Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Alcover granulado en sobre contiene el principio activo oxibato de sodio, que es la sal sódica del ácido gamma-hidroxibutírico (GHB), un derivado del ácido gamma-aminobutírico (GABA). El oxibato de sodio es un agonista parcial en los receptores $GABA_A$ y $GABA_B$ y además se une con gran afinidad a los receptores específicos del GHB. Al igual que el GABA, ejerce un efecto inhibidor global sobre el sistema nervioso central (SNC).

El solicitante Debrégeas & Associés (D&A) presentó una solicitud de autorización de comercialización para Alcover 750 mg, 1 250 mg y 1 750 mg a través del procedimiento descentralizado (PDC), al amparo del artículo 8, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE, como solicitud completa-mixta para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo de la abstinencia alcohólica y del síndrome de abstinencia alcohólica en pacientes adultos dependientes del alcohol.

La solicitud se presentó al Estado miembro de referencia (EMR): Austria y a los Estados miembros afectados: Dinamarca, España, Finlandia, Francia, Alemania, Irlanda, Países Bajos, Polonia, Portugal, Suecia y el Reino Unido. La solicitud fue retirada en Alemania durante el procedimiento descentralizado.

El Estado miembro de referencia, Austria, consideraba que, a tenor de los estudios presentados con la solicitud, no se podía respaldar la ausencia de eficacia planteada por algunos Estados miembros. Además, se consideraba que la seguridad era aceptable teniendo en cuenta las medidas de minimización de riesgos (MMR) propuestas.

En cambio, los Estados miembros afectados contrarios a la autorización consideraban que pese a haberse observado tendencias hacia resultados positivos en algunos de los estudios presentados y cierto grado de significación estadística, también había algunos estudios fallidos. Teniendo en cuenta que las pruebas presentadas se basaban principalmente en análisis *a posteriori* y que además existía una heterogeneidad considerable en las poblaciones del estudio, las pruebas globales a favor de la eficacia no se consideraban lo suficientemente sólidas. En cuanto a la seguridad, se expresaron dudas acerca del posible riesgo de uso incorrecto/abuso/dependencia y de otros problemas de seguridad identificados, que se consideraron demasiado importantes y difíciles de mitigar con las MMR propuestas.

Dado que las objeciones planteadas durante el procedimiento sobre la eficacia, la seguridad y la relación riesgo/beneficio global se consideraban un posible riesgo grave para la salud pública y que no pudo alcanzarse un acuerdo durante el procedimiento del CMDh, el Estado miembro de referencia, Austria, remitió el procedimiento al CHMP, conforme al artículo 29, artículo 4, de la Directiva 2001/83/CE.

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

Los resultados de los estudios de eficacia presentados no proporcionan pruebas lo suficientemente sólidas para establecer la eficacia de Alcover (oxibato de sodio) granulado en el mantenimiento de la abstinencia alcohólica y el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica (SAA). El diseño de estos estudios tenía varios inconvenientes, como el reducido tamaño de la muestra, la elección de la población de pacientes y la ausencia de resultados definidos claramente y estadísticamente significativos, y aunque algunos de los estudios mostraron cierta tendencia a un resultado positivo, también hubo algunos que fracasaron visiblemente.

Con respecto a la indicación en el mantenimiento de la abstinencia alcohólica, no se puede considerar que estos estudios cumplan los requisitos científicos de un estudio clínico de eficacia/seguridad que proporcionaría pruebas claras de eficacia en el grupo objetivo, pacientes con un riesgo de consumo de alcohol (RCA) muy alto. Para demostrar la eficacia de oxibato de sodio

granulado en los pacientes con RCA muy alto, la población objetivo que se identificó *a posteriori*, el solicitante llevó a cabo varios estudios de subgrupos *a posteriori* y metaanálisis de los datos obtenidos en los ensayos clínicos sobre el mantenimiento de la abstinencia a medio y largo plazo. Sin embargo, estos datos se consideraron demasiado dispersos, poco homogéneos o no lo suficientemente sólidos para respaldar la indicación en el mantenimiento de la abstinencia alcohólica en esta población de pacientes con RCA muy alto. Ninguno de los análisis de subgrupos se había especificado de antemano, por lo que tienen debilidades inherentes debidas a su naturaleza *a posteriori*. Observando los resultados de la tasa de abstinencia obtenidos en los estudios SMO032/10/03, Gallimberti 1992, GATE 2 y Di Bello 1995, aparte de las diferencias en el diseño de los estudios, los grupos de pacientes elegidos *a posteriori* y las diferentes duraciones de los estudios, no se puede concluir si se midió la abstinencia continua ni si los pacientes con respuesta (definidos *a posteriori* como los pacientes que completaron el estudio con un RCA< alto o que no recayeron a un consumo abundante) son realmente el grupo de personas al que dirigirse con la intención de lograr una abstinencia completa. Además, el número de pacientes incluidos era bastante reducido y solo Gallimberti mostró resultados positivos, mientras que los resultados relativos a la tasa de abstinencia en los pacientes con RCA muy alto de los estudios SMO032/10/03 y Di Bello 1995 no se consideran concluyentes.

El metaanálisis que incluyó los estudios GATE 2, SMO032/10/03, Gallimberti 1992 y Di Bello 1995 adolece de varios defectos metodológicos y problemas de seguridad; por ejemplo, el GATE 2 no evaluó la población de interés; el ensayo SMO032/10/03 incluyó solo un subgrupo de pacientes con RCA alto/muy alto y no cumplió su criterio de valoración principal; el ensayo de Gallimberti no comunicó el criterio de valoración principal ni el tiempo de seguimiento; el de Di Bello tenía una muestra muy reducida (total n = 17) y no especificó el criterio de valoración principal.

El solicitante llevó a cabo un análisis de subpoblaciones (metaanálisis de siete ECA y estudios observacionales) que no era lo bastante fiable para establecer la eficacia del medicamento en la indicación propuesta. Además, la referencia a otras autorizaciones de comercialización existentes no es relevante debido a que las poblaciones objetivo y los perfiles de seguridad son diferentes.

Por otra parte, el CHMP señaló que, a pesar del reducido tamaño de la muestra de los ensayos clínicos, esta población de pacientes no se puede considerar una «población pequeña» según la definición de la Directriz de la EMA relativa a Ensayos clínicos en poblaciones pequeñas (CHMP/EWP/83561/2005).

En lo que respecta a la indicación en el síndrome de abstinencia alcohólica (SAA), tampoco se ha demostrado la eficacia de oxibato de sodio granulado en pacientes con RCA muy alto. El ensayo Gallimberti 1989 fue el único ECA controlado con placebo que evaluó el oxibato de sodio en el tratamiento del SAA; el tamaño de la muestra era pequeño (n = 11 con oxibato frente a n = 12 con placebo) y se evaluaron las 7 primeras horas de tratamiento, obteniéndose resultados favorables al grupo de tratamiento activo. Los ensayos presentados que contaron con comparadores activos (Gate 1, Nava 2007, Addolorato 1999 y Nimmerrichter 2002) tenían varios defectos metodológicos, como un diseño abierto, un tamaño de muestra pequeño, heterogeneidad en la población del estudio, ausencia de protocolo o de criterios de valoración principales definidos, evaluación de un gran número de resultados y un periodo de reclutamiento prolongado, por lo que las conclusiones basadas en un análisis *a posteriori* no proporcionan pruebas suficientes para establecer la eficacia del uso de oxibato de sodio granulado en el tratamiento del SAA.

El solicitante ha propuesto dos estudios de eficacia prospectivos posteriores a la autorización para confirmar la eficacia del oxibato de sodio en el tratamiento del SAA en pacientes dependientes del alcohol y sus beneficios a largo plazo en el mantenimiento de la abstinencia alcohólica. Aunque

estos estudios podrían confirmar o caracterizar más a fondo la eficacia del medicamento, no pueden sustituir a la demostración de eficacia en las indicaciones solicitadas, que es un requisito de las autorizaciones de comercialización.

En cuanto a la seguridad de Alcover granulado, existe un evidente riesgo de abuso / uso incorrecto / desvío / sobredosis / dependencia / efectos sobre el SNC / depresión respiratoria en los pacientes con un RCA muy alto. Los riesgos de abuso / uso incorrecto son mayores en los consumidores de varias sustancias (cocaína o heroína) y en los pacientes con enfermedades concomitantes psiquiátricas graves. El solicitante ha propuesto reducirlos contraindicando el uso de Alcover granulado específicamente en pacientes con trastornos psiquiátricos graves y en pacientes que también sean o hayan sido adictos a los opiáceos o a la cocaína.

Con el fin de mitigar aún más estos riesgos en la práctica clínica, el solicitante ha propuesto medidas de minimización de riesgos adicionales, aparte de las advertencias/consejos incluidos en la información sobre el producto: reducir la dosis al final del tratamiento para evitar el riesgo de abstinencia; ingreso para el tratamiento del SAA; advertencias y consejos en caso de consumo concomitante de alcohol; implantación de un sistema de distribución controlado que requiera prescripción médica, y envases que contengan solo tratamiento para 4 días. Dado que no se ha establecido la eficacia del medicamento, no se pudo confirmar la relevancia de las medidas de minimización de riesgos.

Teniendo en cuenta todas las pruebas disponibles presentadas por el solicitante y en la explicación oral ante el CHMP, se concluyó que los datos no establecen la eficacia de Alcover granulado en las indicaciones solicitadas. Dadas las bajas tasas de respuesta observadas en los análisis de subgrupos *a posteriori*, existe un riesgo potencial de que los pacientes con RCA muy alto no respondan de forma suficiente a Alcover, sino que mantengan el potencial de desarrollar dependencia durante el tratamiento con oxibato de sodio a largo plazo. A la luz de lo anterior y de los riesgos identificados relacionados con el producto, el CHMP consideró que la relación riesgo/beneficio de Alcover granulado en sobres y denominaciones asociadas no es favorable.

Procedimiento de revisión

Tras la adopción del dictamen del CHMP durante la reunión del Comité en junio de 2017, el solicitante Debrégeas & Associés (D&A) pidió una revisión del dictamen.

Comentarios del CHMP sobre los motivos de la revisión

El CHMP examinó detenidamente los motivos detallados de la revisión presentados por el solicitante para el uso de Alcover granulado en el mantenimiento a largo plazo de la abstinencia alcohólica en pacientes dependientes del alcohol con un riesgo de consumo de alcohol muy alto (RCA-MA) y en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica (SAA) agudo, y tuvo en cuenta el resultado de la consulta a un grupo de expertos *ad hoc* celebrada el 4 de octubre de 2017.

En general, el CHMP mantiene su dictamen inicial de que los resultados de los estudios clínicos presentados no son suficientes para establecer la eficacia de Alcover (oxibato de sodio) granulado en el mantenimiento de la abstinencia alcohólica y el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica (SAA), ya que existen varios inconvenientes en el diseño de estos estudios clínicos, como el diseño abierto, el reducido tamaño de la muestra, la elección de la población de pacientes y la ausencia de resultados definidos claramente y estadísticamente significativos, el hecho de que no se registrara el RCA en el momento basal, la baja dosis del comparador y la falta de evaluación

de los efectos en las convulsiones y el delirio, que son los episodios más preocupantes en la abstinencia alcohólica. El Comité también consideró detenidamente la propuesta del solicitante de llevar a cabo un estudio de eficacia posterior a la autorización. No obstante, la realización del estudio posterior a la autorización propuesto no influiría ni modificaría la conclusión del Comité de que no se ha establecido la eficacia del medicamento. Al no haberse establecido una relación riesgo/beneficio positiva, el Comité no se encuentra en posición de recomendar que se conceda la autorización de comercialización y el estudio posterior a la autorización propuesto no es relevante. También se destaca que los estudios de eficacia posteriores a la autorización, regulados por el Reglamento Delegado (UE) n.º 357/2014 de la Comisión, no se deben utilizar para justificar la concesión prematura de una autorización de comercialización ni para la concesión de una autorización de comercialización de medicamentos cuya relación riesgo/beneficio no se considere positiva.

En lo que respecta a los riesgos identificados y potenciales relacionados con el uso de Alcover granulado, en especial, los riesgos de desvío, abuso, cambio de adicción y toxicidad si se administra junto con alcohol, el Comité consideró que no se pueden considerar evidentes la viabilidad, la proporcionalidad y la eficacia de las medidas de minimización de riesgos propuestas en ausencia de una eficacia demostrada en las indicaciones solicitadas. Por todo lo anterior, el Comité decidió mantener su dictamen previo de que la relación riesgo/beneficio de este medicamento es negativa para las dos indicaciones propuestas.

Consulta a expertos

El CHMP consultó a una reunión de expertos *ad hoc* acerca de algunos de los aspectos que formaban parte de los motivos detallados presentados por Debrégeas & Associés (D&A).

Hubo consenso entre los expertos sobre la existencia de una necesidad clínica insatisfecha en la gestión del mantenimiento de la abstinencia alcohólica y la necesidad de otras alternativas de tratamiento farmacológico en este contexto. Los expertos señalaron que solo una minoría de estos pacientes recibe realmente farmacoterapia y generalmente solo un porcentaje limitado responde a estos tratamientos. Los expertos consideraron que el oxibato de sodio puede constituir una valiosa adición al arsenal terapéutico actual para el mantenimiento de la abstinencia alcohólica, si está respaldado con datos suficientes. En lo que respecta al tratamiento del síndrome de abstinencia agudo, los expertos se mostraron de acuerdo en que actualmente existen tratamientos farmacológicos suficientemente comprobados y basados en datos científicos, en particular las benzodiazepinas, que se utilizan en toda la Unión Europea. No obstante, se reconoció que podría ser útil desde el punto de vista clínico disponer de un producto que pudiera utilizarse en ambos contextos (abstinencia aguda y mantenimiento de la abstinencia). En particular, sería ventajoso, por razones pragmáticas, disponer de un medicamento que tuviera un efecto positivo en el control del ansia y que permitiera el tratamiento ambulatorio del paciente, sin necesidad de hospitalizarle. Se comentó también que, en los pacientes con benzodiazepinas, la dependencia del oxibato de sodio puede ser importante.

Los expertos estuvieron de acuerdo en que, si bien los datos disponibles actualmente respaldan un efecto verosímil y son alentadores, las pruebas de su eficacia no son suficientemente sólidas. Las pruebas más claras de eficacia se obtuvieron en la población más grave, un resultado prometedor ya que estos pacientes son menos propensos a responder al placebo y tienen opciones terapéuticas limitadas. Los expertos consideraron que la empresa ha generado una hipótesis interesante que tiene que ser confirmada en un ensayo prospectivo correctamente diseñado en la

población destinataria. Como punto adicional, los expertos formularon comentarios sobre el lugar potencial que puede ocupar este medicamento como tratamiento de sustitución o para la disminución del ansia y la prolongación de la abstinencia. No obstante, se recalcó que las propiedades farmacocinéticas del producto pueden ser desfavorables para la sustitución debido a su corta semivida; además, desde una perspectiva clínica, no siempre se puede lograr una abstinencia completa. Uno de los expertos con amplia experiencia en el uso de la forma líquida comercializada de Alcover comentó que la eficacia del oxibato de sodio está clínicamente demostrada y sugirió que se realizara un estudio en el contexto posterior a la aprobación.

Aunque los expertos reconocieron los problemas metodológicos que plantea la realización de un ensayo clínico aleatorizado en este campo, recomendaron efectuar un estudio prospectivo, multicéntrico, controlado con placebo y viable para confirmar los resultados en la subpoblación objeto de interés. La población destinataria en la que se espera un mayor beneficio debe definirse más claramente en función de los datos disponibles y el asesoramiento de expertos. La duración del estudio debe permitir que se extraigan conclusiones sobre la eficacia e incluir al menos 3 meses de tratamiento y un período de seguimiento predefinido. En cuanto a los criterios de valoración, los expertos consideraron que deben recogerse datos tanto sobre la abstinencia continua como sobre la reducción de daños. Ahora bien, reconocieron que podría ser difícil evaluar y obtener resultados satisfactorios de los dos criterios de valoración con el mismo diseño de ensayo. Podría resultar aceptable un diseño centrado en cualquiera de estos criterios de valoración y solo con datos complementarios del otro criterio. El ansia y los aspectos cognitivos también pueden considerarse criterios de valoración secundarios. La evaluación del cumplimiento terapéutico de los pacientes se consideró importante. Los expertos coincidieron en que las enfermedades psiquiátricas concomitantes en pacientes estabilizados no deberían ser un criterio de exclusión, dada la importante necesidad médica existente en este grupo de pacientes.

En lo que respecta a las medidas de minimización de riesgos propuestas por el solicitante, los expertos las acogieron por general positivamente, aunque algunas de ellas sean menos factibles, como la medida que limita el acondicionamiento a 4 días de tratamiento y que podría ser difícil de adoptar en la práctica clínica, o las contraindicaciones sobre trastornos psiquiátricos graves y politoxicómanos, que no se consideraron adecuadas dada la población destinataria. En general, aunque los expertos consideraron que las condiciones de administración de la medicación están debidamente controladas y no se han notificado problemas de seguridad importantes hasta la fecha, se plantearon reservas en relación con el uso del producto en grupos de alto riesgo, por ejemplo, en pacientes con insuficiencia renal, disfunción hepática o desequilibrio electrolítico. Se necesitan también otras investigaciones para evaluar el riesgo de abuso en la subpoblación objeto de interés con enfermedades psiquiátricas concomitantes. Además, los expertos se mostraron a favor de seguir vigilando el riesgo de crisis epilépticas, sobre todo en ausencia de convulsiones. Por último, se comentó que el uso prolongado del oxibato de sodio puede afectar a la función cognitiva. En consecuencia, se aconseja vigilar los efectos adversos cognitivos del oxibato de sodio, sobre todo en pacientes con deterioro cognitivo preexistente.

Conclusiones del CHMP

En conclusión, en lo referente a la evaluación inicial y el procedimiento de revisión, el CHMP mantiene su dictamen inicial de que la relación riesgo/beneficio de este medicamento no es favorable en ninguna de las dos indicaciones propuestas.

Motivos del dictamen del CHMP después del procedimiento de revisión

Considerando lo siguiente:

- El Comité examinó la notificación del procedimiento de arbitraje iniciado por Austria conforme al artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE, en el que Dinamarca, España, Finlandia, Francia, Irlanda, Países Bajos, Portugal, Suecia y el Reino Unido plantearon objeciones a la solicitud de autorización de comercialización para Alcover y denominaciones asociadas 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg granulado en sobres, que se consideraban un posible riesgo grave para la salud pública.
- El Comité examinó la totalidad de los datos presentados por el solicitante por escrito y en las explicaciones orales, y los relativos a la eficacia y la seguridad de Alcover y denominaciones asociadas 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg granulado en sobres en las indicaciones propuestas para el mantenimiento de la abstinencia alcohólica y el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica. El Comité también examinó los motivos presentados por el solicitante en el marco del procedimiento de revisión y las opiniones de un grupo de expertos *ad hoc*.
- El Comité señaló que los datos presentados en apoyo de la eficacia de Alcover granulado en sobres en las indicaciones solicitadas adolecen de importantes limitaciones metodológicas relacionadas con el diseño de los estudios (como un tamaño de muestra insuficiente, la selección de la población de pacientes y los análisis *a posteriori*). Por consiguiente, estos datos se consideran insuficientes para establecer la eficacia de Alcover granulado en sobres en las indicaciones propuestas.
- En cuanto a los riesgos identificados y potenciales relacionados con el uso de Alcover granulado en sobres, el Comité examinó las medidas de minimización de riesgo propuestas, sobre todo para mitigar el posible riesgo de abuso, cambio de adicción/dependencia y abstinencia a la luz de las indicaciones solicitadas.

El Comité concluyó que, al no haberse demostrado la eficacia de Alcover granulado en sobres, la relación riesgo/beneficio de este medicamento no es favorable en las indicaciones propuestas.

Por consiguiente, el Comité recomienda la denegación de la autorización de comercialización para Alcover y denominaciones asociadas, 750 mg, 1 250 mg, 1 750 mg granulado en sobres.