

Implantes de buprenorfina para el mantenimiento de la abstinencia a opiáceos

Buprenorphine implants for opioids abstinence maintenance

Eduardo López Briz

Servicio de Farmacia. HUP La Fe. Valencia (España). CASP España.

Recibido: 26/02/2018 · Aceptado: 09/03/2018.

REFERENCIA

Rosenthal, R.N.; Lofwall, M.R.; Kim, S.; Chen, M.; Beebe, K.L.; Vocci, F.J., for the PRO-814 Study Group. Effect of buprenorphine implants on illicit opioid use among abstinent adults with opioid dependence treated with sublingual buprenorphine. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 316:282-90. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.9382>

RESUMEN

La FDA aprobó recientemente la comercialización de implantes de buprenorfina (Probuphine®) para el tratamiento de mantenimiento de pacientes dependientes de opiáceos que permanecieran estables con dosis bajas o moderadas de buprenorfina oral y siempre acompañados de soporte psicoso-

cial (Food and Drug Administration, 2016). La base clínica para esta salida al mercado la ha proporcionado un ensayo clínico del grupo de Rosenthal *et al.* que se comenta a continuación.

Diseño

Se trata de un estudio de no inferioridad multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego y doblemente enmascarado, de 26 semanas de duración en el que se incluyó a *pacientes* con diagnóstico de dependencia a opiáceos de 18 a 65 años, que estaban recibiendo buprenorfina sublingual (BUP-SL) a dosis de 8 mg/día o menos durante al menos 24 semanas y que no presentaran evidencias de síndrome de abstinencia ni muestras de orina positivas en los 3 meses anteriores a la entrada en el estudio. Los participantes fueron remunerados en cada visita a la que acudieron. Se excluyó

— Correspondencia a:
Eduardo López Briz
Email: lopez_edubri@gva.es



a pacientes embarazadas o que lo planearan, que estuvieran lactando, con coagulopatías o trombocitopenias, con hipertrasaminasemias (valores superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad), hiperbilirrubinemia o creatinina alta (1,5 veces el límite superior de la normalidad). Se excluyó también a pacientes en tratamiento con medicamentos inhibidores del citocromo P450 3A4, anticoagulantes u opioides para dolor crónico, así como a aquellos con SIDA, otras adicciones diferentes de los opiáceos o la nicotina o dificultades para aceptar la voluntariedad del estudio.

La *intervención* en estudio incluyó buprenorfina en implantes subcutáneos (BUP-SC), que se comparó con BUP-SL. Para asegurar el enmascaramiento, los participantes fueron aleatorizados en dos grupos: en uno de ellos se mantuvo la dosis de BUP-SL y se implantaron 4 implantes placebo (26x2,5 mm) y en el otro grupo se administró placebo sublingual idéntico a la BUP-SL e implantes de BUP-SC. La inserción de los implantes se llevó a cabo en la parte superior del brazo mediante una sencilla técnica quirúrgica por parte de personal clínico no implicado en el estudio, ya que los implantes de buprenorfina y placebo no eran idénticos. A todo lo largo del ensayo se dispuso de comprimidos de 2 mg de BUP-SL como rescate.

El *resultado primario* que se escogió para medir la eficacia fue el porcentaje de participantes con al menos 4 de 6 meses sin evidencia de consumo de opiáceos ilegales objetivado tanto por análisis de drogas de abuso en orina (10 determinaciones a lo largo del periodo de estudio, cuatro de ellas al azar) como por declaración del sujeto. Los *resultados secundarios* de eficacia considerados fueron la retención en tratamiento, tiempo hasta la primera utilización de opiá-

ceos ilegales, porcentaje de uso de opiáceos ilegales por mes y porcentaje acumulado de orinas negativas a opiáceos en los 6 meses que duró el estudio. Se midió así mismo el *craving* (autocomunicado según una escala visual analógica de 0 a 100), el síndrome de abstinencia (escalas SOWS y COWS), el uso suplementario de BUP-SL y los efectos adversos. Las visitas programadas de seguimiento tuvieron lugar cada 4 semanas.

La *aleatorización* de los pacientes en los grupos se produjo mediante un sistema informatizado de distribución en bloques de 4 sin estratificación, y el *análisis* se hizo por intención de tratar modificado (pacientes que recibieron la medicación en estudio y que proporcionaron algún dato de eficacia).

Dado que el estudio se planteó inicialmente como de no inferioridad, se estableció un margen de no diferencia de manera que el límite inferior del intervalo de confianza del resultado principal fuera menor de - 0,20 (20%). El tamaño de muestra se calculó para 90 participantes por grupo.

Las orinas a las que no se pudo practicar análisis se imputaron aleatoriamente como positivas o negativas para opiáceos con una penalización del 20% en contra del grupo de BUP-SC, y se hizo análisis de sensibilidad considerando todas ellas positivas.

Resultados

Se aleatorizaron 177 pacientes (87 en el grupo BUP-SC y 90 en el BUP-SL) de los que completaron el ensayo únicamente 165 (81 BUP-SC, 84 BUP-SL) y fueron analizados 173 para el resultado principal (84 BUP-SC, 89 BUP-SL). Las características de ambos grupos estuvieron bien balanceadas.



Resultado primario

En el grupo de BUP-SC, 81 de 84 pacientes (96,4%) estuvieron al menos 4 de 6 meses sin evidencias de consumo de opiáceos (de acuerdo con el análisis de orina), frente a 78 de 89 (87,6%) en el grupo BUP-SL (diferencia 8,8%, NNT 11)¹. De acuerdo con el análisis de sensibilidad, si todas la orinas perdidas se consideraran positivas, los resultados favorecerían también a BUP-SC (80,5% vs. 66,7%, diferencia 13,8%).

A los 6 meses, el porcentaje de abstinencia acumulado fue de 85,7% para BUP-SC frente a 71,9% para BUP-SL (HR 13,8; IC95% 0,018-0,258). El tiempo hasta la primera evidencia de uso ilícito de opioides fue mayor con BUP-SC que con BUP-SL (HR 0,49; IC95% 0,25-0,97).

Resultados secundarios

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las puntuaciones de *craving*, en las de síndrome de abstinencia o en el uso adicional de buprenorfina SL.

Con respecto a la seguridad, ambos tratamientos se comportaron de manera similar, sin efectos adversos especialmente graves, aunque las reacciones locales fueron, lógicamente, más frecuentes en el grupo BUP-SC.

¹ La diferencia entre los grupos correspondería a la reducción absoluta de riesgo (RAR). El intervalo de confianza 97,5% que dan en el artículo es de 0,009 a ∞ con un NNT de 11 (sería necesario tratar a 11 pacientes con BUP-SC si comparamos con BUP-SL para conseguir que un paciente más estuviera abstinente al menos 4 de 6 meses).

COMENTARIO

La dependencia a opiáceos, que parecía estabilizada o en retroceso tras la pandemia por VIH, ha rebrotado de nuevo con fuerza y se ha convertido en una emergencia nacional en EEUU. A diferencia de los patrones de uso pasados, donde tenían un papel preponderante los opiáceos ilícitos como la heroína, en la actualidad son los fármacos de prescripción los que originan más de las cuatro quintas partes de los casos, totalizando en EEUU más de 2 millones de personas y ocasionando en 2015 más de 12.000 muertes por sobredosis, casi el doble de las producidas por heroína. Cuatro de cada cinco nuevos usuarios de esta última se iniciaron en el abuso mediante el uso de opiáceos de prescripción (American Society of Addiction Medicine, 2016).

La buprenorfina (BUP), sola o asociada a naloxona, ha mostrado ser una herramienta de utilidad en el manejo de la dependencia a opiáceos. Su carácter agonista parcial de los receptores opiáceos (con alta afinidad por los receptores μ y antagonismo de los K) permite evitar el efecto de refuerzo de estas sustancias y a la vez reducir el potencial de sobredosis por el fármaco. Su farmacocinética permite la administración sublingual y una única toma diaria, así como síndromes de abstinencia por cesación de su consumo de intensidad moderada (Barnwal *et al.*, 2017). Sin embargo, aunque BUP representa únicamente un 2,2% de las prescripciones de opiáceos en EEUU, ocasionó el 9,5% de las urgencias por ingesta de medicamentos en niños menores de 6 años (Centers for Disease Control and Prevention, 2013), lo que justifica sobradamente el interés en desarrollar formulaciones que dificulten las sobredosis accidentales o deliberadas (Chavoustie *et al.*, 2017).



En este sentido, y con objeto además de mejorar la adherencia a BUP y aprovechar sus ventajas farmacodinámicas, se ha desarrollado un implante subcutáneo (Probuphine®, Lab. Braeburn) que ha sido comercializado en EEUU recientemente (Food and Drug Administration, 2016) en forma de una matriz polimérica de 26x2,5 mm que se implanta en el miembro superior y que libera 80 mg de fármaco a lo largo de 6 meses (Probuphine®, 2016).

En ensayos clínicos previos (Ling *et al.*, 2010; Rosenthal *et al.*, 2013), BUP-SC mostró ser superior a placebo en el mantenimiento de la abstinencia a opiáceos medido a través de las orinas negativas, aunque algunas limitaciones metodológicas de estos estudios (Barnwal *et al.*, 2017) obligaron a estudiar el fármaco en condiciones más estrictas, tal y como intentaron Rosenthal *et al.* en el ensayo que ha conducido al registro en la FDA (Rosenthal *et al.*, 2016).

El estudio de Rosenthal *et al.* se plantea como de no inferioridad, una tendencia habitual actualmente y cuya filosofía radica en intentar demostrar que el nuevo fármaco no es peor que (es “no inferior” a) el comparador, a diferencia de los ensayos clínicos clásicos en los que se intenta demostrar superioridad de una intervención sobre otra.

Los estudios de no inferioridad tienen algunas particularidades metodológicas que los diferencian de los estudios de superioridad. La más importante de ellas es el establecimiento del llamado “margen de no inferioridad” o “delta” (Δ ó δ). Este margen de no inferioridad debe entenderse como la mayor diferencia clínicamente aceptable entre el fármaco ensayado y el comparador (Althunian *et al.*, 2017). En el estudio que se

comenta, se fijó un margen de no inferioridad para el resultado principal del 20%, es decir, se aceptó que los tratamientos que se comparaba eran “no diferentes” si la diferencia entre los participantes con 4 de 6 meses sin evidencia de uso de opiáceos ilegales no era mayor del 20%. Los autores justificaron en el material suplementario que acompañaba al artículo esta cifra basándose principalmente en las tasas de abstinencia publicadas en la bibliografía tras la suspensión gradual de metadona en pacientes estables, pero en nuestra opinión este margen es exageradamente amplio y seguramente arbitrario (Basu *et al.*, 2017).

Otra de las peculiaridades de los estudios de no inferioridad es la diferente consideración que se hace del seguimiento de los participantes con respecto a los estudios de superioridad. Así como en éstos lo conservador (y metodológicamente correcto) es el análisis por intención de tratar (AIT), en los otros es el análisis por protocolo contra el que se debe probar la hipótesis nula (Schumi & Wittes, 2011). Aunque las diferencias entre uno y otro análisis suelen ser mínimas, no debe pasarse por alto que Rosenthal *et al.* utilizaron el AIT.

Tanto en los estudios de no inferioridad como en los de superioridad resulta de capital importancia para evitar el sesgo de selección el mantenimiento de la ocultación de la secuencia de la aleatorización (Schulz & Grimes, 2002). Aunque algunos autores (Basu *et al.*, 2017) han sido críticos en este aspecto con el estudio de Rosenthal, el procedimiento centralizado de aleatorización, la distribución por bloques y el carácter multicéntrico del diseño parecen proporcionar garantías al respecto.



Más dudas plantea en nuestra opinión la selección de los participantes. Pasando por alto las cuestiones éticas que suscita la remuneración de los participantes (habitual en este tipo de ensayos) (Gelinás et al., 2018), su perfil no parece acercarse al que ven los profesionales de conductas adictivas en su práctica diaria. En el estudio de Rosenthal et al. el 73,0-75,9% de los participantes eran adictos a opiáceos de prescripción y sólo un 17,2-24,7% lo eran a la heroína. El 50-60% tenían trabajo y solo 17,2-19,0% estaban en situación de desempleo, y la politoxicomanía era escasa. Tal y como señalan Basu et al. (2017), estas características explican lo llamativo de los resultados, con tasas de éxito en el grupo control de casi el 88%, debido a la selección de los participantes con mejor pronóstico, cumpliendo lo que ha venido en llamarse el “efecto de la profecía autocumplida” (Merton, 1948).

Los resultados demostraron en efecto la no inferioridad de BUP-SC frente a BUP-SL, con una diferencia entre ellos en el resultado primario (al menos 4 de 6 meses sin evidencia de uso de opiáceos ilegales) de 8,8%, estadísticamente no significativa (IC97,5% -0,190 a 0,009, y no 0,009 a ∞ como se dice en el artículo), por lo que carece de sentido calcular el NNT como hacen los autores.

Sí hubo diferencias discretas aunque estadísticamente significativas en el porcentaje de participantes sin evidencia de consumo de opiáceos ilegales durante los 6 meses que duró el estudio. En el grupo BUP-SC fue de 85,7% y en el grupo BUP-SL de 71,9% (diferencia en el análisis por protocolo de 12,7% con un IC95% 1,3-24,1 y un NNT de 8, IC95% 5-77).

Lamentablemente, algunos de los resultados secundarios enunciados en los métodos no se expusieron luego, entre ellos la retención en tratamiento y el porcentaje de uso de opiáceos ilegales por mes, lo que nos impide tener una visión completa del fármaco.

Desde el punto de vista de la seguridad, la inserción de los implantes de BUP podría plantear también algunas dudas, dado que se requiere cirugía menor para la implantación. En efecto, la implantación inadecuada podría resultar en migración del implante causando daño nervioso, embolismo o muerte, migración local, protrusión, expulsión o infección (Chavoustie et al., 2017), por lo que es obligatorio seguir un programa de gestión de riesgos previamente a la prescripción y uso de los implantes, lo que incluye sesiones técnicas de entrenamiento.

Por último, pero no por ello menos importante, es necesario considerar el tema de los costes. Probuphine® (buprenorfina en implantes) se vende en EEUU al precio de 4.950 \$ la caja de 4 implantes, que cubre 6 meses de tratamiento. La alternativa (BUP-SL) tiene un coste de 1.788 \$ para 6 meses. Sin embargo, y a pesar de la notable diferencia de costes, un estudio de evaluación económica reciente (Carter et al., 2017) analizaba la relación coste-utilidad de ambas alternativas y concluía que BUP-SC era más eficiente que BUP-SL, con un coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC) de 24.919 \$ frente a los 31.359 \$/AVAC de la alternativa. Los mayores costes de adquisición de BUP-SC eran contrarrestados, según los autores de la evaluación, por los costes de hospitalización y de criminalidad asociados a BUP-SL. Sin entrar a fondo en la dudosa metodología del estudio (que no ha considerado, por ejemplo, los costes de inserción del implante



de BUP-SC), cabría preguntarse la razón y el sentido de comparar dos fármacos que son mutuamente “no inferiores” cuando se han estudiado cara a cara (Rosenthal *et al.*, 2016) y el resultado no arrojó diferencias estadísticamente significativas (ver antes).

Esta formulación y utilización de la BUP-SC nos trae a la memoria que en los años 70 apareció en los países del norte de Europa un disulfiram también en forma de implantes subcutáneos que representó una gran esperanza para el mantenimiento de la abstinencia en el alcoholismo. Aunque no llegó a comercializarse en España, sí pudo utilizarse en nuestro país a través de su importación, por más que su utilidad era más que dudosa (Johnsen & Mørland, 1991).

En resumen, la aparición de los implantes de BUP-SC proporciona una nueva herramienta para el tratamiento de la adicción a opiáceos que probablemente mejorará la adherencia de ciertos pacientes a los planes del profesional, pero cuyo papel en terapéutica está, en nuestra opinión, pendiente de definir en condiciones de práctica real, con pacientes menos seleccionados que en el estudio de Rosenthal *et al.*

BIBLIOGRAFÍA

- Althunian TA, de Boer A, GroenwoldRHH, Klungel OH (2017). Defining the noninferiority margin and analysing noninferiority: An overview. *Br J Clin Pharmacol* 83:1636–42.
- American Society of Addiction Medicine (2016). Opioid addiction 2016. Facts & Figures. Disponible en <https://www.asam.org/docs/default-source/advocacy/opioid-addiction-disease-facts-figures.pdf> (acceso febrero de 2018).
- Barnwal P, Das S, Mondal S, Ramasamy A, Maiti T, Saha A (2017). Probuphine® (buprenorphine implant): a promising candidate in opioid dependence. *Ther Adv Psychopharmacol* 7:119-34.
- Basu D, Sahoo S, Ghosh A (2017). The promise and challenges of buprenorphine implant for treatment of opioid dependence. *Nat Med J India* 30:80-1.
- Carter JA, Dammerman R, Frost M (2017). Cost-effectiveness of subdermal implantable buprenorphine versus sublingual buprenorphine to treat opioid use disorder. *J Med Econ* 20:893-901.
- Centers for Disease Control and Prevention (2013). Emergency department visits and hospitalizations for buprenorphine ingestion by children- United States, 2010-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(3):56.
- Chavoustie S, Frost M, Snyder O, Owen J, Darwish M, Dammerman R, et al. (2017). Buprenorphine implants in medical treatment of opioid addiction. *Expert Rev Clin Pharmacol* 10:799-807.
- Food and Drug Administration (2016). FDA approves first buprenorphine implant for treatment of opioid dependence. Disponible en <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm503719.htm> (acceso octubre 2017).
- Gelinas L, Largent EA, Cohen G, Kornetsky S, Bierer BE, Fernandez Lynch H (2018). A Framework for Ethical Payment to Research Participants. *New Engl J Med* 378:766-71.

- Johnsen J, Mørland J (1991). Disulfiram implant: a double-blind placebo controlled follow-up on treatment outcome. *Alcohol Clin Exp Res* 15:532-6.
- Ling W, Casadonte P, Bigelow G, Kampman KM, Patkar A, Bailey GL, et al. (2010). Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence. A randomized controlled trial. *JAMA* 304:1576-83.
- Merton RK (1948). The self-fulfilling prophecy. *Antioch Rev* 8:193-210.
- Probuphine® (2016). Full prescribing information. Disponible en https://www.braeburnpharmaceuticals.com/wp-content/uploads/2018/02/NDA-204442_Probuphine_Package-Insert-02.2018.pdf (acceso noviembre de 2017).
- Rosenthal RN, Ling W, Casadonte P, Vocci F, Bailey GL, Kampman K, et al. (2013). Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: randomized comparison to placebo and sublingual buprenorphine/naloxone. *Addiction* 108: 2141-9.
- Rosenthal RN, Lofwall MR, Kim S, Chen M, Beebe KL, Vocci FJ, for the PRO-814 Study Group (2016). Effect of buprenorphine implants on illicit opioid use among abstinent adults with opioid dependence treated with sublingual buprenorphine. A randomized clinical trial. *JAMA* 316:282-90.
- Schulz KF, Grimes DA (2002). Allocation concealment in randomized trials: defending against deciphering. *Lancet* 359:614-8.
- Schumi J, Wittes JT (2011). Through the looking glass: understanding non-inferiority. *Trials* 12:106.