönteisinä, vaikka jotkin niistä eivät ehkä olleetkaan realistisia, etenkin pakkausten rajoittaminen neljään hoitopäivään, mikä voi olla vaikeaa toteuttaa kliinisen käytännön kannalta, ja vasta-aiheina vaikeat psyykkiset häiriöt ja moniriippuvaiset, mitä ei pidetty sopivana kohdepopulaatio huomioon ottaen. Vaikka kaiken kaikkiaan asiantuntijat katsoivat, että lääkkeen ottamista koskevat olosuhteet ovat hyvin kontrolloituja eikä vakavia turvallisuusongelmia ole toistaiseksi raportoitu, huolenaiheita herättivät valmisteiden käyttö korkean riskin potilasryhmillä, kuten potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, maksan toimintahäiriö ja/tai elektrolyyttihäiriö. Lisätutkimuksia myös tarvitaan väärinkäyttöriskin arvioimiseksi kohteena olevalla alaryhmällä, jolla on samanaikaisia psyykkisiä sairauksia. Asiantuntijat suosivat myös epileptisten kohtausten riskin lisäseurantaa, etenkin sellaisten, joihin ei liity kouristuksia. Lopuksi todettiin, että natriumoksibaatin pitkäaikainen käyttö voi vaikuttaa kognitiivisiin toimintoihin. Siksi on syytä seurata natriumoksibaatin kognitiivisia haittavaikutuksia, etenkin jos potilaalla on aiempia kognitiivisia häiriöitä.

Lääkevalmistekomitean päätelmät

Alkuperäisen arviointinsa ja uudelleenarvioinnin perusteella lääkevalmistekomitea pysyy alkuperäisessä kannassaan, jonka mukaan tämän lääkevalmisteen hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa kummassakaan ehdotetussa käyttöaiheessa.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet uudelleen käsittelymenettelyn jälkeen

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea otti huomioon lausuntopyyntöä koskevan ilmoituksen, jonka Itävalta teki direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan nojalla. Ilmoituksen mukaan Alankomaat, Espanja, Irlanti, Portugali, Ranska, Ruotsi, Suomi, Tanska ja Yhdistynyt kansakunta vastustivat myyntiluvan myöntämistä Alcover-valmisteelle ja sen muille kauppanimille (750 mg:n, 1 250 mg:n ja 1 750 mg:n rakeet annospusseissa), sillä siihen katsottiin liittyvän mahdollinen vakava kansanterveyteen kohdistuva riski.
- Komitea arvioi kaikki hakijan toimittamat kirjalliset ja suullisissa selvityksissä antamat tiedot, jotka liittyivät Alcoverin ja sen muiden kauppanimien (750 mg:n, 1 250 mg:n ja 1 750 mg:n rakeet annospusseissa) tehoon ja turvallisuuteen ehdotetuissa käyttöaiheissa, jotka olivat alkoholista pidättäytymisen ylläpito ja alkoholivieroitusoireyhtymän hoito. Lisäksi komitea arvioi hakijan uudelleen käsittelymenettelyyn toimittamat perustelut ja otti huomioon ad hoc -asiantuntijaryhmän näkemykset.
- Komitea katsoi, että Alcover granules in sachets -valmisteen tehon tukemiseksi ehdotetuissa käyttöaiheissa toimitetuissa tiedoissa on merkittäviä metodologisia rajoitteita, jotka liittyvät tutkimussuunnitelmaan (esimerkiksi otokseen riittämättömyys, potilaspopulaation valinta, jälkikäteen tehdyt analyysit). Tämän vuoksi näiden tietojen katsotaan olevan riittämättömät Alcover granules in sachets -valmisteen tehon vahvistamiseksi ehdotetuissa käyttöaiheissa.
- Alcover granules in sachets -valmisteen käyttöön liittyvien määritettyjen ja mahdollisten riskien osalta komitea katsoi, että ehdotetut riskin pienentämistoimet lieventäisivät pääasiassa mahdollisia väärinkäyttöön, riippuvuuden vaihtumiseen ja vieroitukseen liittyviä riskejä ehdotetuissa käyttöaiheissa.

Komitea katsoi, että koska Alcover granules in sachets -valmisteen tehoa ei ole osoitettu, tämän lääkevalmisteen hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa ehdotetuissa käyttöaiheissa.

Näin ollen komitea suosittelee, että Alcoverin ja sen muiden kauppanimien (750 mg:n, 1 250 mg:n ja 1 750 mg:n rakeet annospusseissa) myyntilupahakemus evätään.