

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – OXIBATO DE SÓDIO

Medicamento		Titular de AIM
XYREM	Embalagem de 1 frasco contendo 180 ml de solução oral, doseada a 500 mg/ml - 5656186	UCB Pharma, Ltd.

Data de indeferimento da autorização de utilização – 03-06-2009

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea c) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM - Tratamento da narcolepsia com cataplexia em doentes adultos.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O oxibato de sódio apresenta valor terapêutico acrescentado (VTA), uma vez que não existem alternativas terapêuticas aprovadas para a narcolepsia com cataplexia. Simultaneamente, o oxibato de sódio apresenta uma eficácia superior aos medicamentos serotoninérgicos, bastante utilizados na prática clínica. Não foi possível averiguar da existência de vantagem económica para o oxibato de sódio.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA¹

O oxibato de sódio é um depressor do sistema nervoso central que reduz a sonolência excessiva durante o dia e a cataplexia em doentes com narcolepsia e modifica a arquitectura do sono reduzindo a fragmentação do sono nocturno. O mecanismo preciso pelo

qual o oxibato de sódio produz um efeito é desconhecido, contudo pensa-se que actuará pela promoção das ondas de sono lentas (delta) e por consolidar o tempo de sono nocturno. Quando administrado antes do sono nocturno, aumenta as Fases 3 e 4 do sono e aumenta a latência de sono, enquanto reduz a frequência dos períodos de sono REM (SOREMPs). Podem estar envolvidos outros mecanismos, os quais ainda têm de ser elucidados.

Na base de dados dos ensaios clínicos, mais de 80% dos doentes mantiveram uso simultâneo de estimulantes.

O oxibato de sódio é rápida, mas incompletamente absorvido após administração oral; a absorção é retardada e reduzida por uma refeição de teor lipídico

elevado. É eliminado principalmente por metabolização com um tempo de semi-vida de 0,5 a 1 hora. A farmacocinética é não-linear e área sob a curva da concentração plasmática (AUC) *versus* tempo, aumenta 3,8 vezes, à medida que a dose é aumentada de 4,5 para 9 g. A farmacocinética não é alterada com a repetição da dose.

Em termos de absorção, o oxibato de sódio é rapidamente absorvido após administração oral com uma biodisponibilidade absoluta de cerca de 25%. As concentrações plasmáticas máximas médias, após administração de uma dose diária de 9 g, dividida em duas doses equivalentes, administradas com quatro horas de intervalo, foram de 78 e 142 µg/ml, respectivamente. O tempo médio para alcançar a concentração máxima (T_{max}) variou de 0,5 a 2 horas, em oito estudos farmacocinéticos. Após administração oral, os níveis plasmáticos de oxibato de sódio aumentam mais do que proporcionalmente, com aumentos de dose. Não foram estudadas doses únicas superiores a 4,5 g. A administração de oxibato de sódio imediatamente após uma refeição com um teor lipídico elevado, resultou numa absorção reduzida (T_{max} médio aumentou de 0,75 h para 2 h) e numa redução média do nível plasmático máximo (C_{max}) de 58% e da exposição sistémica (AUC) de 37%.

No que concerne à distribuição, o oxibato de sódio é um composto hidrofílico com um volume de distribuição aparente médio de 190-384 ml/kg. Para concentrações de oxibato de

sódio variando entre os 3 e os 300 µg/ml, menos de 1% liga-se às proteínas plasmáticas.

Em termos de metabolismo, estudos em animais indicam que a metabolização é a principal via de eliminação do oxibato de sódio, produzindo dióxido de carbono e água, via ciclo de ácido tricarboxílico (Krebs) e secundariamente, por β -oxidação. A principal via metabólica envolve uma enzima ligada ao NADP+ citosólico, a GHB desidrogenase, que cataliza a conversão do oxibato de sódio a semialdeído succínico, o qual é então biotransformado em ácido succínico pela enzima semialdeído succínico desidrogenase. O ácido succínico entra no ciclo de Krebs, onde é metabolizado em dióxido de carbono e água. Uma segunda enzima oxidoreductase mitocondrial, a transdesidrogenase, também cataliza a conversão do semialdeído succínico na presença de α -cetoglutarato. Uma via metabólica alternativa de biotransformação envolve a β -oxidação, via 3,4-hidroxiobutirato a Acetil CoA, o qual também entra no ciclo do ácido cítrico, resultando na formação de dióxido de carbono e água. Não foram identificados metabolitos activos.

Estudos *in vitro* com culturas de microsomas hepáticos humanos indicam que o oxibato de sódio não inibe significativamente as actividades das isoenzimas humanas: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A em concentrações até 3mM (378 µg/ml). Estes níveis são

consideravelmente mais elevados do que os níveis alcançados com doses terapêuticas.

No que concerne à eliminação, a depuração do oxibato de sódio é quase totalmente assegurada por biotransformação a dióxido de carbono, o qual é então eliminado por expiração. Em média, menos de 5% de fármaco inalterado aparece na urina humana, no espaço de 6 a 8 horas após a administração. A excreção fecal é insignificante.

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO¹⁻⁷

Da análise dos resultados dos ensaios clínicos, em relação ao não tratamento ou mesmo em relação ao tratamento com agentes serotoninérgicos (que não têm indicação específica na cataplexia), o oxibato de sódio tem eficácia demonstrada, de uma ordem de grandeza superior aos dados de qualquer dos serotoninérgicos com que se trata a cataplexia até ao momento.

Em termos de segurança, o oxibato não é mais seguro (possivelmente será menos seguro) que os referidos serotoninérgicos, tendo já conhecidos e vastos problemas de segurança, com história de uso como droga de abuso na Europa e nos EUA no topo da longa lista. No entanto, na narcolepsia com cataplexia há experiência de uso de medicamentos com forte potencial de abuso como é o caso dos derivados anfetamínicos, com resultados razoáveis a bons. Se é certo que, dado o risco de dependência, haverá tendência para reservar o oxibato para os doentes mais graves ou com intolerância às alternativas não licenciadas,

também é lícito esperar que, à medida que se ganhe experiência com o medicamento, este seja generalizado às situações menos graves. Deverão ser considerados critérios de indicação para o uso mais bem definidos (por exemplo, número de episódios de cataplexia por semana superior a x; intolerabilidade ou perda de resposta para os outros medicamentos usados na cataplexia) para uma utilização mais criteriosa e racional do oxibato, a fim de que a sua prescrição ocorra dentro das indicações restritas e seja acautelada a sua distribuição e controlo individual, que verdadeiramente diminua os riscos para o doente e comunidade.

Mesmo tendo em conta os problemas de segurança práticos e teóricos, a razão benefício/risco parece ser favorável ao oxibato, havendo a considerar VTA.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

Não foi presente ao INFARMED, I.P. qualquer evidência económica e/ou de outra natureza, nacional ou internacional, que permita avaliação dos custos e resultados associados ao medicamento em avaliação face à(s) alternativa(s) terapêutica(s) ou ao não tratamento. Assim, não foi possível averiguar da existência de vantagem económica/custo-efectividade para o oxibato de sódio.

Deste modo, fica impedida a aquisição do medicamento pelos hospitais do SNS, assim como fundamentada a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo, ao abrigo do

disposto no n.º 1 e no n.º 3 do art.º 8.º do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro. A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no n.º 8 do art. 4.º do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro, foi comunicada ao requerente e às comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais e das regiões de saúde, ao abrigo do disposto no n.º 9 do art. 4.º do diploma acima mencionado.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Resumo das características do medicamento

² Ohayon MM, *et al.* Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology*. 58(12): 1826-1833, 2002

³ Ondze B *et al.* Frequency of narcolepsy in the population of a French Department. *Sleep* 1999; 22 (Suppl. 1), C198.K2

⁴ US Xyrem multicenter study group. Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double-blind, placebo-controlled study in 228 patient. *Sleep Med* 2005; 6(5); 415-321

⁵ Black J, Houghton WC. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 2006; 29(7); 939-946

⁶ US Xyrem multicenter study group. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. *Sleep* 2002; 25(1): 42-49