



Facultad de Farmacia
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

USO DEL NALMEFENO EN LA DEPENDENCIA DEL ALCOHOL

**ASPECTOS FARMACOLÓGICOS Y PERFIL DE
SEGURIDAD**

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE SU EFICACIA

Óscar Díaz López

5º Grado en Farmacia

Curso 2022/2023

Tutores:

Francisco Javier Martín Hernández

Onán Pérez Hernández

Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría. Área de Medicina Interna

ÍNDICE

ABSTRACT/RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2-3
OBJETIVOS.....	3
MATERIALES Y MÉTODOS.....	4-5
RESULTADOS.....	6-16
ARTICULO 1 (MASON 1994).....	6-7
ARTÍCULO 2 (MASON, 1999).....	8
ARTÍCULO 3 (ANTON, 2004).....	9
ARTÍCULO 4 (KARHUVAARA, 2007).....	10
ARTÍCULO 5 (ESENSE, 2013).....	11
ARTÍCULO 6 (ESENSE 2, 2013).....	12
ARTÍCULO 7 (SENSE, 2014).....	13
ARTÍCULO 8 (MIYATA, 2019).....	14
RESUMEN EVALUACIÓN.....	15-16
DISCUSIÓN.....	17-18
CONCLUSIONES.....	19

ABSTRACT

A systematic review has been carried out, using the CASPe critical reading tool, of eight randomized double-blind clinical trials related to the evaluation of the efficacy and safety of nalmefene for reducing alcohol consumption in patients with alcohol dependence. None of the clinical trials analyzed successfully passed all of the critical reading questions, with only three of them failing in a single question. The failure of this question is common to all articles and refers to the inclusion criteria of the trials, which are very restrictive in all cases, leaving out patients with comorbidities common in the target population for this drug, such as psychiatric or hepatic comorbidities. It is evident that nalmefene is effective and safe in reducing alcohol consumption in patients with a high-risk consumption level. However, the need for phase 4 studies that include the evaluation of these same parameters in patients with specific comorbidities is highlighted, as well as the need for new studies on the cost-effectiveness of this treatment and therapies focused on reducing alcohol consumption as a therapeutic goal.

RESUMEN

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática, mediante la herramienta de lectura crítica CASPe, de ocho ensayos clínicos doble ciego aleatorizados relativos a la evaluación de la eficacia y la seguridad del nalmefeno para la reducción del consumo en pacientes con dependencia al alcohol. Ninguno de los ensayos clínicos analizados supera con éxito la totalidad de las preguntas de lectura crítica, siendo tres de ellos los únicos que fallan en una sola pregunta. El fallo en dicha pregunta es común a la totalidad de los artículos y hace referencia a los criterios de inclusión de los ensayos, al ser muy restrictivos en todos los casos y dejar fuera de los ensayos a pacientes con comorbilidades habituales en la población diana para este fármaco, como pueden ser comorbilidades psiquiátricas o hepáticas. Se evidencia que el nalmefeno es efectivo y seguro en la reducción de consumo de alcohol en pacientes con un nivel de consumo de riesgo alto. Sin embargo, se pone en evidencia la necesidad de estudios de fase 4 que evalúen estos mismos parámetros en pacientes con diversas comorbilidades, al mismo tiempo que se requieren nuevos estudios sobre el coste-efectividad de este tratamiento y de las terapias enfocadas a la disminución del consumo de alcohol como objetivo terapéutico.

INTRODUCCIÓN

En 2016, el uso dañino del alcohol fue la causa de unas 3 millones de muertes en todo el mundo y 139 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAC), siendo la región europea la que mayor proporción de mortalidad y AVAC presentaba por esta causa¹. Se ha demostrado que el consumo de alcohol en exceso es una causa directa de más de 30 enfermedades, como la dependencia alcohólica, gastritis alcohólica o cirrosis hepática y una importante causa indirecta respecto a más de 60 enfermedades, incluyendo distintos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares y trastornos neuropsiquiátricos². El impacto que tiene el abuso del alcohol tanto a nivel del individuo como de la sociedad es de una dimensión sanitaria y económica enorme³.

La dependencia del alcohol tiene la tasa más baja de tratamiento entre todos los trastornos mentales principales². El pilar de tratamiento para esta patología es de tipo psico-social y los tratamientos farmacológicos existentes para esta enfermedad están infrutilizados, a pesar de las evidencias sobre su eficacia⁴. En este sentido, la abstinencia del alcohol ha sido el objetivo principal en el tratamiento de la dependencia del alcohol⁵, siendo, hasta cierto momento, la ayuda para el mantenimiento de la abstinencia la indicación de todos los medicamentos aprobados para la dependencia del alcohol. Estos medicamentos eran la naltrexona, el acamprosato y el disulfiram⁴. Sin embargo, una gran proporción de los pacientes en tratamientos orientados a la abstinencia experimentan recaídas y este tipo de tratamientos quizás no sean deseables o alcanzables para muchos pacientes. Considerando esto, darles a los pacientes la opción de elegir como objetivo de tratamiento entre la abstinencia y la reducción de alcohol puede mejorar la adherencia y los resultados del tratamiento⁶.

A pesar de que el hecho de que la reducción del consumo de alcohol sea considerada un objetivo terapéutico haya generado debate dentro de la comunidad científica⁷, el nalmefeno fue aprobado por la EMA en 2013 con el nombre comercial de Selincro®, convirtiéndose en el primer y único medicamento para la dependencia del alcohol con indicación para la reducción de consumo y no para la abstinencia^{8,9}.

FARMACODINAMIA				
MECANISMO	DIANA (RECEPTORES)			EFEECTO
LIGANDO MODULADOR OPIOIDE	MU	DELTA	KAPPA	MODULACIÓN FUNCIONES CORTICOMESOLÍMBICAS
	ANT.	ANT.	AG. P.	

Figura 1. Esquema de las propiedades farmacocinéticas del nalmefeno. ANT.: Antagonismo. AG. P.: Agonismo parcial. Datos obtenidos de: FICHA TECNICA Selincro 18mg comprimidos recubiertos con película. (s. f.). https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112815002/FT_112815002.html

* En situaciones de dependencia al alcohol o síndrome de abstinencia, hay una sobreexpresión de dinorfina A (ligando endógeno de receptores K), así como una amplificación de la señalización que conduce a los efectos negativos del alcohol, promoviendo estados disfóricos que llevan a consumos de alcohol excesivos. Se especula que el antagonismo funcional que presenta el nalmefeno en esas condiciones de sobreexpresión de dinorfina A podría ser la clave del efecto en la reducción de consumo. (5)

Cuadro 1. Hipótesis de la influencia del perfil agonista parcial kappa en la reducción de consumo de alcohol.

FARMACOCINÉTICA					
F	VD (L)	BHE	METABOLISMO	EXCRECIÓN	T1/2 (H)
41%	3200	SÍ	GLUCURONACIÓN (PP)	URINARIA	12,5

Figura 2. Esquema de las propiedades farmacocinéticas del nalmefeno. F: Biodisponibilidad oral. VD: Volumen de distribución. BHE: Barrera hematoencefálica. T1/2: Tiempo de semivida. PP: Principalmente. Datos obtenidos de: FICHA TECNICA Selincro 18mg comprimidos recubiertos con película. (s. f.). https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112815002/FT_112815002.html

OBJETIVOS

Se han realizado varios estudios en los últimos años que evalúan la utilidad del nalmefeno en los pacientes con dependencia al alcohol para disminuir el consumo, expresado tanto "días de consumo excesivo" (heavy drinking days, HDD), como en "consumo total diario de alcohol" (total alcohol consumption, TAC), así en ensayos clínicos como estudios observacionales. Nuestro objetivo es realizar una revisión sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados doble ciego para evaluar de forma crítica su diseño y resultados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de una revisión sistemática de ensayos clínicos doble ciego, a través de la herramienta de lectura crítica CASPe, evaluando tanto las variables de eficacia como las de seguridad. Se han analizado 8 artículos. Para la selección de los estudios se procedió a realizar una búsqueda en Pubmed que incluyera los conceptos “alcohol” y “Nalmefene”, con el filtro de “clinical trial”, lo que nos permitió seleccionar 8 ensayos clínicos en fase 3 aleatorizados doble ciego cuyo objetivo primario fuera una medida de efectividad del tratamiento para reducir el consumo en pacientes con dependencia al alcohol (ver figura 3).

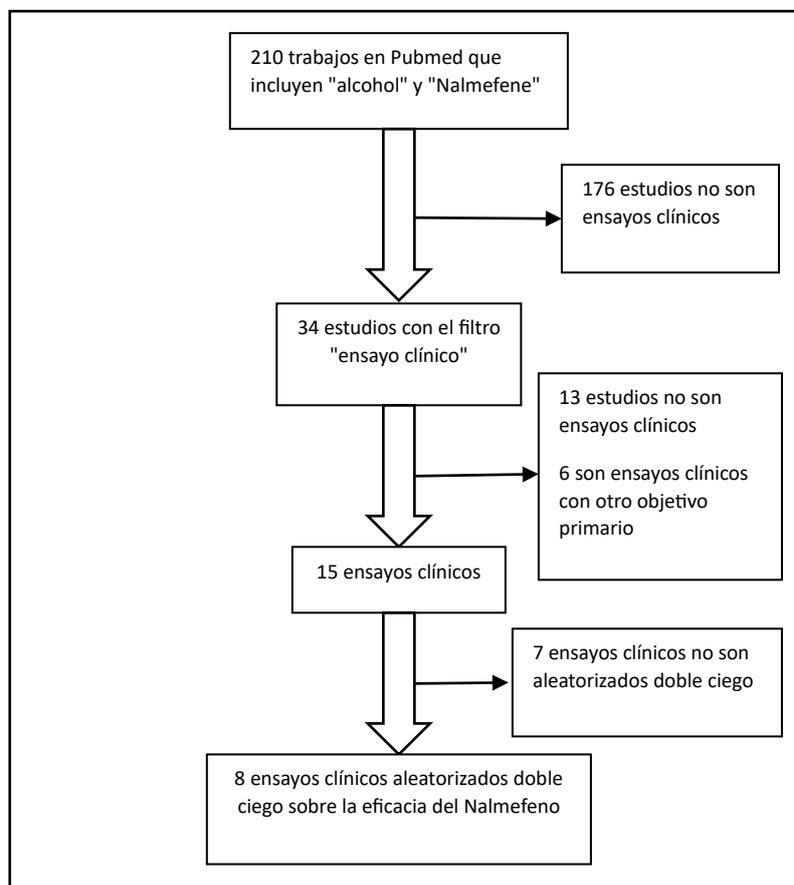


Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de selección de los ensayos clínicos evaluados.

En total, se han seleccionado 8 artículos relativos a ensayos dobles ciegos aleatorizados. Las preguntas de evaluación de lectura crítica CASPe son las siguientes¹⁰:

A/¿Son válidos los resultados del ensayo?

Preguntas "de eliminación"

<p>1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?</p> <p><i>Una pregunta debe definirse en términos de:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados. 	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
<p>2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?</p> <p><i>- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?</i></p>	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
<p>3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?</p> <p><i>- ¿El seguimiento fue completo?</i> <i>- ¿Se interrumpió precozmente el estudio?</i> <i>- ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?</i></p>	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO

Preguntas de detalle

<p>4 ¿Se mantuvo el cegamiento a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio. 	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
<p>5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</p> <p><i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i></p>	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
<p>6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</p>	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO

B/ ¿Cuáles son los resultados?

<p>7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</p> <p><i>¿Qué desenlaces se midieron?</i> <i>¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?</i></p>	
<p>8 ¿Cuál es la precisión de este efecto?</p> <p><i>¿Cuáles son sus intervalos de confianza?</i></p>	

C/¿Pueden ayudarnos estos resultados?

<p>9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?</p> <p><i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</i></p>	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
<p>10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?</p> <p><i>En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?</i></p>	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
<p>11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?</p> <p><i>Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?</i></p>	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO

RESULTADOS

Artículo 1 (MASON, 1994)¹¹

Promotor: *Baker Norton Pharmaceuticals (Miami, FL, USA).*

Se trata de un estudio a pequeña escala llevado a cabo en 1994, sin especificar la localización, que se consideró como fase piloto de otro posterior a mayor escala. En éste, participaron 21 pacientes aleatoriamente asignados a tres grupos de tratamiento: 10 mg (2 dosis de 5 mg al día), 40 mg (2 dosis de 20 mg al día) o placebo (2 tomas al día). La duración del tratamiento fue de 2 semanas en fase simple ciego, seguida de 12 semanas de doble ciego, considerándose como resultados basales los tomados en la primera fase.

En cuanto a la eficacia, en el estudio se afirma que los resultados avalan al nalmefeno como un fármaco eficaz, ya que se asoció con una menor tasa de recaída a la bebida intensa, a un incremento en el número de días de abstinencia (dosis de 40 mg) y a un menor número de bebidas consumidas en los días de ingesta de alcohol (ambas dosis: 20 y 40 mg).

También se afirma que es un fármaco seguro y bien tolerado a ambas dosis, solucionando unas reacciones adversas que se dieron inicialmente, relacionadas con mareos, con la administración de las dosis junto a comidas.

PREGUNTAS	2	No se hace ninguna referencia a si se mantuvo, o no, oculta la secuencia de aleatorización. Tampoco se aportan detalles de cómo fue el proceso de asignación a tratamiento de la primera fase simple ciego.
	3	La muestra es muy pequeña: 21 personas divididas en 3 grupos de 7. Siendo cierto que se trató de un estudio piloto, solo terminaron 3 personas en cada grupo de nalmefeno y 2 en el grupo de placebo, marchándose 4 personas a una media de 5 días tras arrancar la fase doble ciego. Esto supone una tasa de abandono del 62%, bastante alta. Además, se tuvo en cuenta para los resultados en cuanto a ``craving'' y ``retention in treatment'' a 2 personas que se fueron sin que siquiera transcurriera 1 semana de tratamiento.

PREGUNTAS	4	No se especifica de ninguna manera que se mantuviera el cegamiento a clínicos, pacientes ni personal de estudio en la fase de doble ciego.
	6	Los pacientes no fueron tratados del mismo modo respecto a las terapias psicosociales concomitantes, ya que, a pesar de que todos los pacientes fueron referidos a participar en alcoholícos anónimos, solo 2 de ellos lo hicieron, ambos del grupo del placebo. Teniendo en cuenta que esos 2 constituyen el 100% de pacientes que terminaron el ensayo del grupo placebo y que se ha demostrado que las terapias psicosociales juegan un papel fundamental en la adherencia y el cumplimiento terapéutico (6), esto supone un importante sesgo en los resultados. También hubo un paciente del grupo de 10 mg que participó en una terapia grupal sin especificar.
	7	Si bien los resultados expuestos son los anunciados en el protocolo, faltarían los outcomes recomendados por la EMA en los tratamientos orientados a la reducción del consumo de alcohol, como son los HDDs y el TAC ¹² .
	8	No se adjuntan los valores de los intervalos de confianza de los resultados obtenidos.
	9	Se ha descartado para este estudio a pacientes con comorbilidades psiquiátricas y afecciones hepáticas (transaminasas elevadas), teniendo la población diana para este tratamiento una alta prevalencia de este tipo de comorbilidades ^{13,14} . También se ha descartado a pacientes con comorbilidades médicas significativas. Los detalles de los criterios de exclusión son muy pobres y no se adjunta ningún material suplementario con la pormenorización de este aspecto.
	10	Además de que la muestra de estudio es pequeña (21 personas) y la tasa de abandono alta (62%), la duración del ensayo es corta (3 meses). La conjunción de estos tres factores dificulta poder sacar conclusiones sobre la seguridad a corto, medio y largo plazo del fármaco.

Figura 4. Preguntas evaluadas negativamente del artículo 1 (MASON, 1994).

Artículo 2 (MASON, 1999)¹⁵

Promotor: *Ivax Corporation* (Miami, FL, USA) y *the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (Bethesda, Md, USA).

Este fue la continuación a mayor escala del estudio piloto previamente citado. Se trata de un ensayo doble ciego aleatorizado publicado en 1999 que tuvo lugar de forma unicéntrica en el Alcohol Disorder Research Clinic, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Miami. 105 individuos fueron aleatoriamente asignados a un grupo de placebo, otro grupo de nalmefeno 20 mg/día (2 dosis de 10 mg) y otro grupo de 80 mg/día (2 dosis de 40 mg) durante 12 semanas, también con una fase inicial de simple ciego.

En cuanto a la eficacia, se comenta que el nalmefeno es efectivo a la hora de prevenir recaídas a consumos excesivo de alcohol y de reducir el número de episodios consumo excesivo. Se expresan los resultados combinados de ambos grupos de nalmefeno al no encontrarse diferencias significativas en características basales, resultados, tasa de abandono, etc.

En lo referente a la seguridad, se afirma que no hay evidencias de efectos adversos hepatotóxicos ni de otro ámbito que sean graves y que el tratamiento es aceptable.

PREGUNTAS	7	Hay algunos outcomes expuestos en los resultados que no aparecen en el protocolo, como es el caso de ``pacientes que recaen'', ``número de recaídas'' o ``duración de las recaídas''. Además, si bien todos estos outcomes se basaron en los outcomes primarios del proyecto MATCH, no son los recomendados por la EMA en tratamientos orientados a la reducción del consumo de alcohol, que serían los HDDs y el TAC ¹² .
	9	Se ha descartado para este estudio a pacientes con comorbilidades psiquiátricas notables, incluyendo trastornos de la personalidad y ansiedad, así como a pacientes con afecciones hepáticas (cirróticos o pacientes con marcadores de la función hepática dos veces por encima del límite superior de los valores normales), teniendo la población diana para este tratamiento una alta prevalencia de este tipo de comorbilidades ^{13,14} .
	10	La duración del ensayo es insuficiente para esbozar un perfil de seguridad adecuado a medio o largo plazo (3 meses).

Figura 5. Preguntas evaluadas negativamente del artículo 2 (MASON, 1999).

Artículo 3 (ANTON, 2004)¹⁶

Promotor: *BioTie Therapies Corporation* (Finlandia).

Este fue un estudio multicéntrico publicado en 2004 que tuvo lugar en 13 emplazamientos dentro de Estados Unidos. Un total de 270 pacientes fueron asignados a 4 grupos de tratamiento: placebo, 5 mg, 20 mg y 40 mg de nalmefeno, habiendo titulación de la dosis en los grupos de 20 mg y 40 mg, con una duración total de 12 semanas.

De los datos obtenidos en este estudio se concluyó, respecto a la eficacia, que, a pesar de que los participantes del estudio experimentaran una reducción de los HDDs, del craving y de biomarcadores de consumo de alcohol, no hubo diferencia significativa entre las medidas del grupo placebo y los grupos de medicación.

En cuanto a la seguridad, se afirma que el nalmefeno es un fármaco razonablemente bien tolerado en pacientes que iniciaban fase de desintoxicación, ya que uno de los criterios de inclusión fue que llevaran más de 3 días sin beber.

PREGUNTAS	7	Pese a que los resultados expuestos son los anunciados en el protocolo, faltarían un outcome recomendado por la EMA en los tratamientos orientados a la reducción del consumo de alcohol, como es el TAC ¹² .
	8	No se exponen los intervalos de confianza de los resultados.
	9	A pesar de que se han incluido algunas comorbilidades psiquiátricas como ansiedad o depresión, se ha descartado para este estudio a pacientes con otras comorbilidades psiquiátricas y de otro tipo que tienen alta prevalencia en la población diana ^{13,14} . Además, no se especifica nada al respecto de afecciones hepáticas, ni se adjunta ningún material suplementario con el desglose pormenorizado de criterios de inclusión y exclusión.
	10	La duración del tratamiento fue insuficiente de cara a esbozar un perfil de seguridad adecuado a medio o largo plazo. (3 meses).

Figura 6. Preguntas evaluadas negativamente del artículo 3 (ANTON, 2004).

Artículo 4 (KARHUVAARA, 2007)¹⁷

Promotor: *BioTie Therapies Corporation* (Finlandia).

Se trata de un estudio multicéntrico publicado en 2004, que se llevó a cabo en 15 localizaciones a lo largo de Finlandia y en el cual se dividió a 403 pacientes en dos grupos, uno de placebo y otro de nalmefeno 20 mg, durante 28 semanas, junto con un período de retirada extensivo de 24 semanas, también aleatorizado doble ciego. A diferencia de otros estudios, en éste la terapia psicosocial concomitante fue prácticamente nula.

Respecto a la eficacia, se concluye que el nalmefeno es eficaz en la reducción del consumo excesivo de alcohol, con una disminución en los HDDs y en los marcadores hepáticos, así como con mejoras en la Impresión Clínica Global (CGI), incluso con un apoyo psico-social mínimo.

En lo referente a la seguridad, se concluye que es seguro y tolerable, minimizándose los eventuales problemas de tolerancia con titulaciones en la dosificación.

PREGUNTAS	7	A pesar de que los resultados expuestos son los anunciados en el protocolo, faltaría un outcome recomendado por la EMA en los tratamientos orientados a la reducción del consumo de alcohol, como es el TAC ¹² .
	8	No se adjuntan los IC para varios de los outcomes expuestos.
	9	Se ha descartado para este estudio a pacientes con comorbilidades psiquiátricas así como afecciones hepáticas graves, teniendo la población diana para este tratamiento una notable prevalencia de este tipo de comorbilidades ^{13,14} . Además, fue llevado a cabo únicamente en Finlandia, país báltico donde el patrón habitual de consumo ``Binge drinking`` o consumo de alcohol en forma de atracones es mucho más habitual que en países del sur, como España ¹⁸ .

Figura 7. Preguntas evaluadas negativamente del artículo 4 (KARHUVAARA, 2007).

Artículo 5 (ESENSE, 2013)⁷

Promotor: *Lundbeck* (Dinamarca).

Este fue un estudio de fase 3 multicéntrico con pacientes de 39 localizaciones en Austria, Finlandia, Alemania y Suecia publicado en 2013 en el cual se dividió a 604 participantes en un grupo placebo a demanda y otro de nalmefeno 18 mg, también a demanda. El tratamiento tuvo lugar durante 24 semanas y se mantuvo un periodo de observación de la discontinuación de 4 semanas más que también fue doble ciego.

Respecto a la eficacia, en el estudio se afirma que el hay una diferencia estadísticamente significativa del nalmefeno respecto al placebo en cuanto a los HDDs y el TAC, además de mejoras en la Impresión Clínica Global (CGI) y en los niveles de enzimas hepáticas.

En cuanto a la seguridad, se afirma que el uso a demanda de nalmefeno fue seguro y bien tolerado.

PREGUNTAS	3	La tasa de abandono en el grupo de tratamiento de nalmefeno es demasiado alta incluso para este tipo de ensayos, siendo de un 53%, cuando suele estar en torno a un 30-40% y difiere de forma considerable respecto a la del grupo placebo, que fue del 31%. Pese a esto, no hubo diferencias significativas en la presencia de efectos adversos graves en ambos grupos.
	9	Se ha descartado para este estudio, entre otros muchos perfiles, a pacientes con comorbilidades psiquiátricas o elevación de las transaminasas 3 veces por encima del valor límite, teniendo la población diana para este tratamiento una alta prevalencia de este tipo de comorbilidades ^{13,14} .

Figura 8. Preguntas evaluadas negativamente del artículo 5 (ESENSE, 2013).

Artículo 6 (ESENSE 2, 2013)⁶

Promotor: *Lundbeck* (Dinamarca).

Se trata de un estudio de fase 3 multicéntrico que se publicó en 2013 e incluyó pacientes de Bélgica, República Checa, Francia, Italia, Polonia, Portugal y España. Se dividió a 718 participantes en 2 grupos de tratamiento, uno de placebo y otro con nalmefeno a una dosis de 18 mg diaria, durante 24 semanas, además de 4 semanas de periodo de discontinuación, también doble ciego.

En cuanto a la eficacia, en este estudio se afirma que hubo un efecto significativamente superior del nalmefeno respecto al placebo en cuanto a los HDDs, y un efecto también superior, pero no estadísticamente significativo, en el TAC. Además, se refieren mejoras en la Impresión Clínica Global (CGI) clínica global y en los niveles de enzimas hepáticas.

Respecto a la seguridad, se afirma que el uso a demanda del nalmefeno es seguro y bien tolerado, no surgiendo problemas significativos respecto a su seguridad durante el ensayo.

PREGUNTAS	9	Al ser los criterios de inclusión y exclusión idénticos al ESENSE, se ha descartado para este estudio, entre otros muchos perfiles, a pacientes con comorbilidades psiquiátricas o elevación de las transaminasas 3 veces por encima del valor límite teniendo la población diana para este tratamiento una alta prevalencia de este tipo de comorbilidades ^{13,14} .
------------------	----------	--

Figura 9. Preguntas evaluadas negativamente del artículo 6 (ESENSE 2, 2013).

Artículo 7 (SENSE, 2014)¹⁹

Promotor: *Lundbeck* (Dinamarca).

Se trata de un estudio multicéntrico que incluyó a pacientes de 60 lugares diferentes en República Checa, Estonia, Hungría, Letonia, Lituania, Polonia, Rusia, Eslovaquia, Ucrania y el Reino Unido. Hubo un proceso de 1-2 semanas de screening, seguido de un periodo de tratamiento doble ciego de 52 semanas que fue culminado con una fase de 4 semanas de seguimiento tras la finalización del estudio o la retirada de este. Se dividió a los 675 participantes en 2 grupos de tratamiento, uno de placebo y otro de nalmefeno 18 mg, ambos a demanda, en un ratio de 1:3 con el fin de tener al menos 100 pacientes tratados al menos durante un año de cara a evaluar la seguridad a largo plazo.

En lo referente a la eficacia, se afirma que el nalmefeno es eficaz en la reducción de HDDs y TAC, siendo su efecto en ambos outcomes significativamente superior al decimotercer mes y matizando que se obtienen resultados aún mejores en pacientes que no redujeron su cantidad de consumo de alcohol de forma previa al estudio. Además, se reportan mejoras en la Impresión Clínica Global (CGI) y niveles de enzimas hepáticas.

Respecto a la seguridad, se afirma que el uso a demanda del nalmefeno es bien tolerado y que los datos expuestos proveen evidencia para el uso seguro a largo plazo.

PREGUNTAS	9	Aunque en este estudio se abrió ligeramente el abanico de cara a la inclusión de comorbilidades psiquiátricas, se dejan fuera del estudio comorbilidades de alta prevalencia en la población diana, como la depresión mayor o el trastorno bipolar, además de que la prevalencia sigue siendo baja respecto a la de la práctica clínica ^{13,14} . Vuelven a ser excluidos, al igual que en ESENSE y ESENSE 2, pacientes con niveles de transaminasas 3 veces por encima del valor máximo. En cuanto al resto de criterios de inclusión, sigue siendo muy restrictivo, teniendo en este sentido poca validez externa.
------------------	----------	---

Figura 10. Preguntas evaluadas negativamente del artículo 7 (SENSE, 2014).

Artículo 8 (MIYATA, 2019)²⁰

Promotor: *Otsuka Pharmaceutical* (Japón) y *Lundbeck* (Dinamarca).

Este fue un estudio multicéntrico de fase 3 llevado a cabo en 80 emplazamientos de Japón y consistente en 2 semanas de screening, 24 semanas de tratamiento y 4 semanas de seguimiento post-tratamiento. Los 677 pacientes fueron asignados 3 grupos de tratamiento: nalmefeno 10 mg, nalmefeno 20 mg y placebo.

En este estudio se concluyó que el nalmefeno de 10 y 20 mg redujo de forma efectiva el consumo de alcohol, con sendas disminuciones estadísticamente significativas de HDDs y TAC, y fue bien tolerado en pacientes alcohólico-dependientes con un nivel alto o muy alto de riesgo de bebida. Se reflejan también mejoras en la Impresión Clínica Global (CGI) y en los niveles de enzimas hepáticas.

PREGUNTAS	9	Al igual que en ESENSE, ESENSE 2 y SENSE, se han descartado para este estudio a pacientes con comorbilidades psiquiátricas y niveles elevados de transaminasas hepáticas, teniendo la población diana para este tratamiento una alta prevalencia de este tipo de comorbilidades ^{13,14} . Se trata de otro estudio con muy poca validez externa debido a sus restrictivos criterios de inclusión. Además, el estudio en cuestión fue llevado a cabo exclusivamente con individuos de Japón, donde es habitual presentar un polimorfismo de la aldehído deshidrogenasa que hace que se metabolice de forma más lenta el etanol, acumulándose el acetaldehído en sangre y siendo los consumos potencialmente menores ²¹ .
------------------	----------	---

Figura 11. Preguntas evaluadas negativamente del artículo 4 (MIYATA, 2019).

RESUMEN

Tabla 2. Cuadro resumen de los artículos evaluados.

PREGUNTA (→)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	AÑO	TÍTULO
1											1994	MASON
2											1999	MASON
3											2004	ANTON
4											2007	KARHUVAARA
5											2013	ESENSE
6											2013	ESENSE 2
7											2014	SENSE
8											2019	MIYATA
ARTÍCULO (↑)												

Tabla 3. Resultados de los outcomes expuestos en los artículos evaluados con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) y las dosis correspondientes. *: Ratio de probabilidad de caer en consumo excesivo. ¹: HDDs (días/mes). ²: TAC (g/día). A: datos combinados de 20 y 80 mg. B: 18 mg. C: 10 mg. D: 20 mg.

PREGUNTA 8 – I.C. 95% [;]	
2	(A) 2.4 [1.05; 5.59]*
5	(B) -2.3 [-3.8; -0.8] ¹ ; -11.0 [-16.8; -5.1] ²
6	(B) -1.7 [-3.1; 0.4] ¹ ; -5.0 [-10.6; 0.7] ²
7	(B) -1.6 [-2.91; -0.3] ¹ ; -6.5 [-12.5; -0.4] ²
8	(C) -4.18 [-6.05; -2.32] ¹ ; -12.94 [-18.72; -7.15] ²
	(D) -4.34 [-6.05; -2.62] ¹ ; -12.47 [-17.81; -7.13] ²

En este cuadro vemos, por una parte, que la pregunta que incumplen todos los artículos es la número 9, que hace referencia a si los resultados obtenidos pueden aplicarse en nuestra población local o si, de hecho, pudieran ser extrapolables a una población externa a la muestra de estudio, sobre todo a la población diana del fármaco.

Y es que en todos los artículos se exponen las comorbilidades psiquiátricas así como las afecciones hepáticas como criterio de exclusión, teniendo ambas una significativa prevalencia en la población diana de este fármaco^{13,14}. Suponen una ligera excepción a esto los artículos 3 y 7 ya que, en el 3, se abre el abanico a diversas patologías psiquiátricas como depresión o trastorno de ansiedad generalizada, que tienen notoria prevalencia en la población diana¹⁴, si bien este artículo tiene otras importantes carencias como los

resultados expuestos o la corta duración de tratamiento. En el caso del 7, se excluye patologías psiquiátricas como depresión mayor, trastorno de la personalidad anti-social o trastorno bipolar, entre otras, y la prevalencia de patologías psiquiátricas en el ensayo es considerablemente menor a la existente en la población diana¹⁹.

Otra pregunta con fallos recurrentes sería la 7, que hace referencia a los resultados, incumpléndose, principalmente, por no analizar los outcomes de HDDs y TAC, que son recomendados por la EMA en tratamientos orientados a la reducción del consumo de alcohol¹².

De los ensayos valorados, tres de ellos (ESENSE, ESENSE 2 y SENSE) fueron en los que se basó la EMA para la aprobación del nalmefeno²². Como podemos observar en la figura 2, se trata de los ensayos de mayor calidad, junto con el desarrollado en Japón. A pesar de esto, los cuatro tienen en común que presentan unos criterios de exclusión muy restrictivos, quizás de cara a minimizar la variabilidad de sus resultados, pero teniendo, de este modo, poca validez externa al dejar fuera del ensayo a pacientes con comorbilidades de significativa prevalencia en la población habitual en la práctica clínica^{13,14}.

DISCUSIÓN

Tanto la EMA, en su Guía para el Desarrollo de Productos Medicinales para el Tratamiento de la Dependencia del Alcohol (2010)¹², como la FDA, en su Proyecto de Guía para la Industria: ``Alcoholism: Developing Drugs for Treatment`` (2015)²³, reconocen la reducción del consumo de alcohol como un resultado clínico beneficioso, aceptando la EMA como marcadores de esta idea la reducción en los HDDs y en el TAC⁵. Sin embargo, un metaanálisis sugiere que, pese a estos reconocimientos, no existen evidencias de alto grado para el control farmacológico de la bebida en el tratamiento de pacientes con dependencia del alcohol y que tampoco hay evidencias de que la estrategia de uso de medicamentos para el control de la bebida tenga impactos positivos sobre la salud²⁴. Posteriormente, otro metaanálisis concluyó que las estrategias de reducción de consumo pueden ser exitosas a la hora de reducir el daño debido al uso de alcohol en pacientes alcohólicos⁵. En el caso concreto del nalmefeno, existe bibliografía que sostiene que produce una reducción en la bebida y que dicha reducción tiene un impacto en el riesgo de mortalidad²⁵, así como bibliografía que defiende que la evidencia de la eficacia del nalmefeno en la reducción del consumo de alcohol en pacientes alcohólicos es modesta y de significado incierto para pacientes individuales²⁶. A raíz de estas discrepancias, la EMA trató el asunto en el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) y concluyó que, con la bibliografía publicada hasta el momento, no era necesario reevaluar el balance riesgo/beneficio de Selincro^{5,27}. Por otro lado, un reciente artículo encontró diferencias significativas entre los estudios de fase 3 y un estudio de fase 4, destacando la mayor tasa de comorbilidades de tipo adictivo y psiquiátrico en la práctica clínica respecto a los pacientes enrolados en los estudios de fase 3²², lo cual no deja de ser esperable, ya que, como hemos visto en los estudios analizados, en casi todos se expone las comorbilidades psiquiátricas como criterio de exclusión cuando, realmente, las comorbilidades psiquiátricas son habituales en pacientes con dependencia de alcohol^{13,14}. Sin embargo, falta investigación en el tratamiento de condiciones de comorbilidades y tampoco hay protocolos clínicos estandarizados de tratamiento para estos casos²⁸, quedando patente que sigue siendo necesaria información de seguridad en pacientes con enfermedades relacionadas o correlativas al consumo de alcohol⁹. Aun así, dos recientes estudios post-autorización, que incluyeron una alta proporción de pacientes con comorbilidades psiquiátricas y altos niveles de medicación concomitante relativa al SNC, mostraron unos resultados similares en términos tanto de seguridad como de

eficacia a los estudios pivotaes²⁹. Por último, faltaría abordar la pregunta omitida de las 11 preguntas de lectura crítica CASPe, que sería la que pregunta sobre la opinión en cuanto a si los beneficios superan los riesgos y los costes. Se habla muy poco de ese aspecto en los artículos revisados, pero en la bibliografía referente a este tema podemos encontrar diversos modelos de simulación, como uno en el que se proyecta que, en 5 años, el uso del nalmefeno junto con terapia psicosocial podría evitar aproximadamente 7.000 enfermedades o lesiones atribuibles al uso de alcohol y 309 muertes por cada 100.000 pacientes en comparación con solamente terapia psicosocial, aumentando estas cifras a 20.000 enfermedades o lesiones atribuibles al uso de alcohol y casi 900 muertes por 100.000 pacientes cuando se hace la comparación con ningún tratamiento³⁰. Otro estudio de Reino Unido asoció el tratamiento con nalmefeno y terapia psicosocial, también a 5 años, con una ganancia de 0,086 años ajustados por calidad de vida (AVACs) y disminuciones en gastos de hasta 6200 libras por paciente comparado con la terapia psicosocial sola³¹. A pesar de esto, el nalmefeno ha presentado problemas en la mayoría de países de la UE relativos al copago por parte de los sistemas de salud y consecuentemente tasas más bajas de prescripción, con lo cual haría falta más información respecto al coste-efectividad del nalmefeno, especialmente en lo concerniente a costes directos e indirectos⁹, dado que algunas de las evaluaciones económicas publicadas no han tenido en cuenta el amplio impacto de la dependencia del alcohol en la sociedad, por ejemplo, en pérdida de productividad y en delincuencia³¹.

CONCLUSIONES

- La autorización del nalmefeno supone un cambio en el paradigma de las terapias en la dependencia del alcohol, siendo el primer y único fármaco aprobado con indicación para la reducción del consumo de alcohol.
- El nalmefeno es un fármaco eficaz para la reducción de consumo de alcohol sobre todo en pacientes con un nivel de riesgo de consumo alto o muy alto.
- Respecto a su seguridad, se puede considerar un fármaco seguro y bien tolerado. Sin embargo, en los ensayos clínicos de fase 3, previos a la aprobación del fármaco, no se incluyó a pacientes con comorbilidades de significativa prevalencia en la población alcohólico-dependiente, como enfermedades psiquiátricas o afecciones hepáticas, siendo necesarios nuevos estudios de fase 4 que avalen la seguridad del fármaco en este tipo de pacientes.
- Se requieren nuevos estudios basados en la práctica clínica que avalen la efectividad de las estrategias de reducción de consumo de alcohol en términos de salud públicas ya que, hasta ahora, solo hay modelos teóricos.
- Es necesaria mas información respecto al coste-efectividad de este tratamiento, dado que en la mayoría de los países de la UE se han presentado problemas relativos al copago por parte de los sistemas sanitarios.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Organization, W. H. (2014). *Global Status Report on Alcohol and Health, 2014*. World Health Organization.
- 2- Castera, P., Stewart, E., Großkopf, J., Brotons, C., Brix Schou, M., Zhang, D., Steiniger Brach, B., Meulien, D., & on behalf of the PICASO Study Investigators (2018). Nalmefene, Given as Needed, in the Routine Treatment of Patients with Alcohol Dependence: An Interventional, Open-Label Study in Primary Care. *European addiction research, 24*(6), 293–303. <https://doi.org/10.1159/000494692>
- 3- Barrio, P., Roncero, C., Ortega, L., Guardia, J., Yuguero, L., & Gual, A. (2019). The More You Take It, the Better It Works: Six-Month Results of a Nalmefene Phase-IV Trial. *Journal of clinical medicine, 8*(4), 471. <https://doi.org/10.3390/jcm8040471>
- 4- Sinclair, J. M., Chambers, S. E., Shiles, C. J., & Baldwin, D. S. (2016). Safety and Tolerability of Pharmacological Treatment of Alcohol Dependence: Comprehensive Review of Evidence. *Drug safety, 39*(7), 627–645. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0416-y>
- 5- Mann, K., Torup, L., Sørensen, P., Gual, A., Swift, R., Walker, B., & van den Brink, W. (2016). Nalmefene for the management of alcohol dependence: review on its pharmacology, mechanism of action and meta-analysis on its clinical efficacy. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology, 26*(12), 1941–1949. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.10.008>
- 6- Gual, A., He, Y., Torup, L., van den Brink, W., Mann, K., & ESENSE 2 Study Group (2013). A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology, 23*(11), 1432–1442. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.02.006>
- 7- Mann, K., Bladström, A., Torup, L., Gual, A., & van den Brink, W. (2013). Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biological psychiatry, 73*(8), 706–713. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.020>

- 8- FICHA TÉCNICA Selincro 18mg comprimidos recubiertos con película.
(s. f.). CIMA Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
Recuperado de:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112815002/FT_112815002.html. (Último acceso: 05/06/2023)
- 9- López-Pelayo, H., Zuluaga, P., Caballeria, E., Van den Brink, W., Mann, K., & Gual, A. (2020). Safety of nalmefene for the treatment of alcohol use disorder: an update. *Expert opinion on drug safety*, 19(1), 9–17.
<https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1707802>
- 10- Cano Arana A, González Gil T, Cabello López JB, et al.. Plantilla para ayudarte a entender un estudio cualitativo: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe: Cuaderno III, 2010:3–8.
- 11- Mason, B. J., Ritvo, E. C., Morgan, R. O., Salvato, F. R., Goldberg, G., Welch, B., & Mantero-Atienza, E. (1994). A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 18(5), 1162–1167.
<https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1994.tb00098.x>
- 12- European Medicines Agency. 2010. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence.
EMA/CHMP/EWP/20097/2008. February 18, 2010. Recuperado de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500074898.pdf (Último acceso: 05/06/2023)
- 13- Fein G. (2015). Psychiatric Comorbidity in Alcohol Dependence. *Neuropsychology review*, 25(4), 456–475.
<https://doi.org/10.1007/s11065-015-9304-y>
- 14- Rehm, J., Allamani, A., Aubin, H. J., Della Vedova, R., Elekes, Z., Frick, U., Jakubczyk, A., Kostogianni, N., Landsmane, I., Manthey, J., Miquel, L., Paille, F., Pieper, L., Probst, C., Scafuri, F., Shield, K. D., Snikere, S., Struzzo, P., Trapencieris, M., Voller, F., ... Wojnar, M. (2015). People with alcohol use disorders in specialized care in eight different European countries. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 50(3), 310–318.
<https://doi.org/10.1093/alcalc/agt009>
- 15- Mason, B. J., Salvato, F. R., Williams, L. D., Ritvo, E. C., & Cutler, R. B. (1999). A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol

- dependence. *Archives of general psychiatry*, 56(8), 719–724.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.8.719>
- 16- Anton, R. F., Pettinati, H., Zweben, A., Kranzler, H. R., Johnson, B., Bohn, M. J., McCaul, M. E., Anthenelli, R., Salloum, I., Galloway, G., Garbutt, J., Swift, R., Gastfriend, D., Kallio, A., & Karhuvaara, S. (2004). A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. *Journal of clinical psychopharmacology*, 24(4), 421–428.
<https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000130555.63254.73>
- 17- Karhuvaara, S., Simojoki, K., Virta, A., Rosberg, M., Löyttyniemi, E., Nurminen, T., Kallio, A., & Mäkelä, R. (2007). Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 31(7), 1179–1187. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00401.x>
- 18- Landberg J. (2012). Self-reported alcohol consumption and the risk of alcohol-related problems: a comparative risk-curve analysis of the 3 Baltic countries, Sweden, and Italy. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 36(1), 113–118. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01597.x>
- 19- Van den Brink, W., Sørensen, P., Torup, L., Mann, K., Gual, A., & SENSE Study Group (2014). Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 28(8), 733–744.
<https://doi.org/10.1177/0269881114527362>
- 20- Miyata, H., Takahashi, M., Murai, Y., Tsuneyoshi, K., Hayashi, T., Meulien, D., Sørensen, P., & Higuchi, S. (2019). Nalmefene in alcohol-dependent patients with a high drinking risk: Randomized controlled trial. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 73(11), 697–706. <https://doi.org/10.1111/pcn.12914>
- 21- Higuchi, S., Matsushita, S., Murayama, M., Takagi, S., & Hayashida, M. (1995). Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and the risk for alcoholism. *The American journal of psychiatry*, 152(8), 1219–1221.
<https://doi.org/10.1176/ajp.152.8.1219>
- 22- Barrio Giménez, P., Ortega, L., Guardia, J., Roncero, C., Yuguero, L., & Gual, A. (2019). A comparison between phase-III trials and a phase-IV study of nalmefene in alcohol use disorder patients. Is there a difference?. *Una*

- comparación entre los estudios de fase 3 y un estudio de fase 4 de nalmefeno en el trastorno por uso de alcohol. ¿Existen diferencias?. *Adicciones*, 31(4), 284–288. <https://doi.org/10.20882/adicciones.1046>
- 23- U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. *Alcoholism: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry*. 2015. Recuperado de: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Alcoholism---Developing-Drugs-for-Treatment.pdf>. (Último acceso 05/06/2023)
- 24- Palpacuer, C., Duprez, R., Huneau, A., Locher, C., Boussageon, R., Laviolle, B., & Naudet, F. (2018). Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. *Addiction (Abingdon, England)*, 113(2), 220–237. <https://doi.org/10.1111/add.13974>
- 25- Roerecke, M., Sørensen, P., Laramée, P., Rahhali, N., & Rehm, J. (2015). Clinical relevance of nalmefene versus placebo in alcohol treatment: reduction in mortality risk. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(11), 1152–1158. <https://doi.org/10.1177/0269881115602487>
- 26- Fitzgerald, N., Angus, K., Elders, A., de Andrade, M., Raistrick, D., Heather, N., & McCambridge, J. (2016). Weak evidence on nalmefene creates dilemmas for clinicians and poses questions for regulators and researchers. *Addiction (Abingdon, England)*, 111(8), 1477–1487. <https://doi.org/10.1111/add.13438>
- 27- European Medicines Agency, 2016. Committee for medicinal products of human use /CHMP). Minutes for the meeting on 20–23 June 2016. CHMP/498012/2016. Recuperado de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2016/07/WC500211429.pdf (Último acceso 05/06/2023)
- 28- Di Nicola, M., De Filippis, S., Martinotti, G., De Risio, L., Pettorruso, M., De Persis, S., Maremmani, A. G. I., Maremmani, I., di Giannantonio, M., & Janiri, L. (2017). Nalmefene in Alcohol Use Disorder Subjects with Psychiatric Comorbidity: A Naturalistic Study. *Advances in therapy*, 34(7), 1636–1649. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0546-3>
- 29- Chick, J., Andersohn, F., Guillo, S., Borchert, K., Toussi, M., Braun, S., Haas, J. S., Kuppan, K., Lemming, O. M., Reines, E. H., & Tubach, F. (2021). Safety and

- Persistence of Nalmefene Treatment for Alcohol Dependence. Results from Two Post-authorisation Safety Studies. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 56(5), 556–564. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agab045>
- 30- Laramée, P., Brodtkorb, T. H., Rahhali, N., Knight, C., Barbosa, C., François, C., Toumi, M., Daepfen, J. B., & Rehm, J. (2014). The cost-effectiveness and public health benefit of nalmefene added to psychosocial support for the reduction of alcohol consumption in alcohol-dependent patients with high/very high drinking risk levels: a Markov model. *BMJ open*, 4(9), e005376. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005376>
- 31- Brodtkorb, T. H., Bell, M., Irving, A. H., & Laramée, P. (2016). The Cost Effectiveness of Nalmefene for Reduction of Alcohol Consumption in Alcohol-Dependent Patients with High or Very High Drinking-Risk Levels from a UK Societal Perspective. *CNS drugs*, 30(2), 163–177. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0310-2>