

Anexo

**Conclusiones científicas y motivos para la denegación
presentados por la Agencia Europea de Medicamentos**

Conclusiones científicas y motivos para la denegación presentados por la Agencia Europea de Medicamentos

Resumen general de la evaluación científica de Hopveus

- La calidad de este producto se considera aceptable siempre que se utilice de acuerdo con las condiciones definidas en la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) propuesta. Se han investigado los aspectos fisicoquímicos y biológicos pertinentes para el rendimiento clínico uniforme del producto y se controlan de forma satisfactoria.
- Aspectos relacionados con la eficacia

Los resultados de los estudios de eficacia presentados no proporcionan pruebas lo suficientemente sólidas para establecer la eficacia de Hopveus (oxibato de sodio) en la indicación final aplicada:

- *Tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica, sin complicaciones o con desórdenes de la percepción*
- *Mantenimiento de la abstinencia alcohólica en pacientes dependientes del alcohol bajo estricta vigilancia médica en combinación con psicoterapia y rehabilitación social*

Se observan varias deficiencias en el diseño de los estudios de eficacia, como el reducido tamaño muestral, la elección de la población de pacientes y la ausencia de resultados definidos claramente y estadísticamente significativos. Pese a que algunos análisis indicaban cierta tendencia a un resultado positivo, los estudios habían fracasado visiblemente. No se puede considerar que ninguno de estos estudios cumpla los requisitos científicos y reglamentarios de un estudio clínico que proporcionaría pruebas claras de eficacia en la población diana.

- Por tanto, la eficacia no se considera demostrada sobre la base de las importantes limitaciones metodológicas identificadas y la falta de eficacia clínica y relevancia de los resultados presentados, que no permiten concluir la indicación prevista. El análisis adicional y la posible relación dosis-respuesta tienen carácter exploratorio y no se consideran suficientes para superar las incertidumbres identificadas y los defectos metodológicos de los estudios. Estos datos se consideraron demasiado escasos, poco homogéneos o no lo suficientemente sólidos para respaldar la eficacia en la población diana. Ninguno de los análisis de subgrupos se había especificado de antemano, por lo que tienen debilidades inherentes debidas a su naturaleza *a posteriori*. Durante el procedimiento, el solicitante ha propuesto cambiar la indicación para eliminar el texto «sin complicaciones o con desórdenes de la percepción» si el CHMP no desea reflejar las características de la enfermedad que mide la variable de eficacia en los ensayos clínicos.

Y para restringir la indicación en el mantenimiento de la abstinencia a pacientes graves (por ejemplo, la población más grave, tal como se define más adelante), el CHMP debe considerar que en esta subpoblación es donde mejor se demuestra la eficacia y donde la relación riesgo/beneficio es positiva. El solicitante ha proporcionado aclaraciones adicionales en relación con los criterios de inclusión y la elección del criterio principal de valoración en el estudio Gate 1,

así como para calcular el riesgo relativo, la eficacia clínica y la elección del análisis basada en los datos del estudio Gate 2. Esta información adicional se consideró muy aclaradora aunque insuficiente para respaldar la eficacia teniendo en cuenta todas las indicaciones revisadas.

En el contexto de la autorización condicional de comercialización, el solicitante ha propuesto realizar estudios prospectivos como obligaciones específicas para confirmar la eficacia de Hopveus en la indicación solicitada. Aunque estos estudios podrían, en principio, confirmar o caracterizar más a fondo la eficacia del medicamento, no pueden sustituir a la demostración de eficacia, que es un requisito de la autorización condicional de comercialización. Asimismo, se expresaron dudas acerca de la practicabilidad de estas obligaciones específicas, especialmente teniendo en cuenta la historia de los estudios disponibles, incluidas las dificultades para realizar el estudio con esta población de pacientes. Por tanto, se cuestionó si el solicitante habría estado en posición de generar datos completos con posterioridad a la aprobación.

En resumen, en vista de la ausencia de pruebas sólidas, no es posible establecer los beneficios del tratamiento con Hopveus en la indicación solicitada teniendo en cuenta todas las indicaciones revisadas que ha propuesto el solicitante.

- Aspectos relacionados con la seguridad

En lo que respecta a la seguridad de Hopveus, existe un evidente riesgo de abuso/uso indebido/desvío/sobredosis/dependencia y cambio de adicción/toxicidad si se administra junto con alcohol/depresión respiratoria en la población diana de pacientes.

Considerando los riesgos asociados al medicamento, el programa de acceso controlado (PAC) debe garantizar que, para ambas indicaciones, la administración de Hopveus quede restringida exclusivamente a entornos de hospitalización, bajo la supervisión directa de un profesional sanitario. Por tanto, el PAC no debe incluir tratamientos en régimen ambulatorio que dependan de la estabilización de los pacientes, como proponía el solicitante para la indicación de mantenimiento de la abstinencia.

Además, en algunos Estados miembros los entornos ambulatorios, tal como se indicó en la reunión del grupo de expertos ad-hoc, no son factibles, por lo que esta opción no se considera aceptable.

Por consiguiente, el PAC parece factible en todos los Estados miembros únicamente para el tratamiento del síndrome de abstinencia agudo, donde se garantiza que Hopveus pueda administrarse en entornos de hospitalización bajo la supervisión directa de un profesional sanitario 3 veces al día durante un breve periodo de tiempo (es decir, hasta 10 días).

Por lo que respecta al mantenimiento a largo plazo de la abstinencia de alcohol (es decir, de 3 a 6 meses), en algunos Estados miembros surgieron problemas de practicabilidad a la hora de garantizar el entorno de hospitalización y la propuesta de PAC no se consideró viable en esta indicación propuesta.

Dado que no se ha establecido la eficacia del medicamento, no hubo más debate acerca de las actividades encaminadas a minimizar el riesgo, incluido el PAC.

- Autorización condicional de comercialización

Teniendo en cuenta todas las pruebas disponibles que el solicitante ha presentado por escrito y en la explicación oral ante el CHMP, se concluyó que los datos no establecen la eficacia de Hopveus en las indicaciones solicitadas considerando las propuestas revisadas que ha realizado el solicitante durante el proceso de revisión. A la luz de lo anterior, el CHMP consideró que la relación riesgo/beneficio de Hopveus no es favorable. Considerando que la eficacia no está demostrada y el hecho de que la intervención psicoterapéutica es el pilar principal de la rehabilitación, las necesidades médicas no atendidas no se considerarían cubiertas y el beneficio para la sanidad pública que supone la disponibilidad inmediata del medicamento en el mercado no compensaría los riesgos derivados de la necesidad de contar con más datos.

Motivos para la denegación

Considerando que:

- El Comité examinó la totalidad de los datos presentados por el solicitante por escrito y en las explicaciones orales, y los relativos a la calidad, la eficacia y la seguridad de Hopveus en las indicaciones propuestas para:
 - Tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica, sin complicaciones o con desórdenes de la percepción
 - Mantenimiento de la abstinencia alcohólica en pacientes dependientes del alcohol bajo estricta vigilancia médica en combinación con psicoterapia y rehabilitación social
- El Comité también examinó los motivos y las cartas presentados por el solicitante en el marco del proceso de revisión, así como las opiniones de un grupo de expertos ad-hoc. El Comité consideró que los datos presentados por el solicitante en apoyo de la eficacia de Hopveus en la indicación solicitada adolecen de significativas limitaciones metodológicas relacionadas con el diseño de los estudios (por ejemplo, un tamaño muestral insuficiente, la selección de la población de pacientes y los análisis *a posteriori*). Por tanto, estos datos se consideraron insuficientes para establecer la eficacia de Hopveus, en la población diana, teniendo en cuenta las propuestas revisadas del solicitante. Durante el proceso de revisión, el solicitante propuso cambiar la indicación, pero las revisiones propuestas no subsanaban las incertidumbres identificadas en los datos de los ensayos clínicos que respaldan las indicaciones solicitadas para su uso en el síndrome de abstinencia alcohólica y el mantenimiento de la abstinencia alcohólica señalados anteriormente.
- En cuanto a los riesgos identificados y potenciales asociados con Hopveus en la población diana, en particular el riesgo de desvío, abuso, cambio de adicción y toxicidad si se administra junto con alcohol, el Comité tomó nota de las actividades encaminadas a minimizar el riesgo propuestas, como el programa de acceso controlado que restringe la administración de Hopveus en un entorno de hospitalización bajo la supervisión de un profesional sanitario. Sin embargo, dado que no se ha establecido la eficacia del medicamento, no hubo más debate acerca de las actividades encaminadas a minimizar el riesgo.
- Al no haberse demostrado la eficacia, la relación riesgo/beneficio de este medicamento no se considera favorable en las indicaciones propuestas.
- Teniendo en cuenta la relación riesgo/beneficio negativa de Hopveus, las necesidades médicas no atendidas no se considerarían cubiertas y el beneficio para la salud pública que supone la disponibilidad inmediata del medicamento en el mercado no compensaría los riesgos inherentes al hecho de que es

preciso disponer de datos adicionales, por lo que no se puede conceder una autorización condicional de comercialización.

El CHMP considera que, conforme al artículo 12 del Reglamento (CE) n.º 726/2004, la eficacia de Hopveus no está adecuadamente o suficientemente demostrada en las indicaciones propuestas.

Por consiguiente, el CHMP ha recomendado la denegación de la concesión de la autorización condicional de comercialización para Hopveus.