

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Produkt leczniczy Alcover, granulat w saszetkach, zawiera substancję czynną hydroksymaślan sodu będący solą sodową kwasu gamma-hydroksymaślowego (*gamma-hydroxybutyric*, GHB) – pochodnej kwasu gamma-aminomaślowego (*gamma-aminobutyric acid*, GABA). Hydroksymaślan sodu to częściowy agonista receptorów GABA_A oraz GABA_B, a także wykazuje duże powinowactwo do receptorów specyficznych dla GHB. Podobnie jak w przypadku GABA, jego ogólne działanie polega na hamowaniu czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Wnioskodawca – firma Debrégeas & Associés (D&A) – złożył wniosek o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Alcover 750 mg, 1250 mg oraz 1750 mg, w ramach procedury zdecentralizowanej (DCP) na mocy art. 8 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE (w postaci wniosku mieszanego), z przeznaczeniem do stosowania w celu długotrwałego utrzymania abstynencji alkoholowej oraz leczenia alkoholowego zespołu abstynencyjnego u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu.

Wniosek złożono w referencyjnym państwie członkowskim (RMS) Austrii i w następujących zainteresowanych państwach członkowskich (CMS): Danii, Hiszpanii, Francji, Niemczech, Holandii, Polsce, Hiszpanii, Szwecji, Wielkiej Brytanii oraz na Węgrzech. W trakcie procedury zdecentralizowanej wycofano wniosek złożony w Niemczech.

W referencyjnym państwie członkowskim Austrii uznano, że na podstawie wyników badań przedłożonych wraz z wnioskiem nie można potwierdzić zastrzeżenia o braku skuteczności produktu zgłaszanego przez niektóre państwa członkowskie. Ponadto, uwzględniając proponowane działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka, stwierdzono dopuszczalny poziom bezpieczeństwa stosowania produktu.

Jednak sprzeciwiające się zainteresowane państwa członkowskie stwierdziły, iż pomimo tendencji na korzyść pozytywnych rezultatów w przypadku kilku przedstawionych badań i osiągnięcia pewnego poziomu istotności statystycznej, wyniki niektórych badań były niepomyślne. Biorąc pod uwagę fakt, że zaprezentowane dane opierały się głównie na wynikach analiz przeprowadzonych na zasadzie *post-hoc*, a populacje badane wykazują znaczącą niejednorodność, całościowych danych dotyczących skuteczności nie uznano za wystarczająco wiarygodne. W odniesieniu do bezpieczeństwa wyrażono obawy związane z potencjalnym ryzykiem niewłaściwego stosowania / nadużywania / uzależnienia od produktu leczniczego, a także z innymi zidentyfikowanymi problemami dotyczącymi bezpieczeństwa, które uznano za zbyt istotne i trudne, aby mogły zostać ograniczone z zastosowaniem proponowanych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka.

Ponieważ stwierdzono, że zastrzeżenia dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa i ogólnego stosunku korzyści do ryzyka zgłoszone w trakcie procedury są związane z potencjalnym poważnym ryzykiem dla zdrowia publicznego, a podczas procedury CMDh nie osiągnięto porozumienia, sprawa została przekazana do CHMP na mocy art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE przez referencyjne państwo członkowskie Austrię.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

Wyników przedstawionych badań dotyczących skuteczności nie można uznać za wystarczająco wiarygodne dane do określenia skuteczności produktu leczniczego Alcover (hydroksymaślanu sodu) w postaci granulatu w zakresie utrzymania abstynencji alkoholowej oraz leczenia alkoholowego zespołu abstynencyjnego (AZA). Plany tych badań zawierały pewne niedociągnięcia dotyczące m.in. niewielkiej liczby próby, doboru populacji pacjentów oraz braku jasno sprecyzowanych, statystycznie istotnych wyników. Pomimo iż w niektórych z badań wykazano tendencję na korzyść pozytywnych wyników, kilka innych badań w wyraźny sposób zakończyło się niepowodzeniem.

W przypadku wskazania do stosowania w celu utrzymania abstynencji alkoholowej żadnego ze wspomnianych badań nie można uznać za spełniające wymogi naukowe związane z badaniem oceniającym skuteczność kliniczną / bezpieczeństwo, w którym można uzyskać jednoznaczne dowody na skuteczne działanie w docelowej grupie pacjentów obarczonych bardzo wysokim poziomem ryzyka spożycia alkoholu (*drinking risk level*, DRL). W celu wykazania skuteczności hydroksymaślanu sodu w postaci granulatów na grupie pacjentów z bardzo wysokim wskaźnikiem DRL – docelowej populacji określonej na zasadzie *post-hoc* – wnioskodawca przeprowadził kilka analiz opartych na danych z podgrup określonych metodą *post-hoc* oraz metaanaliz danych uzyskanych w badaniach klinicznych w odniesieniu do utrzymania abstynencji przez średni i długi czas. Dane te uznano jednak za zbyt nieliczne i niespójne bądź też niewystarczająco wiarygodne, aby mogły stanowić poparcie dla wskazania dotyczącego utrzymania abstynencji alkoholowej w grupie pacjentów z bardzo wysokim wskaźnikiem DRL. Ponieważ żadnej z analiz z wykorzystaniem danych pochodzących z podgrup pacjentów nie określono wcześniej, ich wartość jest w oczywisty sposób zmniejszona ze względu na zastosowaną zasadę *post-hoc*. W odniesieniu do wyników dotyczących odsetków przypadków abstynencji uzyskanych w badaniach SMO032/10/03, Gallimberti 1992, GATE 2 oraz Di Bello 1995, poza odmiennymi planami badań, doбором grup pacjentów na zasadzie *post-hoc* i różnymi czasami trwania badań nie można stwierdzić, czy ustalono nieprzerwaną abstynencję i czy osoby odpowiadające na leczenie (określone po badaniu jako pacjenci, u których w chwili ukończenia badania wskaźnik DRL był mniej niż wysoki bądź też nie doszło u nich do nawrotu intensywnego spożywania alkoholu) faktycznie stanowią docelową grupę osób pod względem całkowitej abstynencji. Ponadto liczba pacjentów włączonych do badań była stosunkowo niewielka i tylko w badaniu przeprowadzonym przez Gallimbertiego wykazano korzystne rezultaty, natomiast wyniki badań SMO032/10/03 oraz Di Bello 1995 związane z odsetkami przypadków abstynencji wśród pacjentów z bardzo wysokim wskaźnikiem DRL uważa się za niejednoznaczne.

Metaanalizę obejmującą dane z badań GATE 2, SMO032/10/03, Gallimberti 1992 oraz Di Bello 1995 cechowały pewne niedociągnięcia metodologiczne i wątpliwości związane z jakością. Na przykład, w badaniu GATE 2 nie oceniano odpowiedniej grupy pacjentów; do badania SMO032/10/03 włączono tylko podgrupę pacjentów z wysokim / bardzo wysokim wskaźnikiem DRL i nie osiągnięto w nim podstawowego punktu końcowego; w przypadku badania przeprowadzonego przez Gallimbertiego nie ma informacji na temat podstawowego punktu końcowego ani czasu obserwacji kontrolnej, natomiast badanie przeprowadzone przez Di Bella charakteryzowała bardzo mała liczebność próby (łącznie n=17) i brak określonego pierwszoplanowego punktu końcowego.

Wnioskodawca przeprowadził analizę subpopulacyjną (metaanalizę z wykorzystaniem danych pochodzących z siedmiu kontrolowanych badań z randomizacją oraz z badań obserwacyjnych), która okazała się niewystarczająco wiarygodna, aby można było określić skuteczność produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu do stosowania. Ponadto odniesienie do innych istniejących produktów dopuszczonych do obrotu jest nieadekwatne ze względu na odmienne docelowe grupy pacjentów i (lub) inny profil bezpieczeństwa.

CHMP stwierdził także, iż pomimo dopuszczalnej ograniczonej liczebności próby w badaniach klinicznych, omawianej grupy pacjentów nie można zaliczyć do „niewielkiej populacji” zgodnie z definicją na podstawie wytycznych EMA: *Guideline on Clinical Trials in Small Populations* (CHMP/EWP/83561/2005).

W przypadku wskazania dotyczącego leczenia alkoholowego zespołu abstynencyjnego (AZA) również nie określono skuteczności hydroksymaślanu sodu w postaci granulatów u pacjentów z bardzo wysokim wskaźnikiem DRL. Badanie przeprowadzone przez Gallimbertiego w 1989 roku było jedynym randomizowanym badaniem z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym oceniano działanie hydroksymaślanu sodu w leczeniu AZA. Obejmowało ono niewielką grupę pacjentów (n=11

w przypadku hydroksymaślanu; n=12 w przypadku placebo), a ocena dotyczyła okresu pierwszych 7 godzin leczenia. W badaniu uzyskano korzystne rezultaty w grupie otrzymującej aktywne leczenie. W przypadku przedstawionych wyników badań z grupą przyjmującą aktywne leczenie porównawcze (Gate 1, Nava 2007, Addolorato 1999 oraz Nimmerichter 2002) stwierdzono pewne niedociągnięcia metodologiczne, takie jak zastosowanie metody otwartej próby, niewielka liczebność próby, niejednorodność grup badanych, brak protokołu lub zdefiniowanych pierwszoplanowych punktów końcowych, ocena dużej liczby danych oraz długi okres rekrutacji do badania. W rezultacie sformułowano wnioski na podstawie analizy przeprowadzonej na zasadzie *post-hoc*, która nie zapewnia wystarczającej liczby danych do określenia skuteczności stosowania hydroksymaślanu sodu w postaci granulatu w leczeniu AZA.

W celu potwierdzenia skuteczności hydroksymaślanu sodu w leczeniu AZA u pacjentów uzależnionych od alkoholu oraz jego długotrwałych korzyści pod względem utrzymania abstynencji alkoholowej wnioskodawca zaproponował dwa prospektywne porejestracyjne badania skuteczności (*Post-Authorisation Efficacy Study*, PAES). Choć tego typu badania mogłyby potwierdzić skuteczność produktu leczniczego bądź też umożliwić jej dalszą charakterystykę, nie mogą one zastąpić badań wykazujących skuteczność produktu we wnioskowanych wskazaniach do stosowania, co jest wymogiem koniecznym do uzyskania pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu.

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Alcover w postaci granulatu u pacjentów z bardzo wysokim wskaźnikiem DRL stwierdzono występowanie ryzyka nadużywania / niewłaściwego stosowania / nielegalnego przekazywania / przedawkowania / uzależnienia / objawów ze strony OUN / depresji oddechowej. Ryzyko nadużywania / niewłaściwego stosowania jest większe u osób z uzależnieniem mieszanym (od kokainy lub heroiny) i (lub) u pacjentów z współistniejącymi ciężkimi zaburzeniami psychicznymi. W celu dalszego ograniczenia tych zagrożeń wnioskodawca zaproponował wprowadzenie przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego Alcover w postaci granulatu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi oraz u osób z współistniejącym uzależnieniem od opiatów bądź kokainy stwierdzonym obecnie lub w przeszłości.

W celu dalszego zmniejszenia tych zagrożeń w praktyce klinicznej oprócz ostrzeżeń / wskazówek zawartych w informacji o produkcie wnioskodawca zaproponował wdrożenie dodatkowych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka: zmniejszenie dawki pod koniec leczenia w celu zapobieganiu ryzyku zespołu abstynencyjnego; leczenie AZA w warunkach szpitalnych; zamieszczenie ostrzeżeń i wskazówek dotyczących równoczesnego spożywania alkoholu oraz wprowadzenie rygorystycznego, kontrolowanego systemu dystrybucji opartego na ordynacji lekarskiej i opakowań wystarczających tylko na 4 dni terapii. Ponieważ nie określono skuteczności produktu leczniczego, nie można potwierdzić przydatności działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka.

Po uwzględnieniu wszystkich dostępnych danych przedłożonych przez wnioskodawcę oraz wyjaśnień ustnych przedstawionych CHMP stwierdzono, iż zaprezentowane dane nie określają skuteczności produktu Alcover w postaci granulatu we wnioskowanych wskazaniach do stosowania. Uwzględniając niewielkie odsetki odpowiedzi na leczenie stwierdzone w analizach przeprowadzonych metodą *post-hoc* z wykorzystaniem danych z podgrup pacjentów i obejmujących krótkoterminowy okres, u pacjentów z bardzo wysokim wskaźnikiem DRL istnieje potencjalne ryzyko niedostatecznej odpowiedzi na działanie produktu Alcover, natomiast zachodzi możliwość uzależnienia od hydroksymaślanu sodu w dłuższym okresie stosowania. Biorąc pod uwagę powyższe informacje oraz zidentyfikowane zagrożenia związane z produktem, CHMP uznał, że bilans korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Alcover, granulatu w saszetkach (i nazw produktów związanych) nie jest korzystny.

Procedura ponownej oceny

Po przyjęciu opinii CHMP podczas posiedzenia CHMP w czerwcu 2017 r. wnioskodawca – firma Debrégeas & Associés (D&A) – złożył wniosek o ponowną ocenę opinii.

Omówienie przez CHMP uzasadnienia ponownej oceny

CHMP starannie rozpatrzył szczegółowe uzasadnienie ponownej oceny złożone przez wnioskodawcę w odniesieniu do stosowania produktu Alcover w postaci granulatu w celu długotrwałego utrzymania abstynencji alkoholowej u pacjentów z uzależnieniem od alkoholu i bardzo wysokim poziomem ryzyka spożycia alkoholu (*very high drinking risk level*, VH-DRL) oraz w celu leczenia ostrej postaci alkoholowego zespołu abstynencyjnego (AZA) i wziął pod uwagę wynik konsultacji z doraźnie powołaną grupą ekspertów przeprowadzonej w dniu 4 października 2017 roku.

Ogólnie CHMP podtrzymuje swoją początkową opinię, według której przedłożone wyniki badań klinicznych nie są wystarczające do określenia skuteczności produktu leczniczego Alcover (hydroksymaślanu sodu) w postaci granulatu w zakresie utrzymania abstynencji alkoholowej oraz w leczeniu alkoholowego zespołu abstynencyjnego (AZA), ponieważ istnieją pewne niedociągnięcia dotyczące planu tych badań, takie jak zastosowanie metody otwartej próby; niewielka liczebność próby; sposób doboru populacji pacjentów oraz brak jednoznacznie określonych, statystycznie istotnych wyników; nieustalenie wskaźnika DRL w punkcie wyjścia; mała dawka leku porównawczego i brak oceny wpływu produktu na występowanie drgawek lub majaczenia będących najpoważniejszymi efektami odstawienia alkoholu. Ponadto komitet starannie rozważył zaproponowane przez wnioskodawcę przeprowadzenie porejestracyjnego badania skuteczności. Przeprowadzenie proponowanego badania tego typu nie miałoby jednak wpływu na wniosek komitetu dotyczący braku określenia skuteczności produktu leczniczego, jak również nie spowodowałoby zmiany tego wniosku. Ponieważ nie określono bilansu korzyści do ryzyka, komitet nie zaleca przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, a przeprowadzenie proponowanego porejestracyjnego badania skuteczności nie znajduje zastosowania. Ponadto zwraca się uwagę na fakt, iż porejestracyjnych badań skuteczności, podlegających rozporządzeniu delegowanemu Komisji (UE) nr 357/2014, nie należy wykorzystywać w celu uzasadnienia przedwczesnego przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ani przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, w przypadku których bilansu korzyści do ryzyka nie uznaje się za korzystny.

W związku ze zidentyfikowanymi i potencjalnymi zagrożeniami dotyczącymi stosowania produktu leczniczego Alcover w postaci granulatu, a w szczególności z ryzykiem nielegalnego przekazywania, nadużywania, zmiany uzależnienia oraz toksyczności produktu w przypadku jednoczesnego przyjmowania wraz z alkoholem, komitet stwierdził, że proponowane działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka nie mogą być jednoznacznie uznane za wykonalne, proporcjonalne ani efektywne ze względu na brak wykazanej skuteczności produktu w zakresie wnioskowanych wskazań do stosowania. Na tej podstawie komitet podjął decyzję o podtrzymaniu poprzedniej opinii, według której bilans korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego jest niekorzystny dla obu proponowanych wskazań.

Konsultacja z ekspertami

CHMP zwołał doraźne spotkanie ekspertów w celu omówienia pewnych aspektów, które uwzględniono w szczegółowym uzasadnieniu przedstawionym przez firmę Debrégeas & Associés (D&A).

Wśród ekspertów istniała zgodność co do niespełnionej potrzeby medycznej w zakresie utrzymania abstynencji alkoholowej i zapotrzebowania na dodatkowe farmakologiczne alternatywy lecznicze w tym zakresie. Eksperci zauważyli, że farmakoterapię otrzymuje jedynie mniejszość z tych pacjentów i na leczenie reaguje zwykle tylko ograniczona część z nich. Eksperci uznali, że hydroksymaślan sodu mógłby stanowić cenne uzupełnienie obecnych możliwości terapeutycznych w zakresie utrzymania abstynencji alkoholowej pod warunkiem potwierdzenia jego skuteczności przez odpowiednie dane. Odnośnie do leczenia ostrego zespołu odstawiennego eksperci podzielali opinię, że obecnie dostępne są dobrze udokumentowane, oparte na dowodach terapie farmakologiczne, to jest benzodiazepiny, które są stosowane w całej Unii Europejskiej. Uznano jednak, że z perspektywy klinicznej użyteczne byłoby posiadanie produktu, który można stosować w obydwóch przypadkach (ostry zespół odstawienny i utrzymanie abstynencji). Z przyczyn pragmatycznych szczególną zaletą byłoby posiadanie leku, który ma korzystny wpływ na proces głodu, a co za tym idzie daje pacjentom leczonym w warunkach szpitalnym możliwość leczenia w warunkach ambulatoryjnych. Zwrócono także uwagę na fakt, że hydroksymaślan sodu mógłby odegrać pewną rolę w przypadku pacjentów uzależnionych od benzodiazepin.

Eksperci zgodzili się, że chociaż aktualnie dostępne dane potwierdzają prawdopodobne działanie leku i są zachęcające, siła dowodów potwierdzających skuteczność jest niewystarczająca. Silniejsze oznaki skuteczności stwierdzono w najtrudniejszej populacji, co było wynikiem obiecującym, ponieważ ci pacjenci są mniej podatni na reakcję na placebo i mają ograniczone możliwości terapeutyczne. Eksperci uznali, że firma postawiła interesującą hipotezę, która wymaga potwierdzenia w prospektywnym, dobrze zaprojektowanym badaniu z udziałem populacji docelowej. Dodatkowo eksperci wypowiedzieli się na temat potencjalnego miejsca tego leku jako leczenia substytucyjnego lub mającego na celu zmniejszenie głodu i wydłużenie abstynencji. Podkreślono jednak, że w przypadku leczenia substytucyjnego właściwości farmakokinetyczne produktu mogą być niekorzystne ze względu na krótki okres półtrwania, a z perspektywy praktyki klinicznej istnieje możliwość nieosiągnięcia za każdym razem całkowitej abstynencji. Jeden z ekspertów z obszernym doświadczeniem w zakresie stosowania wprowadzonego na rynek produktu Alcover płyn uznał, że skuteczność hydroksymaślanu sodu została potwierdzona klinicznie i zasugerował przeprowadzenie badania po udzieleniu pozwolenia.

Eksperci potwierdzili trudności metodologiczne związane z przeprowadzeniem randomizowanego badania klinicznego w tej dziedzinie, zalecili więc przeprowadzenie wykonalnego prospektywnego, wieloośrodkowego badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo w celu potwierdzenia wyników w subpopulacji będącej przedmiotem zainteresowania. Należy skorygować populację docelową, która zgodnie z oczekiwaniami odniesie największe korzyści z leczenia, na podstawie dostępnych danych i porad ekspertów. Czas trwania badania powinien umożliwić stwierdzenie skuteczności i powinien obejmować co najmniej 3 miesiące leczenia i ustalony okres obserwacji. Co do wskaźników wyników, eksperci uznali, że należy gromadzić dane zarówno dotyczące ciągłej abstynencji jak i zmniejszenia szkód. Eksperci potwierdzili jednak, że trudna może być ocena i uzyskanie z powodzeniem wyników dla obydwóch punktów końcowych w ramach tego samego projektu badania. Akceptowalny mógłby być projekt badania skoncentrowany na jednym z tych punktów końcowych, jedynie z uzupełniającymi danymi na temat drugiego z nich. Za dodatkowe wskaźniki wyników można także uznać głód i aspekty poznawcze. Za istotne uznano przestrzeganie przez pacjentów zaleceń dotyczących leczenia. Eksperci zgodzili się, że współistniejące schorzenia psychiczne u pacjentów stabilnych nie powinny stanowić kryterium wykluczenia, mając na uwadze duże zapotrzebowanie medyczne w tej grupie pacjentów.

Odnośnie do środków mających na celu ograniczenie ryzyka zaproponowanych przez wnioskodawcę, eksperci uznali je za ogólnie akceptowalne, chociaż niektóre z nich mogą być mniej realistyczne, na przykład środek polegający na ograniczeniu opakowania do 4 dni leczenia, co

może być trudne w obsłudze w praktyce klinicznej, oraz przeciwwskazania dotyczące ciężkich zaburzeń psychicznych i osób uzależnionych od wielu substancji, które uznano za niewłaściwe mając na uwadze populację docelową. Ogólnie, chociaż eksperci uznali, że warunki przyjmowania leku są dobrze kontrolowane i dotychczas nie zgłoszono żadnych poważnych problemów dotyczących bezpieczeństwa, podniesiono obawy odnośnie do zastosowania produktu u pacjentów z grup wysokiego ryzyka, np. z upośledzeniem czynności nerek, zaburzeniami czynności wątroby i (lub) zaburzeniami równowagi elektrolitowej. Konieczne są także dalsze analizy w celu oceny ryzyka nadużywania w subpopulacji będącej przedmiotem zainteresowania ze współistniejącymi chorobami psychicznymi. Eksperci poparli także konieczność dalszego monitorowania ryzyka napadów padaczkowych, w szczególności bez drgawek. Odnotowano wreszcie, że zgodnie z przewidywaniami długotrwałe stosowanie hydroksymaślanu sodu może mieć wpływ na funkcje poznawcze. Zalecane byłoby więc monitorowanie działań niepożądanych hydroksymaślanu sodu w zakresie funkcji poznawczych, w szczególności u pacjentów z występującym wcześniej upośledzeniem funkcji poznawczych.

Wnioski CHMP

Podsumowując, po przeprowadzeniu oceny początkowej oraz procedury ponownej oceny CHMP podtrzymuje swoją początkową opinię, według której bilans korzyści do ryzyka dla omawianego produktu leczniczego nie jest korzystny dla obu proponowanych wskazań.

Podstawy wydania opinii przez CHMP po procedurze ponownej oceny

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet rozpatrzył powiadomienie o procedurze arbitrażowej rozpoczętej przez Austrię na mocy artykułu 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE w związku z zastrzeżeniami ze strony Danii, Hiszpanii, Finlandii, Francji, Irlandii, Holandii, Portugalii, Szwecji i Wielkiej Brytanii dotyczącymi wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Alcover (oraz nazw produktów związanych), 750 mg, 1250 mg, 1750 mg, granulat w saszetkach, ze względu na stwierdzone potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego;
- Komitet dokonał oceny wszystkich danych przedstawionych przez wnioskodawcę na piśmie oraz w formie objaśnień ustnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Alcover (i nazw produktów związanych), 750 mg, 1250 mg, 1750 mg, granulat w saszetkach, w proponowanych wskazaniach do stosowania w celu utrzymania abstynencji alkoholowej oraz w leczeniu alkoholowego zespołu abstynencyjnego. Ponadto komitet rozpatrzył uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę w ramach procedury ponownej oceny, jak również opinie powołanej doraźnie grupy ekspertów.
- Komitet uznał, że dane przedłożone w celu potwierdzenia skuteczności produktu leczniczego Alcover, granulat w saszetkach, we wnioskowanych wskazaniach cechują istotne ograniczenia metodologiczne związane z planem badań (takie jak niewystarczająca liczebność próby, sposób doboru populacji pacjentów, analizy przeprowadzane na zasadzie *post-hoc*). Z tego względu dane te uznano za niewystarczające do określenia skuteczności produktu leczniczego Alcover, granulat w saszetkach, w proponowanych wskazaniach;
- W związku ze zidentyfikowanymi i potencjalnymi zagrożeniami dotyczącymi stosowania produktu leczniczego Alcover, granulat w saszetkach, komitet rozważył proponowane działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka, głównie pod kątem zmniejszenia potencjalnego ryzyka nadużywania, zmiany uzależnienia oraz wystąpienia zespołu abstynencyjnego, w zakresie proponowanych wskazań do stosowania;

Komitet uznał, że ze względu na brak wykazanej skuteczności produktu leczniczego Alcover, granulat w saszetkach, bilans korzyści do ryzyka dla tego produktu nie jest korzystny w proponowanych wskazaniach do stosowania.

W związku z tym komitet zaleca odmowę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Alcover (oraz nazw produktów związanych), 750 mg, 1250 mg, 1750 mg, granulat w saszetkach.