

# HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA

## Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica

### Oxibato Sódico

#### 1.- Identificación del fármaco:

*Nombre Comercial:* Xyrem<sup>®</sup>  
*Presentaciones:* E/1 Sol. Oral 500mg/ ml E/180ml  
*Laboratorio:* UCB Pharma  
*Precio adquisición:* PVL+IVA: 343.2 €  
*Grupo Terapéutico:* N07XX04: Ácido Hidroxibutírico

#### 2.- Solicitud:

Dr. Carlos Sánchez Ortiz      Sº. Neurología      Fecha recepción de solicitud: 3 abril de 2007  
Petición a título:  Individual       Consenso Servicio       **Consenso + Jefe de Servicio**

#### 3.- Farmacología

##### Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

Tratamiento de los ataques de cataplejía en pacientes adultos narcolépticos.

##### Farmacología y Mecanismo de acción.

La narcolepsia es una enfermedad que se caracteriza por somnolencia diurna excesiva e incontrolable, junto con un conjunto de manifestaciones anómalas, como la cataplexia o cataplejía, alucinaciones hipnagógicas, parálisis durante el sueño y sueño interrumpido durante la noche. De todas estas manifestaciones asociadas a la narcolepsia, la cataplejía es la más importante y es generalmente desencadenada por estímulos emocionales. Provoca una disminución o la pérdida completa, de forma súbita y transitoria, del tono muscular. Este efecto se manifiesta bilateralmente en las extremidades, la cara, el cuello y el tronco. En pacientes con narcolepsia, son frecuentes los accidentes laborales, domésticos y de tráfico. La combinación de somnolencia diurna excesiva y cataplejía ocurre en el 60-80% de los casos.

El mecanismo del efecto anti-catapléjico del oxibato no se conoce. Se trata de un metabolito fisiológico del ácido gamma aminobutírico (GABA). Es un agente depresor funcional del Sistema Nervioso Central, y modifica la arquitectura del sueño, promoviendo un incremento dependiente de la dosis de las fases 3 y 4 del sueño de onda lenta (delta o SWS). Aumenta la latencia del sueño y reduce la frecuencia de inicio de periodos de sueño REM.

##### Posología

4.5g/noche, aumentando en 2.25g/noche hasta un máximo de 9g/día. La dosis debe dividirse en 2 partes iguales. Una se administra antes de acostarse y la siguiente entre 2.5 a 4h después.

##### Farmacocinética.

Se absorbe con rapidez tras la administración oral. Su T<sub>max</sub> medio osciló entre 0.5 y 1.25 horas. La división de la dosis espaciada 4h provoca concentraciones séricas muy superiores tras la segunda administración que con la primera, aumentando el AUC de forma desproporcionada con la dosis. Su semivida de eliminación fue de 40 min y 60 min para la primera y segunda dosis respectivamente.

Todo esto es lo que ha promovido su administración en 2 tomas, para que se garantice que el oxibato sódico ejerza su acción y se elimine antes de que los pacientes se despierten por la mañana.

Interacciona con los alimentos, por lo que debe administrarse tras 2-3horas después de la cena.

En pacientes con insuficiencia hepática debe reducirse la dosis ya que el fármaco tiene efecto de primer paso y en pacientes cirróticos se ha demostrado duplicar el valor del AUC.

En pacientes con IR no requeriría ajuste pues sólo un 5% de la dosis se excreta por vía renal.

## 4.- Evaluación de la eficacia

### 4.1.- Ventajas argumentadas por el solicitante. Justificación de la solicitud

Una de las ventajas respecto a clomipramina es la existencia de estudios clínicos que demuestran la eficacia a corto y largo plazo de oxibato.

Otra de las ventajas sería que la interrupción brusca del tratamiento tras su uso a largo plazo no parece estar relacionada con cataplejía aguda de rebote. Aunque en algunos pacientes la cataplejía puede reaparecer con una frecuencia superior al abandonar la terapia con oxibato, esto puede deberse sin embargo a la propia historia natural de la enfermedad. Si las dosis son altas sí se ha notificado un síndrome de abstinencia importante.

Perfil de seguridad aceptable. Los efectos secundarios fueron pasajeros, de intensidad leve a moderada, relacionados con la dosis y con mayor frecuencia presentan cefaleas, náuseas y mareos.

### 4.2.- Ensayos Clínicos Comparativos

Se dispone del informe EPAR de la EMEA y de varios ensayos clínicos publicados.

Los dos ensayos pivotaes comparan el fármaco evaluado con placebo en pacientes tratados con que no han respondido a terapia inicial con otros fármacos:

#### Resultados de los ensayos clínicos

La mejoría de la enfermedad en estos ensayos clínicos se evaluó de acuerdo con los criterios del *American College of Rheumatology (ACR)*, estableciendo como endpoint principal, una respuesta ACR20 a las 24 semanas. El ensayo Edwards la variable principal el ACR50. Como endpoints secundarios se determinan las respuestas ACR50 y ACR70 y otros como DAS28, EULAR, FACIT-F, HAQ, DI, SF36, Puntuación Sharp radiográficas.

#### Estudio 1 : The U.S. Xyrem Multicenter Study Group: Sleep 2002; 25(1):42-49

Estudia la eficacia y seguridad de 3 dosis de Oxibato sódico vs placebo

**Diseño:** Multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo.

**Población:** 136 pacientes con narcolepsia con una media de 21 ataques catapléjicos a la semana (3-249).

**Tratamiento:** Se randomizaron a recibir 3,6, 9g de oxibato sódico o placebo divididas en dos dosis durante 4 semanas.

**Variabes:** Cambio en el número de ataques semanal, puntuación en la escala Epworth Sleepiness, y puntuación de la severidad de la enfermedad utilizando la escala de Impresión Global Clínica de la Gravedad.

**Resultados:**

#### Resultados a las 24 semanas

Variable	Placebo (n=34)	Oxibato 3g (n=34)	Oxibato 6g (N=33)	Oxibato 9g (N=35)	p (9g vs placebo)
Cambio medio n° ataques/semana	-4.3	-7.0	-9.9	-16.1	=0.0008 =0.0021 entre dosis
Cambio medio ESS	-1	-1	-2.0	-3.5	0.0001
Respondedores CGI	32%	47%	52%	80%	0.0002

**Seguridad:** Los efectos adversos relacionados con oxibato fueron náuseas, vómitos, mareos, enuresis.

**Conclusiones:** La dosis de 9g resultó más eficaz que las otras y que placebo en las variables estudiadas. La seguridad afecta principalmente al aparato digestivo y SNC. Tras la suspensión de medicación a las 4 semanas se observó un aumento en el número de ataques de cataplejía en los diferentes grupos. En general el ensayo es demasiado corto para extraer conclusiones definitivas.

## Estudio 2 : The U.S. Xyrem Multicenter Study Group: Sleep Medicine 5 (2004): 119123

Estudia la retirada del fármaco

**Diseño:** Multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de grupos paralelos

**Población:** 55 pacientes con narcolepsia que previamente tomaron oxibato sódico a dosis de 3,4.5, 6, 7.5 ó 9g/día. Los pacientes antes de entrar en el ensayo debían tener 5 ó más ataques de cataplejía/semana y llevar más de 6 meses de tratamiento con oxibato.

**Tratamiento:** Se randomizaron a continuar con oxibato o a placebo, durante 2 semanas. Previamente se evaluaron durante 2 semanas para fijar el número de ataques basal.

**Variabes:** Cambio medio en el número de ataques semanal.

**Resultados:**

### Resultados a las 24 semanas

Variable	Oxibato a Oxibato (n=26)	Oxibato a Placebo (n=29)	p
Mediana nº ataques 1ªsem	0	4.2	<0.001
Mediana nº ataques 2ªsem	0	11.7	<0.001

**Seguridad:** No relevantes en esas 2 semanas.

**Conclusiones:** Los pacientes llevaban una media de 21 meses en tratamiento antes de entrar en el estudio, lo que indica la eficacia a largo plazo. La retirada del fármaco provocó una vuelta a los valores basales de ataques de cataplejía, con un incremento posterior en la segunda semana. Esto sugiere que no existe un efecto rebote inmediato.

## Estudio 3 : Xyrem International Study Group: Sleep Medicine 2005; 6:415-421

**Diseño:** Multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo.

**Población:** 228 pacientes con narcolepsia tratados con estimulantes como anfetaminas o metilfenidato, etc.

**Tratamiento:** Se randomizaron a recibir 4.5, 6, 9g de oxibato sódico o placebo divididas en dos dosis durante 8 semanas. Previamente han tenido un período de lavado y retirada de la medicación que estaban utilizando

**Variabes:** Cambio en la puntuación en la escala Epworth Sleepiness, puntuación de la severidad de la enfermedad utilizando la escala de Impresión Global Clínica de la Gravedad. Cambio en el número de ataques semanal.

**Resultados:**

### Resultados a las 8 semanas

Variable	Placebo (n=58)	Oxibato 4.5g (n=64)	Oxibato 6g (n=58)	Oxibato 9g (n=47)	p
%Cambio nº ataques/sem (mediana)	-21.3%	-57.0%	-65%	-84.7%	<0.05 para todas dosis vs placebo
Cambio ESS (mediana)	-2.0		-5	-0.5	<0.001

El cambio conseguido entre las semanas 4 y 8 fue significativo sólo en la dosis de 9g comparado con placebo

**Seguridad:** Los efectos adversos relacionados con oxibato fueron náuseas, vómitos, mareos, eneuresis. Fueron dosis -dependientes. Se registraron 6 EA graves

**Conclusiones:** La dosis de 9g resultó más eficaz que las otras y que placebo en las variables estudiadas. La seguridad afecta principalmente al aparato digestivo y SNC.

En general el ensayo es demasiado corto para extraer conclusiones definitivas.

No se dispone del número o % de pacientes que alcanzan un determinado nivel de normalidad o mejoría

La dosis de 9g se alcanza tras titulaciones semanales de 1.5g, lo que parece conferirle mejor tolerancia

## 5. Evaluación de la seguridad

Las principales reacciones adversas recogidas son:

- Muy frecuentes >10%: desórdenes del sueño, mareo, náuseas y dolor de cabeza.
- Frecuentes: 1-10%:
  - Trastornos del metabolismo y nutrición: anorexia.
  - Trastornos psiquiátricos: sueños y pensamientos anormales, confusión, desorientación, pesadillas, sonambulismo, depresión, alucinaciones, agitación.
  - Trastornos del sistema nervioso: parálisis del sueño, somnolencia, temblor, amnesia.
  - Trastornos oculares: Visión borrosa
  - Trastornos gastrointestinales: Vómitos, dolor abdominal superior, diarrea
  - Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Sudoración, erupción
  - Trastornos músculo-esqueléticos: Calambres musculares
  - Trastornos urinarios: Enuresis nocturna
  - Trastornos generales: Astenia, fatiga, sensación de embriaguez

### PRECAUCIONES ESPECIALES:

- Potencial para inducir depresión respiratoria. Alerta ante uso combinado de sustancias depresoras del SNC, alcohol, etc
- Potencial de abuso y dependencia, al ser la sal sódica del gamma hidroxibutirato.
- Ante la aparición de acontecimientos neuropsiquiátricos (confusión, psicosis, paranoia, etc), depresión y pacientes con historial previo de enfermedad depresiva y/o intento de suicidio, se requiere una valoración inmediata y minuciosa y una vigilancia especial.
- Evitar manejo de maquinaria que requiera alerta mental

## 6.- Area económica

El uso de este fármaco está asociado a un incremento en el gasto del sistema público sanitario. La estimación del coste es difícil pues depende de la dosis que se acabe empleando con cada paciente.

La presentación es un envase de 500mg/ml, con 180ml y un coste de adquisición para nuestro Centro de 343 euros.

La alternativa autorizada es clomipramina, a dosis que oscilan entre 25mg-75mg/día.

Dosis	Coste/día	Coste/mes	Coste/año	Impacto/año (n=7-14)
Oxibato 4.5g	17.15 €	514.5 €	6259.75 €	43.600-87.200 €
Oxibato 6g	22.86 €	685.8 €	8343.9 €	58.000-116.000 €
Oxibato 9g	34.3 €	1029 €	12519.5 €	87.000- 174.000 €
Clomipramina 25mg	0.082 €	2.46 €	29.93 €	210-420 €
Clomipramina 50mg	0.165 €	4.95 €	60.22 €	420-840 €
Clomipramina 75mg	0.26 €	7.8 €	94.9 €	665-1330 €

El impacto económico es muy alto para el Hospital, incluso considerando otros tratamientos que pudieran estar empleándose como ISRS

## 7.- Conclusiones

- Oxibato es un nuevo fármaco indicado en el tratamiento de los ataques de cataplejía en pacientes adultos narcolépticos.
  - Actualmente los pacientes son tratados con antidepresivos y fármacos estimulantes del SNC, cuyos resultados de eficacia no son muy altos
  - Los resultados de la investigación con oxibato han sido cortos para una patología crónica, y con pocos pacientes. Existe un estudio a 12 meses, extensión del primer estudio señalado de 4 semanas, pero en régimen abierto, por lo que no sabemos lo que hubiese ocurrido en el grupo placebo.
  - Los datos de seguridad advierten de precauciones especiales en algunas situaciones debido al potencial de depresión respiratoria y a la aparición de efectos adversos de tipo psiquiátrico y depresivos.
  - Especial atención ante la posibilidad de ser droga de abuso y dependencia. Esto debe hacer que el especialista indague en la historia del paciente a la búsqueda de antecedentes de consumo de drogas y de su entorno
- La CFT acuerda aprobar su inclusión sólo en determinadas situaciones:
    1. Pacientes con narcolepsia y cataplejía.
    2. Fracaso al tratamiento con antidepresivos tricíclicos e ISRS
    3. Seguimiento mensual de estos pacientes por el Sº Neurología
    4. Dispensación mensual desde el Sº Farmacia a través de un impreso de petición de medicamento de uso restringido cumplimentado por el médico responsable, cada mes.

## 8.- Bibliografía

- Informe EPAR EMEA. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xyrem/xyrem.htm>
- Ficha Técnica XYREM.
- Informe H.U. Virgen del Rocío. En: [http://genesis.sefh.es/Documents/OXIBATO\\_SODICO\\_huvr\\_03\\_07.doc](http://genesis.sefh.es/Documents/OXIBATO_SODICO_huvr_03_07.doc)
- US Xyrem Multicenter Study Group. A randomised, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsia. Sleep 2002; 25:42-49
- US Xyrem Multicenter Study Group. Sodium oxybate demonstrates long-term efficacy for the treatment of cataplexy in patients with narcolepsia. Sleep 2004; 5:119-123
- Xyrem International Study Group. Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double-blind, placebo-controlled study in 228 patients. Sleep 2005; 6:415-421.