

Nalmefeno

Nome comercial	Selincro® 18 mg 14 comprimidos
Condición de dispensación	Receta médica. Cupón precinto diferenciado (CPD, homologación sanitaria de receitas). Achega reducida
Avaliación	EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

1. Introducción

No ano 2010, o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da Axencia Europea de Medicamentos emitiu a directriz sobre “dependencia alcohólica”, onde se indica que os obxectivos dos programas para os tratamentos da dependencia do alcohol inclúen o logro da abstinencia, a redución na frecuencia e gravidade das recaídas, e a mellora da saúde e da función psicosocial do paciente. Os medicamentos, como coadjuvantes, poderán formar parte dos devanditos programas dentro dunha terapia integral co fin de axudar a manter a abstinencia ou a reducir o consumo de alcohol^{1,2}.

Foron autorizados distintos medicamentos como “apoio” á psicoterapia para o tratamento da dependencia alcohólica. Un primeiro grupo fórmano as terapias de aversión, nas que a eficacia se basea en xerar rexeitamento (disulfiramo e carbimida), e nun segundo grupo encón-

transe aqueles cuxa eficacia depende da súa capacidade para reducir no paciente o desexo de beber (acamprosato, naltrexona e nalmefeno).

Dentro do segundo grupo, tanto o acamprosato como a naltrexona están indicados en pacientes abstemios para previr recaídas, como apoio á psicoterapia. Non obstante, o nalmefeno [que presenta un mecanismo de acción semellante á naltrexona (actúan sobre receptores opioides e posiblemente con iso fan que a inxestión de alcohol sexa menos pracenteira)], a diferenza dos anteriores, usarase como apoio á psicoterapia en pacientes con dependencia do alcohol para reducir de xeito substancial o nivel de inxestión.

A redución do consumo, na medida do posible, debera ser un obxectivo intermedio no camiño cara á abstinencia².

2. Indicación autorizada³

O nalmefeno está indicado para a redución do consumo de alcohol en pacientes adultos con dependencia do alcohol e *que presentan un nivel de consumo de risco (NCR) alto, sen síntomas de abstinencia físicos e que non requiran unha desintoxicación inmediata*. O nalmefeno só se debe prescribir xunto con apoio psicosocial mantido, dirixido a incrementar a adherencia ao tratamento e a reducir o consumo de alcohol.

Antes de comezar o tratamento con nalmefeno, farase unha avaliación do paciente nunha visita inicial onde se deben avaliar o estado clínico, a dependencia do alcohol e o nivel de consumo de alcohol do paciente. Polo tanto, débese solicitar ao paciente que rexistre o seu consumo de alcohol durante aproximadamente dúas semanas. O nalmefeno só se iniciará nos pacientes que manteñen

un NCR alto (> 60 g/día en homes e > 40 g/día en mulleres) durante este período de dúas semanas, xunto cunha intervención psicosocial dirixida a incrementar a adherencia ao tratamento e a reducir o consumo de alcohol. **Débese avaliar a resposta do paciente ao tratamento e a necesidade de manter a farmacoterapia con regularidade.**

O nalmefeno tómase a demanda: cada día que o paciente perciba un risco anticipado de consumo de alcohol, debe tomar un comprimido, preferiblemente 1-2 horas antes do momento de consumo. Se o paciente empezou a beber alcohol sen tomar nalmefeno, debería tomar un comprimido o antes posible. A dose máxima de nalmefeno é un comprimido ao día e pódese tomar con ou sen alimentos.

3. Datos de eficacia nos ensaios clínicos

Realizáronse tres estudos en diferentes rexións de Europa para asegurarse de que estaban representadas as diferentes culturas de beber.

O estudo 12013⁴, dun ano de duración, foi deseñado principalmente para recompilar datos de seguridade a longo prazo, e os estudos 12014A⁵ (ESENSE 1) e 12023A⁶ (ESENSE 2), con igual deseño e de 6 meses de duración, foron os estudos pivotaís onde se avaliou a eficacia do nalmefeno na redución do consumo de alcohol en pacientes con dependencia do alcohol (DSM-IV), e serviron para darlle a indicación.

As características dos ensaios clínicos (EC) ESENSE 1 e ESENSE 2 foron: multicéntricos, dobre cego, aleatorizados (1:1), paralelos e controlados con placebo, nos cales os pacientes que presentaban un NCR moderado ou alto no momento da súa entrada eran aleatorizados nunha proporción 1:1 durante 6 meses para recibir nalmefeno ou placebo.

Os pacientes foron instruídos para tomar un comprimido do tratamento (activo ou control) cando percibisen risco de tomar alcohol e preferiblemente 1 ou 2 horas antes de iniciar a toma de alcohol. Todos os participantes, incluídos os asignados ao placebo, recibiron unha intervención motivacional e de mellora da adhesión ao tratamento (BRENDA) durante o período de tratamento.

BRENDA⁷ é un programa psicosocial deseñado especificamente para ser utilizado por moitos tipos de profesionais da saúde, incluídos os médicos de atención primaria, para mellorar o tratamento e o seu cumprimento. É un método para o uso en combinación coa farmacoterapia. O enfoque BRENDA ten 6 compoñentes: 1) unha avaliación biopsicosocial; 2) un informe dos resultados da avaliación dada ao paciente; 3) a empatía; 4) facer fronte ás necesidades do paciente; 5) prestar asesoramento directo; e 6) avaliar a reacción do paciente á asistencia e ao axuste do plan de tratamento segundo sexa necesario.

Variable primaria de eficacia

A eficacia do nalmefeno avalíouse utilizando dous criterios de valoración principais (variable coprimaria de eficacia): O cambio dende a visita basal ata o mes 6 no número de días de consumo excesivo de alcohol (DCE) ao mes e no consumo de alcohol total diario (CAT).

Os **días de consumo excesivo de alcohol** (DCE) defínense como os días en que o consumo de alcohol é de 60 g para os homes e de 40 g para as mulleres.

O **consumo medio diario de alcohol** (CAT) defínese como o consumo medio diario de alcohol en g/día durante un mes.

A análise de eficacia realizouse entre os pacientes que recordaban a medicación tomada, que devolveran a medicación non utilizada e tiñan polo menos un rexistro de evolución sobre o seu consumo de alcohol dende a aleatorización. Os investigadores foron especialistas e/ou médicos con experiencia en dependencias. As avaliacións realizáronse nas semanas 1, 2 e 4, e posteriormente cada mes.

Criterios de inclusión e exclusión

Os estudos leváronse a cabo nun ámbito ambulatorio e en pacientes sen antecedentes de desintoxicación.

- Incluíronse homes e mulleres, maiores de 18 anos ou máis cun diagnóstico de dependencia do alcohol segundo o DSM-IV-TR, e unha concentración de alcohol en sangue < 0,02% na visita de selección. Un paciente foi elixible para a participación no estudo se nas 4 semanas anteriores á visita de selección presentaba:
 - ≥ 6 días de consumo elevado de alcohol (NCR alto).
 - Unha media de consumo de alcohol > 40 g/día en homes ou > 20 g/día en mulleres.
 - ≤ 14 días de abstinencia consecutivos.
- Excluíronse:
- Pacientes con outros trastornos psiquiátricos concomitantes ou con morbilidade somática significativa, igual que calquera paciente que estivese en risco de suicidio, ou que utilizase substancias de abuso (que non sexa o alcohol: o cannabis, a nicotina ou benzodicepinas).
 - Pacientes con síntomas de abstinencia que requiren medicación.
 - Pacientes con antecedentes de delirium tremens ou convulsións por abstinencia de alcohol.
 - Pacientes cunha deterioración cognitiva que puidese interferir na comprensión do estudo e os seus procedementos.
 - Un valor de aspartato aminotransferasa (ASAT) ou alanina aminotransferasa (ALAT) > 3 veces ao límite superior do rango de referencia, ou un valor fóra do rango de referencia (baseado en mostras tomadas na visita de selección) que fose clinicamente significativo a xuízo do investigador.
 - Signos anormais clinicamente significativos no electrocardiograma (ECG).
 - Tratamento actual ou recente con antipsicóticos ou antidepresivos.

Resultados

Estudo ESENSE 1⁴

Participaron 604 pacientes: 306 no brazo con nalmefeno e 298 no tratado con placebo.

Un 31% no grupo placebo e un 53% no grupo nalmefeno abandonaron o estudo. A razón máis frecuente de abandono no brazo placebo foi por revogación de consentimento informado (9%) e no brazo con nalmefeno, polos efectos adversos (20%).

O nalmefeno foi estatisticamente superior ao placebo na redución tanto no número de DCE ($p = 0,002$) como de CAT ($p < 0,001$) ao final de estudo (táboa 1). O efecto do nalmefeno xa era evidente no primeiro mes e mantense ao longo dos 6 meses de estudo.

Táboa 1. Resultados de eficacia aos 6 meses.

	Placebo		Nalmefeno		Diferenza	Valor p
	Inicio	Final	Inicio	Final		
DCE (días/mes)	20 días	10 días	19 días	7 días	2,3 días	0,002
CAT (media g/día)	85 g	43 g	84 g	33 g	-11 g	< 0,001

Estudo ESENSE 2⁵

Participaron 718 pacientes: 358 no brazo con nalmefeno e 360 no tratado con placebo.

Un 38% no grupo placebo e un 41% no grupo nalmefeno abandonaron o estudo. A razón máis frecuente de abandono foi por revogación do consentimento (un 14% no brazo con nalmefeno e un 11% no brazo control). Por efectos adversos, a porcentaxe de abandonos foi maior con nalmefeno, cun 4%, fronte a un 2% con placebo.

A redución no número medio de DCE foi superior con nalmefeno dende o primeiro mes ($p < 0,05$) ata o final do estudo, agás no cuarto mes. No caso da redución de CAT, tamén foi superior con nalmefeno dende o primeiro mes ($p < 0,05$) e durante o resto do ensaio, agás no mes 4º e ao final do estudo, onde a diferenza non foi estatisticamente significativa, como se observa na táboa 2.

Táboa 2: Resultados de eficacia ao mes 6.

	Placebo		Nalmefeno		Diferenza	Valor p
	Inicio	Final	Inicio	Final		
DCE (días/mes)	18	7	20	7	-1,7 días	0,012
CAT (media g/día)	89	33	93	30	-5 g/día	0,088

Da poboación total de ambos os dous estudos, un 80% tiñan un nivel de consumo de alcohol de risco alto ou moi alto e un 20% dos pacientes tiñano medio. Ao realizar unha análise post hoc por subgrupos de poboación e seleccionando os pacientes con NCR alto obtivéronse os resultados mostrados na táboa 3ª.

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

Diferenzas nas variables coprimarias entre os brazos placebo e nalmefeno nos estudos pivotais		
	DCE (días/mes)	CAT (media g/día)
Estudo ESENSE 1	-3.7 (-5.9, -1.5; $p < 0.001$)	-18.3 g (-26.9, -9.7; $p < 0.001$)
Estudo ESENSE 2	-2.7 (-5.0, -0.3; $p 0.025$)	-10.3 g (-20.2, -0.5; $p 0.040$)

Un problema que complica a avaliación dos resultados de eficacia é a alta porcentaxe de pacientes que interrompen o estudo en ambos os dous EC (33,9% no grupo placebo e 42,9% no grupo nalmefeno). A alta taxa de abandono fai da imputación dos datos perdidos unha cuestión importante. Se aqueles pacientes que abandonan os estudos fosen considerados como non respondedores, teríamos os resultados seguintes:

Táboa 4ª: Análise de respondedores con datos agrupados de pacientes con NCR alto ou moi alto.

Resposta ^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: Os pacientes que abandonaron trátanse como non respondedores. b: Redución do CAT $\geq 70\%$ respecto ao valor basal no mes 6 (período de 28 días). c: De 0 a 4 DCE/mes no mes 6 (período de 28 días).

4 Datos de seguridade

A análise de seguridade realizouse entre os pacientes que participaron nos 3 estudos (ESENSE 1, ESENSE 2 e 12013 de seguridade a un ano), excluindo os que non recordaban a medicación tomada nin devolveran a medicación sobrannte. Avaliáronse os efectos adversos, especialmente os psiquiátricos.

A incidencia dos efectos adversos (EA) foi alta coa administración de nalmefeno (74,7%) e o abandono do estudo debido a estes foi dun 10,5%. Os EA ocorreron principalmente ao inicio do tratamento. No curso posterior, a tolerabilidade do tratamento mellora¹.

Os EA máis frecuentes e que afectaron a máis dun 10% dos pacientes foron inespecíficos, destacando: náuseas, vómitos, mareos, insomnio e dor de cabeza, sendo, por esta orde, mareo, insomnio e náuseas os EA que causaron maior número de abandonos³.

EA pouco frecuentes aínda que graves circunscribíense no ámbito psiquiátrico: confusión, alucinacións e disociación. Afectaron aproximadamente ao 3% dos pacientes no brazo tratado e foron unhas tres veces superior aos que houbo no brazo placebo¹.

O nalmefeno non parece comprometer adicionalmente a función hepática sobre o incremento de encimas hepáticas relacionadas co alcohol.

Non hai experiencia de uso máis alá de 1 ano (o tempo de tratamento con acamprosato e con naltrexona para evitar recaídas non está definido, así a duración recomendada no caso do acamprosato é de arredor de 1 ano e, no caso da naltrexona, é como mínimo de 3 meses, e prolongarase, se procede, o tempo necesario).

5 Custo do tratamento

A continuación móstrase o custo do tratamento de nalmefeno e daqueles medicamentos cunha actividade farmacolóxica semellante: redución no desexo de consumo alcohol. Considerouse que o paciente toma 1 comprimido de nalmefeno 1 día de cada 2, que é a media de consumo nos EC pivotais.

Principio activo	Presentación	PVP + IVE	Pauta	Custo/mes
ACAMPROSATO	333 mg 84 compr.	28,62 €	6 compr./día	61,32€
NALTREXONA	50 mg 28 compr.	23,54 €	1 compr./día	25,22€
NALMEFENO	18 mg 14 compr.	65,57 €	1 compr./día	70,25€

Prezos de outubro de 2014, fonte BotPlus⁹.

6 Avaliación terapéutica

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

O nalmefeno forma parte dunha nova estratexia de actuación en pacientes con elevado consumo de alcohol, onde non se busca “inicialmente” a abstinencia absoluta, senón a redución do seu consumo.

Os datos de eficacia do nalmefeno fronte ao placebo no conxunto total de pacientes aleatorizados nos EC pivotais non son robustos (no estudo ESENSE 2 unha das variables –CAT– non presenta diferenzas estatisticamente significativas fronte ao placebo). Foi necesaria a busca a posteriori (análise post hoc) de subgrupos de pacientes nos cales a eficacia do nalmefeno fose consistente. Isto observouse no subgrupo de pacientes con NCR alto, onde a significación estatística se obtivo en todas as variables primarias (táboa 3). Por iso a EMA só autorizou nalmefeno para pacientes con NCR alto.

Ademais de obterse a indicación a partir dun subgrupo e nunha análise post hoc, nos EC houbo un elevado número de abandonos, con importante diferenzas entre brazos nun dos estudos (ESENSE 1), e isto podería afectar de xeito relevante aos resultados finais de eficacia. Así, cando na análise final se consideran os abandonos como “pacientes non respondedores”, os resultados de eficacia perden novamente robustez, xa que un dos resultados de eficacia (CAT R70) non alcanza significación estatística (táboa 4).

A redución do consumo de alcohol que poderíamos outorgarlle exclusivamente ao nalmefeno é pequena. Descoñecemos se esta redución é relevante para evitar complicacións clínicas agudas ou crónicas causadas polo consumo de alcohol.

A motivación e a psicoterapia son as verdadeiras ferramentas a día de hoxe para conseguir a redución do consumo de alcohol ou a abstinencia absoluta, sendo a medicación un coadjuvante. Isto confírmase nos EC pivotais, ao observar que se produce no brazo placebo unha redución relevante do consumo.

Os resultados de eficacia obtidos presentan incertezas, son modestos e cunha relevancia clínica descoñecida.

Malia que os EA son frecuentes e son motivo de abandono nunha porcentaxe relativamente alta de pacientes a tratamento con nalmefeno, os de maior gravidade –e que se producen no ámbito da mente– son menos frecuentes; aínda así, deberase ter especial coidado á hora de seleccionar os pacientes para seren tratados con nalmefeno, evitando aqueles con trastornos psiquiátricos relevantes.

Cómpre poñer especial atención en identificar os posibles pacientes que poidan sufrir síntomas de abstinencia co fin de excluílos da administración de nalmefeno e vixiar a posible aparición de síntomas de abstinencia nos pacientes xa tratados.

A seguridade parece aceptable sempre que se sexa rigoroso á hora de seleccionar os pacientes susceptibles de seren tratados con nalmefeno e se realice un seguimento regular.

Conclúese que o nalmefeno é un coadjuvante á psicoterapia para reducir o consumo de alcohol cuxa eficacia é modesta e de relevancia clínica incerta, polo que, para obter a máxima eficiencia, é necesario usar nalmefeno nun paciente axeitadamente seleccionado, cun elevado consumo de alcohol e cun grao leve-moderado de dependencia alcohólica. Debe ser prescrito por facultativos especialistas dentro de programas específicos de dependencia alcohólica, xunto con apoio psicosocial mantido, dirixido a incrementar a adherencia e a redución no consumo de alcohol. O seguimento debe ser rigoroso e farase unha avaliación periódica de resultados, rexistrándoo axeitadamente no curso clínico do paciente. Só naqueles pacientes que manteñen ao longo do seguimento reducións importantes de consumo alcohólico deben continuar con nalmefeno e cómpre buscar como fin último a abstinencia.

Debido á debilidade de resultados nos EC, debemos obter resultados na práctica clínica real para saber cal é o verdadeiro valor de nalmefeno no tratamento de pacientes con dependencia do alcohol; por iso, ata non saber que beneficios reais poida achegar o nalmefeno nestes pacientes, debemos consideralo como un medicamento con Experiencia Clínica Insuficiente.

Véxase “Criterios de utilización de nalmefeno. CACFT outubro-2014”:

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

Clasificación

NOVIDADE TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL: O novo medicamento supón un tratamento eficaz para unha enfermidade que non podía ser tratada ou controlada con algún medicamento existente.

IMPORTANTE MELLORA TERAPÉUTICA: A novidade supón unha mellora evidente na eficacia ou seguridade do tratamento ou control dunha enfermidade que xa dispoñía de tratamento.

MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA: O medicamento constitúe un avance modesto, pero real, sobre outros medicamentos dispoñibles.

POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA: O novo medicamento non achega ningunha vantaxe significativa respecto a outras alternativas para a enfermidade para a cal está indicado.

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE: A bibliografía dispoñible sobre a novidade terapéutica é insuficiente, ou pouco concluínte, ou mostra unha experiencia insuficiente que non permite establecer conclusións 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

A información contida neste boletín é froito da revisión da evidencia científica dispoñible ata o momento; polo tanto, é susceptible de modificacións en función dos avances científicos futuros que se produzan.

Os autores asinantes cumpren os requisitos de autoría e declaran ausencia de conflito de intereses na elaboración deste documento.

Bibliografía

- 1 European Public Assessment Report (EPAR) for Selincro®. EMEA/H/C/002583/0000. [acceso 23/7/2014]. Dispoñible 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]. Dispoñible 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]. Dispoñible 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]. Dispoñible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>