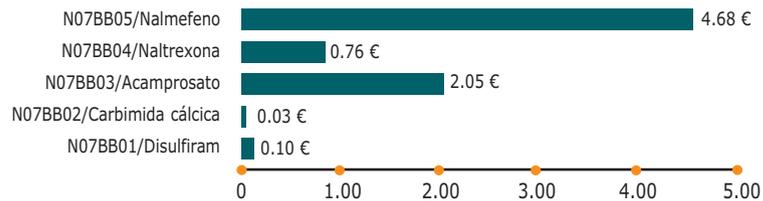


NALMEFENO

Medicamentos	Nalmefeno/Selincro®
Laboratorios	Lundbeck España S.A.
Presentación	18 mg 14 comprimidos recubiertos (lactosa) PVP 65.67€
Grupo terapéutico	N07BB Fármacos para deshabituación alcohólica
Condiciones de dispensación	Receta Médica/Visado por resolución/Aportación Reducida
Fecha de evaluación	mayo 2017

Estimación coste por DDD según datos de consumo 2016



Fuente: Sistema de Información de Facturación de recetas Concylija

Indicación y posología¹

El nalmefeno es un modulador del sistema opioide. Está autorizado¹ para la reducción del consumo de alcohol en pacientes adultos con dependencia y un nivel de consumo de alto riesgo (NCR= consumo de alcohol >60 g/día en hombres y >40 g/día en mujeres) sin síntomas de abstinencia físicos y que no requieran una desintoxicación inmediata. Se debe iniciar únicamente en los pacientes que mantienen un NCR alto dos semanas después de la evaluación inicial. Solo se debe prescribir con un programa de apoyo psicosocial mantenido, dirigido a incrementar la adherencia al tratamiento y a reducir el consumo de alcohol.

Posología¹¹: La dosis máxima es un comprimido al día. Debe tomarse el día que el paciente perciba riesgo de consumo de alcohol, preferiblemente 1-2 horas antes del momento de consumo. Si ya ha empezado a beber alcohol, debería tomar un comprimido lo antes posible. Se puede tomar con o sin alimentos. Su uso está contraindicado en:

- Pacientes con historia reciente de síndrome agudo de abstinencia al alcohol (incluyendo alucinaciones, convulsiones y delirium tremens).
- Pacientes tratados con opioides o con sospecha de uso reciente (analgésicos, metadona o buprenorfina) o con adicción actual o reciente a opiáceos o con síntomas agudos de abstinencia de opiáceos.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación de Child-Pugh) o con insuficiencia renal grave (eGFR<30 ml/min/1,73m²).

Resumen

- El nalmefeno está autorizado para la disminución de consumo de alcohol, solo en pacientes con un nivel de consumo de alto riesgo, que se mantiene elevado dos semanas después de la evaluación inicial y siempre asociado a un programa de apoyo psicosocial.
- No hay ensayos frente a comparadores activos, como la naltrexona.
- La eficacia se midió mediante variables subrogadas: la variación a los seis meses en el "número de días al mes de consumo excesivo de alcohol" (DCE) y el "consumo diario total alcohol" (CAT). No está establecida cuál es la magnitud en la reducción del consumo elevado de alcohol clínicamente relevante (10 g de alcohol = 1UBE = 1 caña).
- El beneficio adicional de nalmefeno sobre placebo en el subgrupo de pacientes con indicación autorizada, fue aproximadamente de 14,3 g por día (CAT) y 3,2 días al mes (DCE). La calidad de evidencia de este resultado es considerada poco robusta por haberse obtenido de un subgrupo de pacientes no contemplado en el diseño inicial. Los análisis de sensibilidad teniendo en cuenta los abandonos (más del 33%), no encontraron diferencias entre nalmefeno y placebo.
- La validez externa de los resultados de los ensayos con nalmefeno está condicionada por la exclusión de pacientes con patologías comunes en alcohólicos.
- Las reacciones adversas, náuseas, mareo, insomnio y cefalea, fueron cuatro veces más frecuentes con nalmefeno que con placebo.

No valorable:
información insuficiente

NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

Aporta en situaciones
concretas

Modesta mejora
terapéutica

Importante mejora
terapéutica

Esta calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Castilla y León, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Nalmefeno, junto con un programa de apoyo psicosocial, disminuye el número de días de consumo elevado de alcohol al mes (3,2 días) y la cantidad total de alcohol diaria (14,3 g) comparado con placebo y el programa de apoyo psicosocial, en el subgrupo de pacientes para los que está autorizado. Sin embargo, debido a las limitaciones de la evidencia, las reducciones relativamente modestas en el consumo de alcohol en comparación con el placebo, la falta de evidencia sobre los resultados relacionados con la salud y la dificultad en la generalización de los datos, se considera un fármaco que no supone un avance terapéutico.

EFICACIA²

No hay ensayos frente a comparadores activos, como acamprosato o disulfiram ni con naltrexona⁷ que está relacionada farmacológicamente con nalmefeno. La naltrexona está indicada para mantener la abstinencia en la dependencia al alcohol. Sin embargo, en la práctica clínica, algunos pacientes están siendo tratados con naltrexona de manera similar a las indicaciones de nalmefeno.

Ensayos pivotaes:

Se evaluó la eficacia en dos ensayos, ESENSE-1⁴ (n=579) y ESENSE-2⁵ (n=655), aleatorizados (ECA), doble ciego, controlados con placebo, de 6 meses de duración. En la visita inicial de selección, se valoró el estado clínico y el consumo de alcohol. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de delirium tremens, alucinaciones, convulsiones, comorbilidad psiquiátrica significativa o alteraciones importantes de la función hepática y síntomas físicos de abstinencia. A las dos semanas se reevaluó el NCR y se aleatorizó a los pacientes para iniciar el tratamiento con nalmefeno o con placebo junto con una intervención psicossocial (BRENDA) en ambos grupos. La eficacia se midió mediante la variación, a los seis meses, en el "número de días al mes de consumo excesivo de alcohol" (DCE) y el "consumo diario total de alcohol" (CAT).

A las 24 semanas, en el grupo nalmefeno se redujo el número de DCE, con una diferencia neta sobre placebo de -2,3 días por mes (IC95%: -3,8 a -0,8 p=0,002 ESENSE-1) y -1,7 días por mes (IC95%: -3,1 a -0,4 p=0,012, ESENSE-2). La diferencia neta sobre placebo en el consumo (CAT) fue de -11,0 g/día (IC95%: -16,8 a -5,1 p<0,001, ESENSE-1) y sin alcanzar significación estadística en ESENSE-2. (-4,9 g/día (IC95%: -10,6 a 0,7 p=0,088).

Subgrupos post-hoc

En el periodo comprendido entre la selección y la aleatorización, antes de cualquier intervención farmacológica, el 18% y el 33% de los pacientes de ESENSE 1 y 2 redujeron considerablemente su consumo de alcohol, de manera que tenían poco margen para seguir mejorando (efecto suelo). Se excluyeron estos pacientes y se refinó la muestra inicial con los que mantuvieron un NCR alto o muy alto en la fase de aleatorización. Se creó así un subgrupo⁶ n=667, no previsto en el diseño (post-hoc). En este subgrupo, la diferencia fue de -3,2 días/mes a favor del nalmefeno (IC95%: -4,8 a -1,6, p<0,0001). En el CAT la diferencia fue de -14,3 g/día a favor del nalmefeno (IC95%: -20,8 a -7,8, p <0,0001).

Como es habitual, en los ensayos realizados en la deshabituación alcohólica hubo muchos abandonos (33,9% placebo y 42,9% en el grupo de nalmefeno). Por esta razón, se realizaron varios análisis de sensibilidad con resultados discordantes en cuanto a la significación estadística. Según los datos de otro estudio, el método de imputación múltiple (MI) fue el que mejor se comportaba a la hora de asig-

nar valores a los casos perdidos⁸. Usando este método en los subgrupos post-hoc de alto consumo de los dos ensayos pivotaes no se alcanzaron diferencias² significativas en el número de días (DEC) y la diferencia de CAT -9,1 g/día (IC95%: -17,5 a -0,7) solo tuvo significación estadística en el subgrupo de ESENSE-1.

Estudio de soporte duración de tratamiento

SENSE^{2,9} fue un ensayo de 12 meses en 675 adultos. Los abandonos fueron del 35%. No hubo diferencias entre placebo y nalmefeno en DEC en el mes 6 pero sí las hubo a los 12 meses, -3,6 días/mes (IC95% -6,5 a -0,7, p=0.016). En CAT las diferencias a los 6 meses -15,3 g/día (IC95% -29,1 a -1,5, p=0.031) y al año -17,3 g/día (IC95% -30,9 a -3,8, p=0.013).

Se realizó un metanálisis (5 ECA) n=2367.

En ninguno de estos ensayos la población de estudio se adaptaba a las características de los pacientes con la indicación autorizada. Se encontraron diferencias a los 6 meses en DCE -1,65, (IC95% -2,41; -0,89) y a un año -1,60 (IC95% -2,85 a -0,35) y la diferencia en el CAT¹¹ a los 6 meses 14,3g (IC95% -20,8 a -7,8). El riesgo de abandono del tratamiento fue mayor en el grupo de nalmefeno a los 6 meses (RR= 3,65, IC95% 2,02; 6,63) y al año (RR= 7,01 IC95% 1,72; 28,63). Por esta razón se realizó un estudio de sensibilidad, en el que a los casos perdidos se les asignó el valor basal (BOCF) y en este análisis no se encontraron diferencias entre nalmefeno y placebo en el consumo de alcohol.

Los beneficios a largo plazo asociados con el tratamiento con nalmefeno no están claros, ya que la eficacia se midió con variables subrogadas. El nalmefeno redujo el consumo diario de alcohol hasta 11 g/día y el número de días de consumo elevado en 2,3 por mes. Cuando el análisis se restringió a los pacientes con nivel de consumo de alto riesgo, que se mantiene elevado dos semanas después de la evaluación inicial, el beneficio adicional de nalmefeno sobre placebo fue un poco mayor, aproximadamente 14,3 g por día y 3,2 días al mes. Este grupo, no previsto en el diseño, identifica la población para la que se ha autorizado el uso de nalmefeno. Sin embargo, es posible que la asignación al azar inicial se perdiera. En estos casos, la calidad de la evidencia se considera baja. En varios de los análisis de sensibilidad realizados para tener en cuenta el elevado número de pérdidas (más del 33%), la diferencia frente a placebo y nalmefeno no alcanzó significación estadística. No está establecida cuál es la magnitud en la reducción del consumo intensivo de alcohol clínicamente relevante (10 g de alcohol =1UBE =1 caña).

La respuesta a placebo fue muy alta, 50% en DEC y CAT, atribuible al apoyo psicossocial en ambos grupos. La validez externa de los resultados de los ensayos con nalmefeno está condicionada por la exclusión de pacientes con patologías o alteraciones comunes y me-

dicación habitual en los adictos al alcohol (sedante e hipnótico). Se trataba además de un grupo de población muy motivado, como demuestra que el consumo de alcohol se redujera en el 26% de los pacientes antes de iniciar el tratamiento.

SEGURIDAD²

Las reacciones adversas, náuseas, mareo, insomnio y cefalea, fueron cuatro veces más frecuentes en el grupo tratado con nalmefeno que con placebo. La mayoría leves o moderadas. El mareo y las náuseas aparecieron al inicio del tratamiento y se resolvieron con el tratamiento continuo. Las alteraciones del sueño aparecieron en el 29% de los tratados con nalmefeno. Las reacciones psiquiátricas (2,9% con nalmefeno) como confusión, pensamientos anormales y alucinaciones fueron tres veces más frecuentes que con placebo. Algunas podrían tratarse de psicosis alcohólica, síndrome de abstinencia alcohólica o enfermedad psiquiátrica comórbida. Los abandonos por reacciones adversas fueron más frecuentes en el grupo nalmefeno (11%) que en placebo (3,8%).

LUGAR EN TERAPÉUTICA³

Los tratamientos farmacológicos actuales para la dependencia del alcohol están dirigidos a un objetivo de abstinencia. El acamprosato, naltrexona y disulfiram se utilizan para mantener la abstinencia en personas que ya han dejado de consumir alcohol y tienen una eficacia moderada. Nalmefeno tiene como indicación la reducción del consumo en pacientes adultos con dependencia del alcohol. Su uso solo está autorizado cuando hay un nivel de consumo de alto riesgo (NCR= consumo de alcohol >60 g/día en hombres y >40 g/día en mujeres) sin síntomas de abstinencia físicos y que no requieran una desintoxicación inmediata. Se debe iniciar únicamente en los pacientes que mantienen un NCR alto dos semanas después de la evaluación inicial. Siempre asociado a un programa de apoyo psicossocial mantenido, dirigido a incrementar la adherencia al tratamiento y a reducir el consumo de alcohol. Requiere visado para su dispensación y en ocasiones, se exige un consentimiento informado del paciente por los riesgos si se usa con opiáceos.

COSTE DE TRATAMIENTO

Se ha comparado con otros fármacos utilizados en deshabituación alcohólica, aunque no compartan indicación. El coste se ha estimado a partir de los datos de consumo de los tres últimos años en Sacyl. (Fuente: Sistema de Información de Facturación de recetas Concyliya).



Comité de Medicamentos
de Castilla y León

Las referencias bibliográficas están disponibles en el [Portal del Medicamento-Sacylme-Nalmefeno](#)