

Nalmefeno

Nombre comercial	Selincro® 18 mg 14 comprimidos
Condición de dispensación	Receta médica. Cupón precinto diferenciado (CPD, homologación sanitaria de recetas). Aportación reducida.
Evaluación	EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

1. Introducción

En 2010 el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos emitió la directriz sobre “*dependencia alcohólica*” donde se indica que los objetivos de los programas para el tratamiento farmacológico de la dependencia al alcohol incluyen el logro de la abstinencia, la reducción en la frecuencia y gravedad de las recaídas, y la mejora de la salud y función psicosocial del paciente. Los medicamentos como coadyuvantes podrán formar parte de dichos programas dentro de una terapia integral con el fin de ayudar a mantener la abstinencia o a reducir el consumo de alcohol^{1,2}.

Han sido autorizados distintos medicamentos como “apoyo” a la psicoterapia para el tratamiento de la dependencia alcohólica. Un primer grupo lo forman las *terapias de aversión* donde la eficacia se basa en generar rechazo (disulfiramo y carbimida) y en un segundo

se encuentran aquellos cuya eficacia depende de su capacidad para *reducir el deseo de beber* en el paciente (acamprosato, naltrexona y nalmefeno).

Dentro del segundo grupo tanto acamprosato como naltrexona están indicados en pacientes abstemios para prevenir recaídas, como apoyo a la psicoterapia. Sin embargo nalmefeno [que presenta un mecanismo de acción semejante a naltrexona (actúan sobre receptores opioides y posiblemente con ello hacen que la ingesta de alcohol sea menos placentera) a diferencia de los anteriores se usará como apoyo a la psicoterapia en pacientes con dependencia del alcohol para reducir de manera sustancial el nivel de ingesta.

La reducción del consumo en la medida de lo posible debiera ser un objetivo intermedio en el camino hacia la abstinencia².

2. Indicación autorizada³

Nalmefeno está indicado para la *reducción del consumo de alcohol en pacientes adultos con dependencia de alcohol y que presentan un nivel de consumo de riesgo (NCR) alto, sin síntomas de abstinencia físicos y que no requieran una desintoxicación inmediata*. Nalmefeno solo se debe prescribir junto con apoyo psicosocial mantenido dirigido a incrementar la adherencia al tratamiento y a reducir el consumo de alcohol.

Antes de comenzar el tratamiento con nalmefeno se hará una evaluación del paciente en una visita inicial donde se debe evaluar el estado clínico, la dependencia del alcohol y el nivel de consumo de alcohol del paciente. Por lo tanto, se debe solicitar al paciente que registre su consumo de alcohol durante aproximadamente dos semanas. Nalmefeno solo se iniciará en los pacientes que mantienen un

NCR alto (> de 60gr/día en hombres y > 40g/día en mujeres) durante este periodo de dos semanas, junto con una intervención psicosocial dirigida a incrementar la adherencia al tratamiento y a reducir el consumo de alcohol. **Se debe evaluar la respuesta del paciente al tratamiento y la necesidad de mantener la farmacoterapia con regularidad.**

Nalmefeno se toma a demanda: cada día que el paciente perciba un riesgo anticipado de consumo de alcohol debe tomar un comprimido, preferiblemente 1-2 horas antes del momento de consumo. Si el paciente ha empezado a beber alcohol sin haber tomado nalmefeno debería tomar un comprimido lo antes posible. La dosis máxima de nalmefeno es un comprimido al día y se puede tomar con o sin alimentos.

3. Datos de eficacia en los ensayos clínicos

Se realizaron tres estudios en diferentes regiones de Europa para asegurarse que estaban representadas las diferentes culturas de beber.

El estudio 12013⁴, de un año de duración, fue diseñado principalmente para recopilar datos de seguridad a largo plazo, y los estudios 12014A⁵ (ESENSE 1) y 12023A⁶ (ESENSE 2) con igual diseño y de 6 meses de duración, fueron los estudios pivotaes donde se evaluó la eficacia del nalmefeno en la reducción del consumo de alcohol en pacientes con dependencia del alcohol (DSM-IV) y sirvieron para darle la indicación.

Las características de los ensayos clínicos (EC) ESENSE 1 y ESENSE 2 fueron: multicéntricos, doble ciego, aleatorizados (1:1), paralelos y controlados con placebo, donde los pacientes que presentaban un NCR moderado o alto en el momento de su entrada eran aleatorizados en una proporción 1:1 durante 6 meses para recibir nalmefeno o placebo.

Los pacientes fueron instruidos para tomar un comprimido del tratamiento (activo o control) cuando percibiesen riesgo de tomar alcohol y preferiblemente 1 ó 2 horas antes de iniciar la toma de alcohol. Todos los participantes, incluidos los asignados al placebo, recibieron una intervención motivacional y de mejora de la adhesión al tratamiento (BRENDA) durante el período de tratamiento.

BRENDA⁷ es un programa psicosocial diseñado específicamente para ser utilizado por muchos tipos de profesionales de la salud, incluidos los médicos de atención primaria, para mejorar el tratamiento y su cumplimiento. Es un método para el uso en combinación con la farmacoterapia. El enfoque BRENDA tiene 6 componentes: 1) una evaluación biopsicosocial; 2) un informe de los resultados de la evaluación dada al paciente; 3) la empatía; 4) hacer frente a las necesidades del paciente; 5) prestar asesoramiento directo; y 6) la evaluación de la reacción del paciente a la asistencia y el ajuste del plan de tratamiento según sea necesario.

Variable primaria de eficacia

La eficacia de nalmefeno se evaluó utilizando dos criterios de valoración principales (variable co-primaria de eficacia): El cambio desde la visita basal hasta el mes 6 en el número de días de consumo excesivo de alcohol (DCE) al mes y en el consumo de alcohol total diario (CAT).

Días de consumo excesivo de alcohol (DCE) se define como los días en el que el consumo de alcohol es ≥ 60 g para los hombres y ≥ 40 g para las mujeres.

Consumo medio diario de alcohol (CAT) se define como el consumo medio diario de alcohol en g/día durante un mes.

El análisis de eficacia se realizó entre los pacientes que recordaban la medicación tomada, que habían devuelto la medicación no utilizada y tenían al menos un registro de evolución sobre su consumo de alcohol desde la aleatorización. Los investigadores fueron especialistas y/o médicos con experiencia en dependencias. Las evaluaciones se realizaron a la semana 1, 2 y 4, y posteriormente cada mes.

Criterios de inclusión y exclusión

Los estudios se realizaron en un entorno ambulatorio y en pacientes sin antecedentes de desintoxicación.

Se incluyeron hombres y mujeres, mayores de 18 años o más con un diagnóstico de dependencia del alcohol según el DSM-IV-TR, y una concentración de alcohol en sangre $< 0.02\%$ en la visita de selección. Un paciente fue elegible para la participación en el estudio si en las 4 semanas anteriores a la visita de selección presentaba:

- ≥ 6 días de consumo elevado de alcohol (NCR alto).
- Un promedio de consumo de alcohol $> 40\text{g/día}$ en hombre o $> 20\text{g/día}$ en mujer.
- ≤ 14 días de abstinencia consecutivos.

Se excluyeron:

- Pacientes con otros trastornos psiquiátricos concomitantes o con morbilidad somática significativa, al igual que cualquier paciente que estuviera en riesgo de suicidio, o que utilizara sustancias de abuso (que no sea el alcohol: el cannabis, la nicotina o benzodiazepinas).
- Pacientes con síntomas de abstinencia que requieren medicación.
- Pacientes con antecedentes de delirium tremens o convulsiones por abstinencia de alcohol.
- Pacientes con un deterioro cognitivo que pudiese interferir en la comprensión del estudio y sus procedimientos.
- Un valor de aspartato aminotransferasa (ASAT) o alanina aminotransferasa (ALAT) > 3 veces al límite superior del rango de referencia, o un valor fuera del rango de referencia (basado en muestras tomadas en la visita de selección) que fuera clínicamente significativo a juicio del investigador.
- Signos anormales clínicamente significativos en el electrocardiograma (ECG).
- Tratamiento actual o reciente con antipsicóticos o antidepresivos.

Resultados

Estudio ESENSE 1⁴

Participaron 604 pacientes: 306 en el brazo con nalmefeno y 298 en el tratado con placebo.

Un 31% en el grupo placebo y un 53% en el grupo nalmefeno abandonaron el estudio. La razón más frecuente de abandono en el brazo placebo fue por revocación de consentimiento informado (9%) y en brazo con nalmefeno por los efectos adversos (20%).

Nalmefeno fue estadísticamente superior a placebo en la reducción tanto en el número de DCE ($p = 0,002$) como de CAT ($p < 0,001$) al final de estudio (tabla 1). El efecto de nalmefeno ya era evidente en el 1er mes y se mantiene a lo largo de los 6 meses de estudio.

Tabla 1. Resultados de eficacia a los 6 meses.

	Placebo		Nalmefeno		Diferencia	Valor p
	Inicio	Final	Inicio	Final		
DCE (días/mes)	20 días	10 días	19 días	7 días	2,3 días	0.002
CAT (media gr/día)	85 gr.	43 gr.	84 gr.	33 gr.	-11 g	<0.001

Estudio ESENSE 2⁵

Participaron 718 pacientes: 358 en el brazo con nalmefeno y 360 en el tratado con placebo.

Un 38% en el grupo placebo y un 41% en el grupo nalmefeno abandonaron el estudio. La razón más frecuente de abandono fue por

revocación del consentimiento (14% en brazo con nalmefeno y 11% en brazo control). Por efectos adversos el porcentaje de abandonos fue mayor con nalmefeno con un 4% versus 2% con placebo.

La reducción en el número medio de DCE fue superior con nalmefeno desde el primer mes ($p < 0,05$) hasta final de estudio, excepto en el 4º mes. En el caso de reducción de CAT también fue superior nalmefeno desde el 1º mes ($p < 0,05$) y durante el resto del ensayo excepto el mes 4º y al final del estudio donde la diferencia no fue estadísticamente significativa como se observa en tabla 2.

Tabla 2: Resultados de eficacia al mes 6.

	Placebo		Nalmefeno		Diferencia	Valor p
	Inicio	Final	Inicio	Final		
DCE (días/mes)	18	7	20	7	-1,7 días	0.012
CAT (media gr/día)	89	33	93	30	-5 gr/día	0.088

De la población total de ambos estudios, un 80% tenían un nivel de consumo de alcohol de riesgo alto o muy alto y un 20% de los pacientes lo tenían medio. Al realizar un análisis post-hoc por subgrupos de población y seleccionando a los pacientes con NCR alto se obtuvieron los resultados mostrados en la tabla 3ª.

Tabla 3: Análisis post-hoc del subgrupo de pacientes con NCR alto.

Diferencias en las variables co-primarias entre los brazos placebo y activo (nalmefeno) en los estudios pivotales.		
	DCE (días/mes)	CAT (media gr/día)
Estudio ESENSE 1	-3.7 (-5.9,-1.5; $p < 0.001$)	-18.3 g (-26.9, -9.7; $p < 0.001$)
Estudio ESENSE 2	-2.7 (-5.0,-0.3; $p 0.025$)	-10.3g (-20.2, -0.5; $p 0.040$)

Un problema que complica la evaluación de los resultados de eficacia es el alto porcentaje de pacientes que interrumpen el estudio en ambos EC (33,9% en el grupo placebo y el 42,9% en el grupo nalmefeno). La alta tasa de abandono hace de la imputación de los datos perdidos una cuestión importante. Si aquellos pacientes que abandonan los estudios fuesen considerados como no respondedores, tendríamos los resultados siguientes:

Tabla 4ª: Análisis de Respondedores con datos agrupados de pacientes con NCR alto o muy alto.

Respuesta a	Placebo	Nalmefeno	Odds ratio (IC del 95%)	Valor p
CAT R70 ^b	19,9%	25,4%	1,44 (0,97; 2,13)	0,067
0-4 DC ^c	16,8%	22,3%	1,54 (1,02; 2,35)	0,040

a: los pacientes que abandonaron se tratan como no respondedores. b: Reducción del CAT $\geq 70\%$ respecto al valor basal en el mes 6 (periodo de 28 días). c: De 0 a 4 DCE/mes en el mes 6 (periodo de 28 días).

4 Datos de seguridad

El análisis de seguridad se realizó entre los pacientes que participaron en los 3 estudios (ESENSE 1, ESENSE 2 y 12013 de Seguridad a un año) excluyendo a los que no recordaban la medicación tomada ni habían devuelto la medicación sobrante. Se evaluaron los efectos adversos especialmente psiquiátricos.

La incidencia de los efectos adversos (EA) fue alta con la administración de nalmefeno (74,7%) y el abandono del estudio debido a estos fue de un 10,5%. Los EA ocurrieron principalmente al inicio del tratamiento. En el curso posterior la tolerabilidad del tratamiento mejora¹.

Los EA más frecuentes y que afectaron a más de un 10% de los pacientes fueron inespecíficos, destacando: náuseas, vómitos, mareos, insomnio y dolor de cabeza. Siendo por este orden mareo, insomnio y náuseas los EA que causaron mayor número de abandonos³.

EA poco frecuentes aunque graves se circunscriben en el ámbito psiquiátrico: confusión, alucinaciones y disociación. Afectaron aproximadamente al 3% de los pacientes en el brazo tratado y fueron unas tres veces superior a los que hubo en el brazo placebo¹.

Nalmefeno no parece comprometer adicionalmente la función hepática sobre el incremento de enzimas hepáticas relacionadas con el alcohol.

No hay experiencia de uso más allá de 1 año (el tiempo de tratamiento con acamprosato y naltrexona para evitar recaídas no está definido, así la duración recomendada en el caso de acamprosato es de alrededor de 1 año, y en el caso de naltrexona como mínimo de 3 meses y prolongar si procede el tiempo necesario).

5 Coste del tratamiento

A continuación se muestra el coste del tratamiento de nalmefeno y de aquellos medicamentos con una actividad farmacológica semejante: reducción en el deseo de consumo alcohol. Se ha considerado que el paciente toma 1 comprimido de nalmefeno 1 día de cada 2 que es la media de consumo en los EC pivotaes.

Principio Activo	Presentación	PVP+ iva	Pauta	Coste/mes
ACAMPROSATO	333mg 84 Compr.	28,62 €	6 compr/día	61.32€
NALTREXONA	50mg 28 Compr.	23,54 €	1 compr/día	25.22€
NALMEFENO	18mg 14 Compr.	65,57 €	1 compr/día	70.25€

Precios a octubre de 2014, fuente BotPlus⁹.

6 Evaluación terapéutica

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

El nalmefeno forma parte de una nueva estrategia de actuación en pacientes con elevado consumo de alcohol, donde no se busca “inicialmente” la abstinencia absoluta, sino la reducción de su consumo.

Los datos de eficacia de nalmefeno frente a placebo en el conjunto total de pacientes aleatorizados en los EC pivotaes no son robustos (en el estudio ESENSE 2 una de las variables -CAT- no presenta diferencias estadísticamente significativa frente al placebo). Fue necesaria la búsqueda a posteriori (análisis post hoc) de subgrupos de pacientes donde la eficacia de nalmefeno fuese consistente. Esto se observó en el subgrupo de pacientes con NCR alto, donde la significación estadística se obtuvo en todas las variables primarias (tabla 3). Por ello la EMA solo autorizó nalmefeno para pacientes con NCR alto.

Además de obtenerse la indicación a partir de un subgrupo y en un análisis post hoc, en los EC hubo un elevado número de abandonos, con importante diferencias entre brazos en uno de los estudios (ESENSE 1) y esto podría afectar de manera relevante a los resultados finales de eficacia. Así, cuando en el análisis final se consideran los abandonos como “pacientes no respondedores”, los resultados de eficacia pierden nuevamente robustez ya que uno de los resultados de eficacia (CAT R70) no alcanza significación estadística (tabla 4).

La reducción de consumo de alcohol que podríamos otorgarle exclusivamente a nalmefeno es pequeña. Se desconoce si esta reducción es relevante para evitar complicaciones clínicas agudas o crónicas causadas por el consumo de alcohol.

La motivación y la psicoterapia son las verdaderas herramientas a día de hoy para conseguir la reducción de consumo de alcohol o la abstinencia absoluta, siendo la medicación un coadyuvante. Esto se confirma en los EC pivotaes al observar que se produce en el brazo placebo una reducción relevante de consumo.

Los resultados de eficacia obtenidos presentan incertidumbres, son modestos y con una relevancia clínica desconocida.

Aunque los EA son frecuentes y son motivo de abandono en un porcentaje relativamente alto de pacientes a tratamiento con nalmefeno, los de mayor gravedad – y que se producen en el ámbito de la mente – son menos frecuentes; aun así deberá tenerse especial cuidado a la hora de seleccionar los pacientes para ser tratados con nalmefeno, evitando aquellos con trastornos psiquiátricos relevantes.

Ha de ponerse especial atención en identificar a los posibles pacientes que puedan sufrir síntomas de abstinencia con el fin de excluirlos de la administración de nalmefeno y vigilar la posible aparición de síntomas de abstinencia en los pacientes ya tratados.

La seguridad parece aceptable siempre que se sea riguroso a la hora de seleccionar los pacientes susceptibles de ser tratados con nalmefeno y se realice un seguimiento regular.

Se concluye que nalmefeno es un coadyuvante a la psicoterapia para reducir el consumo de alcohol cuya eficacia es modesta y de relevancia clínica incierta, por ello para obtener la máxima eficiencia es necesario usar nalmefeno en un paciente adecuadamente seleccionado, con elevado consumo de alcohol y con grado leve-moderado de dependencia alcohólica. Debe prescribirse por facultativos especialistas dentro de programas específicos de dependencia alcohólica junto con apoyo psicosocial mantenido dirigido a incrementar adherencia y reducción en el consumo de alcohol. El seguimiento ha de ser riguroso y se hará una evaluación periódica de resultados, registrándolo adecuadamente en el curso clínico del paciente. Solo en aquellos pacientes que mantienen a lo largo del seguimiento reducciones importantes de consumo alcohólico deben de continuar con nalmefeno y ha de buscarse como fin último la abstinencia.

Debido a la debilidad de resultados en los EC, hemos de obtener resultados en la práctica clínica real para saber cuál es el verdadero valor de nalmefeno en el tratamiento de paciente con dependencia al alcohol; por ello, hasta no saber qué beneficios reales pueda aportar nalmefeno en estos pacientes, hemos de considerarlo como un medicamento con Experiencia Clínica Insuficiente.

Ver “Criterios de utilización de nalmefeno. CACFT octubre-2014”:

http://intranet/DOCUMENTOSAsistencia%20Sanitaria/201411/NALMEFENO.%20Criterios%20de%20utilizaci%c3%b3n_20141103_125459_3895.pdf

Clasificación

NOVEDAD TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL: El nuevo medicamento supone un tratamiento eficaz para una enfermedad que no podía ser tratada o controlada con algún medicamento existente.

IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA: La novedad supone una mejora evidente en la eficacia o seguridad del tratamiento o control de una enfermedad que ya disponía de tratamiento.

MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA: El medicamento constituye un avance modesto, pero real, sobre otros medicamentos disponibles.

POCA O NULA MEJORA TERAPÉUTICA: El nuevo medicamento no aporta ninguna ventaja significativa respecto a otras alternativas para la enfermedad para la cual está indicado.

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE: La bibliografía disponible sobre la novedad terapéutica es insuficiente, o poco concluyente, o muestra una experiencia insuficiente que no permite establecer conclusiones significativas.

Santaló-Ríos J, Reboredo-García S, Casal-Llorente C, Pardo-Ponte I, Santiago-Freijanes C, González-Criado Mateo C.

Centro de Información Farmacoterapéutica, Subdirección Xeral de Farmacia, Servizo Galego de Saúde.

Ed. Administrativo San Lázaro s/n. Santiago de Compostela 15703. A Coruña. España

Tfnos 881540289/881540288/881540286. Fax: 881541804. E-mail: infomega@sergas.es

La información contenida en este boletín es fruto de la revisión de la evidencia científica disponible hasta el momento; por lo tanto, es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos futuros que se produzcan

Los autores firmantes cumplen los requisitos de autoría así como declaran ausencia de conflictos de intereses en la elaboración del presente documento

Bibliografía

- 1 European Public Assessment Report (EPAR) for Selincro®. EMEA/H/C/002583/0000. [acceso 23/7/2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002583/WC500140326.pdf
- 2 European Medicines Agency, 2010. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. EMA/CHMP/EWP/20097/2008. 2010. [acceso 23/10/2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500074898.pdf
- 3 Ficha técnica Nalmefeno. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [acceso 23/7/2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002583/WC500140255.pdf
- 4 van den Brink W, Sørensen P, Torup L, Maan K, Gual A. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. J Psychopharmacol 2014; 1-12. DOI: 10.1177/0269881114527362
- 5 Maan K, Bladström A, Torup L, Gual A, van den Brink W. Extending the Treatment Options in Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Study of As-Needed Nalmefene. Biol Psychiatry 2013;73:706–713
- 6 Gual A, He Y, Torup L, Van Den Brink W, Maan K. A. Randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. Eur Neuropsychopharmacol 2013; 23: 1432–1442
- 7 Starosta AN, Leeman RF, Volpicelli JR. The BRENDA Model: Integrating Psychosocial Treatment and Pharmacotherapy for the Treatment of Alcohol Use Disorders. J Psychiatr Pract. 2006; 12(2): 80–89.
- 8 van den Brink W, Aubin HJ, Bladström A, Torup L, Maan K, Gual A. Efficacy of As-Needed Nalmefene in Alcohol-Dependent Patients with at Least a High Drinking Risk Level: Results from a Subgroup Analysis of Two Randomized Controlled 6-Month Studies. Alcohol and Alcoholism 2013; Vol 43(5): 570–578
- 9 BotPlus 2.0. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2013. [acceso 23/10/2014]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>