

II priedas

Mokslinės išvados

Mokslinės išvados

Paketėliuose tiekiamų Alcover granulių sudėtyje yra veikliosios medžiagos natrio oksibato, kuris yra gama hidroksibutirinės rūgšties (GHB) (gama aminobutirinės rūgšties (GABA) darinio) natrio druska. Natrio oksibatas, kaip dalinis agonistas, veikia tiek GABA_A, tiek GABA_B receptorius, taip pat stipriai jungiasi prie GHB receptorių. Kaip ir GABA, jis slopina visą centrinę nervų sistemą (CNS).

Pareiškėjas, bendrovė „Debrégeas & Associés“ (D&A), pateikė paraišką gauti Alcover 750, 1250 ir 1750 mg registracijos pažymėjimą decentralizuotos procedūros būdu, vadovaujantis teisiniu pagrindu – Direktyvos 2001/83/EB 8 straipsnio 3 dalimi; tai buvo visapusiškai mišri (angl. *full-mixed*) paraiška, pateikta pagal susilaikymo nuo alkoholio vartojimo ilgalaikio palaikymo ir alkoholio abstinencijos sindromo gydymo, esant suaugusių pacientų priklausomybei nuo alkoholio, indikacijas.

Paraiška buvo pateikta referencinei valstybei narei Austrijai ir susijusioms valstybėms narėms Danijai, Ispanijai, Suomijai, Prancūzijai, Vokietijai, Airijai, Nyderlandams, Lenkijai, Portugalijai, Švedijai ir Jungtinei Karalystei. Vokietijoje pateikta paraiška buvo atsiimta decentralizuotos procedūros metu.

Referencinė valstybė narė Austrija laikėsi nuomonės, kad, remiantis paraiškoje pateiktais tyrimų duomenimis, negalima pritarti kai kurių valstybių narių išreikštai nuomonei, kad nepakanka vaistinio preparato veiksmingumą patvirtinančių duomenų. Be to, atsižvelgiant į pasiūlytas rizikos mažinimo priemones, nuspręsta, kad šio vaistinio preparato saugumo charakteristikos yra priimtinos.

Vis dėlto prieštaraujančios susijusios valstybės narės laikėsi nuomonės, kad nors atlikus kelis iš pateiktų tyrimų buvo surinkta teigiamus rezultatus patvirtinančių duomenų ir dalis duomenų buvo statistiškai reikšmingi, kai kurie iš pateiktų tyrimų buvo atlikti netinkamai. Atsižvelgiant į tai, kad pateikti įrodymai daugiausia pagrįsti *post hoc* analizėmis ir į tai, kad tyrimų populiacijos labai heterogeniškos, nuspręsta, kad visi veiksmingumą patvirtinantys duomenys nėra pakankamai robastiški. Kalbant apie saugumą, buvo išreikšta abejonių dėl galimo piktnaudžiavimo, netinkamo vartojimo ir priklausomybės pavojaus ir kitų nustatytų saugumo problemų; nuspręsta, kad šie rūpestį keliantys klausimai pernelyg svarbūs ir juos bus sunku išspręsti taikant pasiūlytas rizikos mažinimo priemones.

Kadangi buvo nuspręsta, kad procedūros metu išreikšti prieštaravimai dėl veiksmingumo, saugumo ir bendro naudos ir rizikos santykio – tai galimas rimtas pavojus visuomenės sveikatai, be to, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupės (CMD(h)) procedūros metu nepavyko pasiekti susitarimo, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalimi, referencinė valstybė narė Austrija perdavė šią procedūrą Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP).

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Pateiktų veiksmingumo tyrimų rezultatų negalima vertinti kaip pakankamai robastiškų duomenų, kuriais remiantis būtų galima įrodyti Alcover (natrio oksibato) granulių veiksmingumą siekiant padėti pacientams susilaikyti nuo alkoholio vartojimo ir gydant alkoholio abstinencijos sindromą (AAS). Buvo nustatyta keletas šių tyrimų modelio trūkumų, įskaitant mažą imties dydį, netinkamai pasirinktą pacientų populiaciją ir tai, kad nebuvo aiškiai apibrėžti statistiškai reikšmingi gydymo rezultatai, ir nors atlikus kai kuriuos tyrimus, buvo surinkta teigiamus rezultatus patvirtinančių duomenų, kai kurie iš pateiktų tyrimų neabejotinai buvo atlikti netinkamai.

Kalbant apie susilaikymo nuo alkoholio vartojimo palaikymo indikaciją, nė vieno iš šių tyrimų

negalima vertinti, kaip klinikiniam veiksmingumo ir (arba) saugumo tyrimui keliamus mokslinius reikalavimus atitinkančio tyrimo, kurio duomenys aiškiai patvirtintų, kad vaistinis preparatas yra veiksmingas tikslinėje labai didelės gėrimo rizikos (LDGR) pacientų grupėje. Siekdamas įrodyti natrio oksibato granulių veiksmingumą LDGR pacientų grupėje, t. y. tikslinėje populiacijoje, kuri buvo nustatyta *post hoc*, pareiškėjas atliko kelias *post hoc* pogrupių analizes ir pagal susilaikymo nuo alkoholio vartojimo vidutinės trukmės laikotarpio ir ilgalaikio palaikymo indikacijas atliktų klinikinių tyrimų metu surinktų duomenų metaanalizes. Tačiau nuspręsta, kad šių duomenų pernelyg mažai, jie nenuoseklūs ir nepakankamai robastiški, kad jais būtų galima pagrįsti vaistinio preparato vartojimą pagal susilaikymo nuo alkoholio vartojimo palaikymo indikaciją šioje LDGR pacientų populiacijoje. Nė viena iš pogrupių analizių nebuvo iš anksto apibrėžta, todėl jų rezultatų reikšmingumas yra natūraliai mažesnis, nes jos buvo atliktos *post hoc*. Dėl tyrimų SMO032/10/03 ir GATE 2 bei Gallimberty (1992) ir Di Bello (1995) atliktų tyrimų rezultatų, susijusių su susilaikiusiųjų nuo alkoholio vartojimo dalimi (jau nekalbant apie skirtingus tyrimų modelius, *post hoc* pasirinktas pacientų grupes, skirtingą tyrimų trukmę), iš šių tyrimų duomenų negalima nustatyti, ar buvo vertinamas nuolatinis susilaikymas nuo alkoholio vartojimo ir ar pacientai, kurių gydymas buvo veiksmingas (*a posteriori* apibrėžti kaip tyrimą užbaigę pacientai, kurių gėrimo rizika yra mažesnė nei didelė arba kurie nepradėjo vėl daug gerti), tikrai yra ta žmonių grupė, kurią reikėtų laikyti tiksline populiacija, turint omenyje visišką susilaikymą nuo alkoholio vartojimo. Be to, į tyrimus buvo įtraukta palyginti mažai pacientų ir tik Gallimberty atlikto tyrimo metu buvo nustatyti teigiami rezultatai, o tyrimo SMO032/10/03 ir Di Bello (1995) atlikto tyrimo rezultatai, susiję su susilaikiusiųjų nuo alkoholio vartojimo dalimi LDGR pacientų grupėje, laikomi neįtikinamais.

Metaanalizė, į kurią buvo įtraukti tyrimų SMO032/10/03 ir GATE 2 bei Gallimberty (1992) ir Di Bello (1995) atliktų tyrimų duomenys, turi keletą metodologinių trūkumų, taip pat kelia abejonių dėl kokybės, pvz., atliekant tyrimą GATE 2, nebuvo tiriama aktuali pacientų populiacija; atliekant tyrimą SMO032/10/03 buvo tiriamas tik didelės arba labai didelės gėrimo rizikos grupei priskiriamų pacientų pogrupis; Gallimberty atliktame tyrime nepateikta duomenų apie pirminę vertinamąją baigtį ir tolesnio stebėjimo laikotarpį, o Di Bello atlikto tyrimo imties dydis buvo labai mažas (iš viso $n=17$) ir nebuvo apibrėžta pirminė vertinamoji baigtis.

Pareiškėjas atliko populiacijos pogrupių duomenų analizę (septynių atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų (AIKT) ir stebimųjų tyrimų metaanalizę), kurios rezultatai buvo nepakankamai robastiški, kad būtų galima įrodyti pagal paraiškoje nurodytą indikaciją vartojamo vaistinio preparato veiksmingumą. Be to, nuoroda į kitus išduotus registracijos pažymėjimus neaktuali – dėl skirtingų tikslinių populiacijų ir (arba) saugumo charakteristikų.

Taip pat CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad, nepaisant mažo klinikinių tyrimų imties dydžio, šios pacientų populiacijos negalima vertinti kaip „nedidelės populiacijos“, kaip apibrėžta EMA gairėse dėl klinikinių tyrimų nedidelėse populiacijose (CHMP/EWP/83561/2005).

Kalbant apie alkoholio abstinencijos sindromo (AAS) gydymo indikaciją, natrio oksibato granulių veiksmingumas LDGR pacientų populiacijoje taip pat neįrodytas. Gallimberty atliktas tyrimas (1989) buvo vienintelis placebo kontroliuojamas AIKT, kurio metu buvo vertinamas natrio oksibato poveikis gydant AAS ir kurį atliekant buvo pasirinkta nedidelė imtis ($n=11$ oksibato grupėje ir $n=12$ placebo grupėje), taip pat buvo vertinamas gydymo poveikis per pirmas 7 valandas ir vaistą vartojusių pacientų atšakoje buvo nustatyti palankūs rezultatai. Pateikti tyrimai, kuriuos atliekant tiriamasis vaistas buvo lyginamas su kitais vaistais (Gate 1, Nava (2007), Addolorato (1999) ir Nimmerrichter (2002), turėjo keletą metodologinių tyrimų, pvz., jie buvo atliekami pagal atviro gydymo modelį, buvo pasirinktas mažas imties dydis, suformuota heterogeniška tyrimų populiacija, neparengtas protokolas arba neapibrėžtos pirminės vertinamosios baigtys, taip pat vertinta daug skirtingų gydymo rezultatų ir numatytas ilgas įtraukimo į tyrimą laikotarpis, todėl

išvados buvo pagrįstos *post hoc* analize ir jų nepakanka, kad būtų galima įrodyti natrio oksibato granulių veiksmingumą gydant AAS.

Pareiškėjas pasisiūlė atlikti du perspektyvinius poregistracinius veiksmingumo tyrimus, kad patvirtintų natrio oksibato veiksmingumą gydant nuo alkoholio priklausomiems pacientams pasireiškiantį AAS ir šio vaistinio preparato ilgalaikę naudą palaikant paciento susilaikymą nuo alkoholio vartojimo. Nors tokie tyrimai galėtų patvirtinti arba padėti išsamiau ištirti vaistinio preparato veiksmingumą, jais negalima pakeisti pagal paraiškoje nurodytas indikacijas vartojamo vaisto veiksmingumo įrodymų, o to reikalaujama siekiant gauti registracijos pažymėjimą.

Dėl Alcover granulių saugumo – šio vaistinio preparato keliamas piktnaudžiavimo, netinkamo vartojimo, neteisėto vartojimo, perdozavimo, priklausomybės, centrinės nervų sistemos (SNS) pažeidimo ir kvėpavimo slopinimo pavojus LDGR pacientų populiacijoje plačiai pripažįstamas. Didesnė piktnaudžiavimo ir (arba) netinkamo vartojimo rizika kyla keliems vaistus vartojantiems pacientams (kai vartojamas kokainas ar heroinas) ir (arba) pacientams, sergantiems sunkiomis gretutinėmis psichikos ligomis. Pareiškėjas pasiūlė dar labiau sumažinti šią riziką nurodant, kad Alcover granulių negalima vartoti pacientams, turintiems sunkių psichikos sutrikimų, ir pacientams, kurie praeityje buvo arba šiuo metu taip pat yra priklausomi nuo opiatų arba kokaino.

Siekdamas dar labiau sumažinti šią riziką klinikinėje praktikoje, pareiškėjas pasiūlė kartu su tokiais priemonėmis, kaip įspėjimai ir (arba) rekomendacijos preparato informaciniuose dokumentuose, dozės sumažinimas gydymo pabaigoje siekiant išvengti abstinencijos pavojaus, stacionarinis AAS gydymas, įspėjimai ir rekomendacijos dėl alkoholio vartojimo vartojant vaistinį preparatą, įgyvendinti papildomas rizikos mažinimo priemonės, taip pat nustatyti riboto išrašymo tvarką, įdiegti kontroliuojamo platinimo sistemą ir platinti pakuotes, kuriose yra tik 4 dienoms reikalingas vaistų kiekis. Kadangi šio vaistinio preparato veiksmingumas neįrodytas, nebuvo galima patvirtinti, ar šios rizikos priemonės būtų svarbios.

Atsižvelgiant į visus turimus pareiškėjo ir žodinio paaiškinimo metu CHMP pateiktus įrodymus, prieita prie išvados, kad šie duomenys nepatvirtina Alcover veiksmingumo esant paraiškoje nurodytoms indikacijoms. Atsižvelgiant į atlikus *post hoc* pogrupių trumpalaikių duomenų analizę nustatytą nedidelę pacientų, kurių gydymas buvo veiksmingas, dalį, kyla pavojus, kad prie LDGR grupės priskiriamų pacientų atsakas į gydymą Alcover gal būti nepakankamas, bet vartodami natrio oksibatą ilgesnį laiką, jie vis tiek gali tapti priklausomais nuo šio vaistinio preparato. Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, ir į nustatytą su šiuo preparatu susijusią riziką, CHMP laikėsi nuomonės, kad Alcover granulių paketėliuose ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis nėra palankus.

Pakartotinio nagrinėjimo procedūra

2017 m. birželio mėn. įvykusiame CHMP posėdyje priėmus CHMP nuomonę, pareiškėjas, bendrovė „Debrégeas & Associés“ (D&A), paprašė pakartotinai išnagrinėti šią nuomonę.

Pagrindo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę aptarimas CHMP

CHMP išsamiai įvertino pareiškėjo pateiktas išsamiai paaiškintas priežastis, dėl kurių buvo paprašyta pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę dėl Alcover granulių vartojimo pagal susilaikymo nuo alkoholio vartojimo ilgalaikio palaikymo prie labai didelės gėrimo rizikos (LDGR) grupės priskiriamiems nuo alkoholio priklausomiems (AP) pacientams ir ūmaus alkoholio abstinencijos sindromo (AAS) gydymo indikacijas, ir atsižvelgė į 2017 m. spalio 4 d. įvykusių konsultacijų su *ad hoc* ekspertų grupe rezultatus.

Apskritai CHMP nekeičia savo pirminės nuomonės, kad pateiktų klinikinių tyrimų rezultatų nepakanka siekiant įrodyti Alcover (natrio oksibato) granulių veiksmingumą palaikant pacientų susilaikymą nuo alkoholio vartojimo ir gydant alkoholio abstinencijos sindromą (AAS), kadangi šių klinikinių tyrimų modelis turi kelis trūkumus, įskaitant atviro gydymo modelį, mažą imties dydį, netinkamai pasirinktą pacientų populiaciją ir tai, kad nebuvo aiškiai apibrėžti statistiškai reikšmingi gydymo rezultatai, prieš pradedant gydymą neužfiksuoti duomenys apie paciento gėrimo riziką, naudota nedidelė palyginamojo vaisto dozė ir neįvertintas poveikis priepuoliams arba delyrui, kadangi tai yra didžiausią rūpestį keliantys reiškiniai susilaikant nuo alkoholio vartojimo. Komitetas taip pat išsamiai apsvaistė pareiškėjo pasiūlymą atlikti poregistracinį veiksmingumo tyrimą. Vis dėlto, poregistracinis tyrimas, kurį pasiūlyta atlikti, neturėtų įtakos komiteto išvadai, kad vaistinio preparato veiksmingumas neįrodytas, ir jos nepakeistų. Neįrodžius teigiamo naudos ir rizikos santykio, komitetas negali rekomenduoti suteikti registracijos pažymėjimą, todėl poregistracinis tyrimas, kurį pasiūlyta atlikti, yra neaktualus. Taip pat atkreipiamas dėmesys į tai, kad poregistraciniais saugumo tyrimais, kurie reglamentuojami Komisijos deleguotuoju reglamentu (ES) Nr. 357/2014, negalima pagrįsti sprendimo iš anksto suteikti registracijos pažymėjimą arba suteikti registracijos pažymėjimą, kai vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.

Dėl nustatytos ir galimos rizikos, susijusios su Alcover granulių vartojimu, ypač neteisėto vartojimo, piktnaudžiavimo šiuo vaistiniu preparatu, pripratimo sukėlimo ir toksiškumo pavojaus, kai kartu vartojamas alkoholis, komitetas laikėsi nuomonės, kad, neįrodžius pagal paraiškoje nurodytas indikacijas vartojamo vaistinio preparato veiksmingumo, negalima daryti išvados, kad pasiūlytas rizikos mažinimo priemonės būtų galima įgyvendinti, taip pat, kad jos būtų proporcingos ir veiksmingos. Remdamasis tuo, kas išdėstyta pirmiau, komitetas nusprendė nekeisti savo ankstesnės nuomonės, kad pagal abi pasiūlytas indikacijas šio vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Konsultacijos su ekspertais

CHMP konsultavosi su *ad hoc* ekspertų grupe dėl kai kurių bendrovės „Debrégeas & Associés“ (D&A) pateiktų išsamiai paaiškintų prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežasčių aspektų.

Ekspertai sutarė, kad klinikinėje praktikoje nepatenkintas pacientų susilaikymo nuo alkoholio vartojimo palaikymo priemonių poreikis ir šioje srityje reikia daugiau farmakologinių gydymo priemonių alternatyvų. Ekspertai atkreipė dėmesį į tai, kad iš tikrųjų farmakoterapija taikoma tik mažumai šių pacientų ir kad paprastai tik nedidelei jų daliai šios gydymo priemonės yra veiksmingos. Ekspertai laikėsi nuomonės, kad, pateikus atitinkamų pagrindžiančių duomenų, natrio oksibatas galėtų būti vertinga papildoma priemonė dabartiniame gydymo priemonių, skirtų palaikyti pacientų susilaikymą nuo alkoholio vartojimo, arsenale. Dėl ūmaus abstinencijos sindromo gydymo ekspertai išreiškė nuomonę, kad šiuo metu rinkoje jau yra plačiai pripažįstamų, įrodymais pagrįstų farmakologinių gydymo priemonių, pvz., benzodiazepinai, kurie vartojami visoje Europos Sąjungoje. Tačiau pripažinta, kad, klinikinės praktikos požiūriu, būtų naudinga turėti preparatą, kurį būtų galima skirti esant abiem (ūmaus abstinencijos sindromo ir susilaikymo nuo alkoholio vartojimo palaikymo) indikacijoms. Visų pirma, dėl pragmatinių priežasčių, būtų naudinga turėti vaistą, kuris slopintų potraukį išgerti ir taip suteiktų galimybę stacionariai gydomą pacientą pradėti gydyti ambulatoriškai. Taip pat išsakyta pastaba dėl to, kad natrio oksibatas gali būti veiksmingas gydant pacientus, priklausomus nuo benzodiazepinų.

Ekspertai sutarė, kad nors šiuo metu turimi duomenys patvirtina galimą poveikį ir tai teikia vilčių, veiksmingumą patvirtinantys duomenys nepakankamai tvirti. Įtikinamesni veiksmingumą patvirtinantys duomenys buvo nustatyti sunkiausiai sergančių pacientų populiacijoje ir tai yra daug vilčių teikiantis rezultatas, kadangi šiems pacientams rečiau pasireiškia atsakas į gydymą placebo ir jie turi nedaug gydymo priemonių pasirinkimo galimybių. Ekspertai laikėsi nuomonės, kad bendrovė iškėlė įdomią hipotezę, kurią reikia patvirtinti atliekant perspektyvinį, tinkamo modelio tyrimą su tiksline populiacija. Be to, ekspertai pakomentavo galimą šio vaisto vaidmenį taikant pakaitinį gydymą arba siekiant sumažinti poreikį gerti ir pailginti susilaikymo nuo alkoholio vartojimo laiką. Vis dėlto buvo atkreiptas dėmesys į tai, kad dėl trumpos pusėjimo trukmės šio preparato farmakokinetinės savybės gali būti nepalankios, jį vartojant kaip pakaitinės terapijos priemonę, o vertinant klinikinį požiūriu, visiškas susilaikymas nuo alkoholio vartojimo ne visais atvejais gali būti įmanomas. Vienas iš ekspertų, sukaupęs didelę gydymo rinkoje esančiu Alcover skysčiu patirtį, laikėsi nuomonės, kad natrio oksibato veiksmingumas yra kliniškai įrodytas ir pasiūlė atlikti tyrimą jau suteikus registracijos pažymėjimą.

Nors ekspertai pripažino, kad siekiant atlikti atsitiktinių imčių tyrimą šioje srityje, kils tam tikrų metodologinių sunkumų, jie rekomendavo atlikti perspektyvinį, daugiacentrį, placebo kontroliuojamą, faktiškai įgyvendinamą tyrimą, kad būtų galima patvirtinti rezultatus aktualioje populiacijos grupėje. Remiantis turimais duomenimis ir ekspertų rekomendacijomis, reikėtų išsamiau apibrėžti tikslinę populiaciją, kuri turėtų daugiausia naudoti iš šio vaistinio preparato. Tyrimo trukmė turėtų suteikti galimybę padaryti išvadas dėl vaistinio preparato veiksmingumo ir tyrimas turėtų apimti bent 3 mėnesių trukmės gydymo laikotarpį ir iš anksto apibrėžtą tolesnio stebėjimo laikotarpį. Kalbant apie gydymo rezultatų rodiklius, ekspertai laikėsi nuomonės, kad reikėtų surinkti duomenis tiek apie nuolatinį susilaikymą nuo alkoholio vartojimo, tiek apie žalingo poveikio sumažėjimą. Tačiau ekspertai pripažino, kad gali būti sunku įvertinti ir gauti teigiamus rezultatus pagal abi vertinamąsias baigtis taikant tą patį tyrimo modelį. Šiuo atveju būtų galima atlikti tyrimą pagal modelį, kuriame apibrėžta tik kuri nors viena iš šių vertinamųjų baigčių, ir surinkti tik papildomų duomenų apie kitą vertinamąją baigtį. Poveikį poreikiui išgerti ir kognityvinei funkcijai taip pat galima laikyti antriniais gydymo rezultatų rodikliais. Nuspręsta, kad svarbu įvertinti, kad pacientai laikosi nurodymų. Ekspertai sutarė, kad pacientų, kurių būklė stabilizuota, gretutinės psichikos ligos neturėtų būti vertinamos kaip neįtraukimo į tyrimą kriterijai, turint omenyje didelį poreikį gydyti šios grupės pacientus.

Kalbant apie pareiškėjo pasiūlytas rizikos mažinimo priemones, ekspertai laikėsi nuomonės, kad apskritai jos yra priimtinos, bet kai kurias iš jų gali būti sunkiau įgyvendinti, pvz., pakuotės dydžio apribojimą iki 4 dienoms reikiamo vaistinio preparato kiekio (tai gali būti sunku padaryti klinikinėje praktikoje) ir kontraindikacijas, susijusias su sunkiais psichikos sutrikimais ir priklausomybe nuo kelių psichotropinių medžiagų (nuspręsta, kad tokios kontraindikacijos netinkamos, turint omenyje tikslinę populiaciją). Apskritai, nors ekspertai laikėsi nuomonės, kad sąlygos, kuriomis šis vaistas vartojamas, yra gerai kontroliuojamos ir kad ligi šiol nenustatyta jokių didesnių saugumo problemų, iškilo abejonių dėl šio preparato skyrimo prie didelės rizikos grupių priskiriamiesiems pacientams, pvz., pacientams, kuriems nustatyti inkstų veiklos sutrikimai, sutrikusi kepenų veikla ir (arba) elektrolitų disbalansas. Taip pat reikia išsamiau įvertinti piktnaudžiavimo vaistiniu preparatu riziką aktualioje gretutinėmis psichikos ligomis sergančių pacientų populiacijos grupėje. Taip pat ekspertai laikėsi nuomonės, kad reikėtų toliau stebėti pacientus dėl traukulių pavojaus, ypač tuos pacientus, kuriems nepasireiškia konvulsijos. Galiausiai atkreiptas dėmesys į tai, jog galima tikėtis, kad ilgalaikis natrio oksibato vartojimas gali turėti poveikį kognityvinei funkcijai. Todėl rekomenduojama stebėti natrio oksibato nepageidaujamą poveikį kognityvinei funkcijai, ypač pacientų, kuriems anksčiau nustatyta kognityvinės funkcijos sutrikimų.

CHMP išvados

Taigi, atlikęs pirminį vertinimą ir užbaigęs pakartotinio nagrinėjimo procedūrą, CHMP nekeičia savo pirminės nuomonės, kad pagal abi pasiūlytas indikacijas vartojamo šio vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis nėra palankus.

Po pakartotinio nagrinėjimo procedūros priimtos CHMP nuomonės pagrindas

Kadangi

- komitetas apsvarstė pranešimą apie vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalimi Austrijos inicijuotą kreipimosi procedūrą, kurios metu Danija, Ispanija, Suomija, Prancūzija, Airija, Nyderlandai, Portugalija, Švedija ir Jungtinė Karalystė išreiškė prieštaravimus dėl paraiškos gauti Alcover ir susijusių pavadinimų, 750, 1250 ir 1750 mg granulių paketėliuose, kurie buvo įvertinti kaip keliantys galimą rimtą pavojų visuomenės sveikatai, registracijos pažymėjimą;
- komitetas peržiūrėjo visus pareiškėjo raštu ir žodinių paaiškinimų metu pateiktus duomenis, susijusius su Alcover ir susijusių pavadinimų, 750, 1250 ir 1750 mg granulių paketėliuose, veiksmingumu ir saugumu, juos vartojant pagal pasiūlytas susilaikymo nuo alkoholio vartojimo palaikymo ir alkoholio abstinencijos sindromo gydymo indikacijas; komitetas taip pat apsvarstė priežastis, kurias pareiškėjas pateikė pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu, ir *ad hoc* ekspertų grupės nuomones;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad duomenys, kurie buvo pateikti siekiant pagrįsti pagal paraiškoje nurodytas indikacijas vartojamų Alcover granulių paketėliuose veiksmingumą, turi atitinkamų metodologinių trūkumų, susijusių su tyrimų modeliu (pvz., nepakankamas imties dydis, netinkamai pasirinkta pacientų populiacija, *post hoc* analizės). Todėl laikomasi nuomonės, kad šių duomenų nepakanka, siekiant įrodyti pagal pasiūlytas indikacijas vartojamų Alcover granulių paketėliuose veiksmingumą;
- kalbant apie nustatytą ir galimą riziką, susijusią su Alcover granulių paketėliuose vartojimu, komitetas apsvarstė pasiūlytas rizikos mažinimo priemones, kuriomis daugiausia numatyta mažinti galimą piktnaudžiavimo, pripratimo ir (arba) priklausomybės sukėlimo ir abstinencijos pavojų esant pasiūlytomis indikacijoms;

komitetas priėjo prie išvados, kad neįrodžius Alcover granulių paketėliuose veiksmingumo, pagal pasiūlytas indikacijas vartojamo šio vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis yra nepalankus.

Todėl komitetas rekomenduoja nesuteikti Alcover ir susijusių pavadinimų, 750, 1250 ir 1750 mg granulių paketėliuose, registracijos pažymėjimo.