

## College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's Gravenhage

**College voor  
zorgverzekeringen**  
Pakket

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.cvz.nl  
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

**Contactpersoon**

M. van der Graaff  
T +31 (0)20 797 88 92

0530.2013091167

Datum 2 augustus 2013  
Betreft GVS-rapport 13/12: nalmefene (Selincro®)

**Onze referentie**  
2013091167

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 10 juni (Farma-3164286) heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot . De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport 13/12 dat als bijlage is toegevoegd.

Selincro®, dat beschikbaar is in tabletten van 18 mg, is geïndiceerd voor de reductie van alcoholconsumptie bij volwassen patiënten met alcoholafhankelijkheid en een hoog risiconiveau van drankgebruik (Drinking Risk Level, (DRL)), zonder lichamelijke onthoudingssymptomen en die geen onmiddellijke detoxificatie vereisen.

Bij een behandeling van alcoholafhankelijkheid gedurende drie tot 6 maanden, in combinatie met psychosociale ondersteuning, leidt gebruik van nalmefene tot een bescheiden, maar klinisch relevante vermindering van de alcoholconsumptie. Zowel de mate van reductie in het alcoholgebruik als de aard en ernst van de bijwerkingen die zich voordoen bij behandeling met nalmefene zijn vergelijkbaar bij behandeling met naltrexon. Deze conclusie is gebaseerd op een indirecte vergelijking tussen de resultaten van placebogecontroleerd onderzoek met nalmefene en de resultaten van een Cochrane review over naltrexon. Nalmefene heeft een gelijke therapeutische waarde als naltrexon bij medicamenteuze behandeling van alcoholafhankelijkheid gericht op de reductie van de alcoholconsumptie.

Er is door de WHO nog geen Defined Daily Dose (DDD) vastgesteld voor nalmefene. Conform de regels dient het 'indien nodig' gebruik in beschouwing genomen te worden. In de praktijk gaat men uit van een gemiddeld gebruik van één tablet in de twee dagen, en een gemiddelde dagdosering van 9 mg. De standaarddosis van nalmefene kan op basis hiervan gesteld worden op 9 mg. Voor naltrexon heeft de WHO een DDD van 50 mg vastgesteld, overeenkomstig de aanbevolen dagelijkse dosering. Dit betekent dat de standaarddosis van naltrexon 50 mg is.

Nalmefene kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0V03ABAO V met naltrexon. Voor naltrexon kan als standaarddosis de DDD van 50 mg gehanteerd worden. De standaarddosis voor nalmefene kan gesteld worden op 9 mg.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
*Lid Raad van Bestuur*

**College voor  
zorgverzekeringen**  
Pakket

**Datum**  
2 augustus 2013

**Onze referentie**  
2013091167

**Rapport****GVS-rapport 13/12  
nalmefene (Selincro®)**

Op 07-08-2013 uitgebracht aan de minister van  
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

**Publicatienummer****Uitgave**

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail info@cvz.nl  
Internet www.cvz.nl

**Volgnummer**

2013076197

**Afdeling**

Pakketbeheer

**Auteur**

Dr. M. van der Graaff

**Doorkiesnummer**

Tel. (020) 797 88 92

**Bestellingen**

GVS-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## **Inhoud:**

*pag.*

1	1. Inleiding nalmefene (Selincro®)
1	1.a. Voorstel fabrikant
1	2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid
1	2.a. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.b. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.c. Standaarddosering
3	3. Conclusie
4	4. Literatuur

## ***Bijlage(n)***

1. Farmacotherapeutisch rapport nalmefene (Selincro®)

## 1. Inleiding nalmefene (Selincro®)

In de brief van 10 juni februari 2013 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over nalmefene 18 mg (Selincro)®.

### 1.a. Voorstel fabrikant

Nalmefene (Selincro®) is onderling vervangbaar met naltrexon. De fabrikant stelt voor om nalmefene te plaatsen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster 0V03ABAO V, samen met naltrexon.

## 2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

### Samenstelling

Nalmefene 18 mg filmomhulde tablet voor oraal gebruik.

### Geregistreeerde indicatie

Nalmefene is geïndiceerd voor de reductie van alcoholconsumptie bij volwassen patiënten met alcoholafhankelijkheid en een hoog risiconiveau van drankgebruik (Drinking Risk Level, (DRL)), zonder lichamelijke onthoudingssymptomen en die geen onmiddellijke detoxificatie vereisen.<sup>1</sup> Nalmefene dient alleen te worden voorgeschreven in combinatie met continue psychosociale ondersteuning, gericht op therapietrouw en het reduceren van alcoholconsumptie. Nalmefene moet alleen worden gestart bij patiënten die twee weken na de initiële evaluatie een hoog DRL blijven houden.

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komen disulfiram, naltrexon en acamprosaat in aanmerking, alle geregistreerd voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid.

Naltrexon voor orale toediening is opgenomen in het GVS op bijlage 1A in cluster 0V03ABAO V. Disulfiram is eveneens opgenomen op Bijlage 1A in een apart cluster 0V03AAAO V. Acamprosaat is opgenomen op Bijlage 1B. Naltrexon, disulfiram en acamprosaat zijn onderling dus niet vervangbaar.

### 2.a. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

### Gelijksoortig indicatiegebied

Disulfiram is geregistreerd voor gebruik als adjuvans bij de psychosociale begeleiding van alcoholisme (Antabus®) en als Refusal® voor gebruik ter ondersteuning van het stoppen met drinken in de behandeling van alcoholisme.<sup>2,3</sup> Gezien het werkingsmechanisme is het geneesmiddel niet geschikt voor een vermindering van het alcoholgebruik omdat gelijktijdig gebruik van disulfiram en alcohol leidt tot onaangename gewaarwordingen.

Naltrexon is geregistreerd voor toepassing als aanvullende therapie binnen een allesomvattend behandelingsprogramma met inbegrip van psychologische begeleiding voor ontwende patiënten die opioïdafankelijk zijn geweest en bij alcoholverslaving ter ondersteuning van abstinentie.<sup>4</sup> Aangezien alcoholafhankelijkheid veel vaker voorkomt dan opioïdverslaving vormt toepassing bij alcoholafhankelijkheid de hoofdindicatie.

Acamprosaat heeft een specifieke geregistreerde indicatie, namelijk het voorkomen van terugval na een initiële ontwenningsskuur.<sup>5</sup> Acamprosaat is niet onderzocht ter vermindering van alcoholinname. Diverse reviews en richtlijnen geven aan dat acamprosaat de voorkeur heeft in programma's gericht op het behoud van abstinentie, terwijl naltrexon toepassing vindt binnen programma's gericht op gecontroleerd gebruik van alcohol.

Nalmefene is specifiek onderzocht en geregistreerd voor de reductie van alcoholconsumptie bij patiënten met alcoholafhankelijkheid.<sup>1</sup> Op basis van de geregistreerde indicatie van nalmefene en de toepassing van naltrexon conform richtlijnen bij behandeling van alcoholafhankelijkheid hebben beide geneesmiddelen een gelijksoortig indicatiegebied.

Conclusie: Het indicatiegebied van nalmefene en naltrexon is gelijksoortig.

**Gelijke toedieningsweg**

Zowel nalmefene als naltrexon worden oraal toegediend.

Conclusie: De toedieningsweg van nalmefene en naltrexon is gelijk.

**Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie**

Zowel nalmefene als naltrexon zijn bestemd voor behandeling van volwassenen met alcoholafhankelijkheid.

Conclusie: Nalmefene is bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie als naltrexon.

**Klinische relevante verschillen in eigenschappen**

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport van nalmefene, dat als bijlage is toegevoegd.<sup>6</sup>

Gunstige effecten. Op basis van de resultaten op de primaire uitkomstmaten 'reductie zware drinkdagen (HDD's) en totale alcoholconsumptie' blijkt dat nalmefene de alcoholconsumptie bij patiënten met alcoholafhankelijkheid statistisch significant vermindert. Ten opzichte van placebo heeft nalmefene een aanvullend behandelingseffect dat zich vertaalt in een reductie van ongeveer twee HDD's per vier weken en een reductie in totale alcoholconsumptie van 10 gram (1 standaardglas) per dag. Op basis van een indirecte

vergelijking met naltrexon is er geen aanwijzing voor een bewezen klinisch relevant verschil in gunstige effecten tussen nalmefene en naltrexon. Beide geneesmiddelen hebben een overeenkomstig werkingsmechanisme. Aangezien zowel nalmefene als naltrexon een bescheiden effect hebben, is de kans op het aantonen van een klinisch relevant verschil tussen beide geneesmiddelen klein. Concluderend kan worden gesteld dat nalmefene vergelijkbare gunstige effecten heeft als naltrexon voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid bij een behandelduur van drie tot zes maanden.

Ongunstige effecten. Gebruik van nalmefene leidt in 10% van de gevallen tot het staken van de behandeling ten gevolge van bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen waren misselijkheid, duizeligheid, slapeloosheid en hoofdpijn. De meeste van deze reacties waren licht tot matig van aard, traden op aan het begin van de behandeling en waren van korte duur. Het bijwerkingenprofiel van nalmefene en oraal naltrexon is vergelijkbaar. Over de veiligheid van nalmefene bij langdurig gebruik ontbreken gegevens.

Conclusie: Er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen nalmefene en naltrexon.

### **2.b. Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Nalmefene is onderling vervangbaar met naltrexon.

### **2.c. Standaarddosering**

Er is door de WHO nog geen Defined Daily Dose (DDD) vastgesteld voor nalmefene. Conform de regels dient het 'indien nodig' gebruik in beschouwing genomen te worden. Tijdens de klinische studies met nalmefene namen de patiënten gemiddeld op 51% van de studiedagen studiemedicatie in. Dit betekent een gemiddeld gebruik van één tablet in de twee dagen, en een gemiddelde dagdosering van 9 mg. De standaarddosering van nalmefene kan op basis hiervan gesteld worden op 9 mg. Voor naltrexon heeft de WHO een DDD van 50 mg vastgesteld, overeenkomstig de aanbevolen dagelijkse dosering. Dit betekent dat de standaarddosering van naltrexon 50 mg is.<sup>7</sup>

## **3. Conclusie**

Nalmefene kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0V03ABAO V met naltrexon. Voor naltrexon kan als standaarddosering de DDD van 50 mg gehanteerd worden. De standaarddosering voor nalmefene kan gesteld worden op 9 mg.

Hoogachtend,



dr. M. van der Graaff  
Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad



#### 4. Literatuur

1. EMA. SPC nalmefene (Selincro®). 2013.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002583/human\\_med\\_001620.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002583/human_med_001620.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
2. CBG. SPC disulfiram (Antabus®). 2013. <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm>
3. CBG. SPC disulfiram (Refusal®). 2013. <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm>
4. CBG. SPC naltrexon hydrochloride 50 PCH. 2013. <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm>
5. CBG. SPCacamprosaat (Campral®). 2013. <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm>
6. Farmacotherapeutisch rapport nalmefene (Selincro®), 2013.
7. WHO. DDD. 2013. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

## Farmacotherapeutisch rapport nalmefene (Selincro®) bij alcoholafhankelijkheid

De Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel nalmefene (Selincro®) in een filmomhulde tablet met 18,06 mg werkzame stof. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met naltrexon. Hierbij is zij tot onderstaande conclusies gekomen.

- Bij de behandeling van alcoholafhankelijkheid heeft nalmefene een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van naltrexon.

### **Nalmefene (Selincro®), filmomhulde tabel 18,06 mg voor oraal gebruik**

**Geregistreerde indicatie.** 'Selincro® is geïndiceerd voor de reductie van alcoholconsumptie bij volwassen patiënten met alcoholafhankelijkheid en een hoog risiconiveau van drankgebruik (*Drinking Risk Level*, (DRL)), zonder lichamelijke onthoudingssymptomen en die geen onmiddellijke detoxificatie vereisen. Selincro® dient alleen te worden voorgeschreven in combinatie met continue psychosociale ondersteuning, gericht op therapietrouw en het reduceren van alcoholconsumptie. Selincro® moet alleen worden gestart bij patiënten die twee weken na de initiële evaluatie een hoog DRL blijven houden.'

**Dosering.** 1 tablet 1x/dag oraal zonodig. Dit betekent dat op iedere dag dat de patiënt een risico op het drinken van alcohol voorziet, één tablet ingenomen dient te worden, liefst 1 tot 2 uur voordat men denkt te gaan drinken. Als de patiënt reeds alcohol gedronken heeft zonder nalmefene te hebben ingenomen, moet hij/zij zo snel mogelijk één tablet innemen. De maximale dosering van nalmefene is één tablet per dag.

**Werkingsmechanisme.** Nalmefene is een modulator van het opioïde systeem in de hersenen met een duidelijk  $\mu$ -,  $\delta$ -, en  $\kappa$ -receptorprofiel. In vitro studies hebben aangetoond dat nalmefene een selectieve opioïd receptorligand is met antagonistactiviteit op de  $\mu$ - en  $\delta$ -receptoren en gedeeltelijke agonistactiviteit op de  $\kappa$ -receptor. Inname van alcohol stimuleert de afgifte van  $\beta$ -endorfine (ligand voor de  $\mu$ -opioïde receptor), enkefaline (ligand voor de  $\delta$ -opioïde receptor) en dynorfine (ligand voor de  $\kappa$ -opioïde receptor). De vrijgifte van deze lichaamseigen stoffen geeft een plezierig en euforisch gevoel. Zoals bekend van het reeds langer beschikbare naltrexon blijken selectieve antagonisten van de  $\mu$ - and  $\delta$ -opioïde receptoren de vrijgifte van deze stoffen te remmen. De klinische werking bestaat uit vermindering van alcoholconsumptie, mogelijk door modulering van de cortico-mesolimbische functies. In een Positron Emissie Tomografie (PET) studie bij gezonde proefpersonen bleek een zeer hoge en snelle bezetting (94% tot 100% binnen 3 uur na inname) van de  $\mu$ -opioïdreceptor in de hersenen na een enkelvoudige en herhaald dagelijks gebruik van 1 tablet nalmefene per dag. De hoge bezetting (83% tot 100%) hield tot 26 uur na toediening aan. Dit verklaart de mogelijkheid om nalmefene op 'zonodig' basis in te nemen.

### **Samenvatting therapeutische waarde**

**Gunstige effecten.** Op basis van de resultaten op de primaire uitkomstmaten 'reductie zware drinkdagen (HDD's) en totale alcoholconsumptie' blijkt dat nalmefene de alcoholconsumptie bij patiënten met alcoholafhankelijkheid statistisch significant vermindert. Ten opzichte van placebo heeft nalmefene een aanvullend behandel-effect dat zich vertaalt in een reductie van ongeveer twee HDD's per vier weken en een reductie in totale alcoholconsumptie van 10 gram (1 standaardglas) per dag. Op basis van een indirecte vergelijking met naltrexon is er geen aanwijzing voor een bewezen klinisch relevant verschil in gunstige effecten tussen nalmefene en naltrexon. Beide geneesmiddelen hebben een overeenkomstig werkingsmechanisme. Aangezien zowel nalmefene als naltrexon een bescheiden effect hebben, is de kans

op het aantonen van een klinisch relevant verschil tussen beide geneesmiddelen klein. Concluderend kan worden gesteld dat nalmefene vergelijkbare gunstige effecten heeft als naltrexon voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid bij een behandelduur van drie tot zes maanden.

**Ongunstige effecten.** Gebruik van nalmefene leidt in 10% van de gevallen tot het staken van de behandeling ten gevolge van bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen waren misselijkheid, duizeligheid, slaperigheid en hoofdpijn. De meeste van deze reacties waren licht tot matig van aard, traden op aan het begin van de behandeling en waren van korte duur. Het bijwerkingenprofiel van nalmefene en oraal naltrexon is vergelijkbaar. Over de veiligheid van nalmefene bij langdurig gebruik ontbreken gegevens.

**Ervaring.** Nalmefene is sinds kort door EMA geregistreerd voor behandeling van alcoholafhankelijkheid. De ervaring is dan ook nog zeer beperkt. Naltrexon is sinds 1994 in de VS in gebruik voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid en sinds 2004 op de markt in Nederland; de ervaring met dit geneesmiddel is voldoende.

**Toepasbaarheid.** De toepasbaarheid van nalmefene is vergelijkbaar maar wat breder dan die van naltrexon.

**Gebruiksgemak.** Het gebruiksgemak van nalmefene en naltrexon is vergelijkbaar.

**Eindconclusie therapeutische waarde.**

Bij een behandeling van alcoholafhankelijkheid gedurende drie tot 6 maanden, in combinatie met psychosociale ondersteuning, leidt gebruik van nalmefene tot een bescheiden, maar klinisch relevante vermindering van de alcoholconsumptie. Zowel de mate van reductie in het alcoholgebruik als de aard en ernst van de bijwerkingen die zich voordoen bij behandeling met nalmefene zijn vergelijkbaar bij behandeling met naltrexon. Deze conclusie is gebaseerd op een indirecte vergelijking tussen de resultaten van placebogecontroleerd onderzoek met nalmefene en de resultaten van een Cochrane review over naltrexon.

Nalmefene heeft een gelijke therapeutische waarde als naltrexon bij medicamenteuze behandeling van alcoholafhankelijkheid gericht op de reductie van de alcoholconsumptie.

## 1. Aandoening

**Ontstaanswijze.** Volgens de DSM-IV TR2 is 'afhankelijkheid of misbruik van een middel' een patroon van onaangepast gebruik, gepaard met significante beperkingen of lijden, waarbij (binnen een termijn van 12 maanden) drie of meer van de volgende criteria naar voren komen: tolerantie, onthouding, gebruik gedurende langere tijd of in hogere dosering dan gepland en een aanhoudende wens of weinig succesvolle pogingen om het gebruik te stoppen of te verminderen. De CBO-richtlijn 'Stoornissen in het gebruik van alcohol' hanteert vier categorieën van gematigd drinker tot (episodisch) excessief drinker, gebaseerd op de door de WHO ontwikkelde risicofraterificatie.<sup>1 2</sup> Er is sprake van alcoholafhankelijkheid en een hoog risiconiveau van drankgebruik bij consumptie van  $\geq 60$  g pure alcohol/dag bij mannen en  $\geq 40$  g/dag bij vrouwen. Bij 10 gram alcohol/glas (standaardconsumptie) betekent dit  $\geq 42$  glazen/week bij mannen en  $\geq 28$  glazen/week bij vrouwen. Een andere vorm van problematisch alcoholgebruik is 'binge'-drinken met excessief drinken gedurende b.v. een avond, gevolgd door perioden zonder noemenswaardig gebruik.

De relatie tussen de mate van gebruik, de kans op controleverlies en het ontstaan van aan het gebruik gerelateerde problemen, misbruik of afhankelijkheid is niet eenduidig. Afhankelijkheid heeft zowel een genetische als een gedragsmatige component.<sup>1</sup> Bij mensen die afhankelijk zijn van alcohol of andere middelen is in 40–70 % sprake van een (vaak verborgen, nog niet gediagnosticeerde) psychopathologische achtergrond; zoals psychotische stoornissen, affectieve stoornissen, angststoornissen, ADHD, dissociatieve stoornissen en psychiatrische persoonlijkheidsstoornissen. Daarom wordt momenteel vaak gebruik gemaakt van een combinatie van DSM-IV en ICD-10 om de diagnose alcoholafhankelijkheid te stellen. Misbruik en afhankelijkheid van alcohol en andere verslavende stoffen werden vroeger uitsluitend geïdentificeerd als een gedragsprobleem, maar men beschouwt afhankelijkheid tegenwoordig eerder als een ziekte, met een pathologisch-anatomisch substraat. Afhankelijk makende stoffen leiden tot hyperreactiviteit in het mesocortico-limbisch systeem in de voorste hersendelen. De neurotransmitters die daarbij een rol spelen zijn vooral dopamine en gamma-aminoboterzuur.<sup>1</sup>

**Symptomen.** Het belangrijkste kenmerk van (alcohol)verslaving is de stoornis in de controle of beheersing van het gebruik van het middel. Een ander belangrijk kenmerk is de neiging tot terugval na een periode gestopt te zijn met gebruik. Fysiologische verschijnselen als onthoudingsverschijnselen en tolerantie kunnen de verslaving verergeren en zijn daarom relevant voor de behandeling, maar niet nodig voor de diagnose afhankelijkheid. Naast deze fysiologische verschijnselen vinden er ook neurobiologische veranderingen in de hersenen plaats, die het verslavingsgedrag verklaren. De volgende lichamelijke aandoeningen kunnen optreden door overmatig alcoholgebruik:

- *Algemeen:* Overgewicht, ondergewicht en tekorten aan vitamines door insufficiënt dieet; ongevallen zowel in het verkeer als thuis;
- *Maligniteiten:* vooral in mond-keelholte; verhoogd risico op borstkanker;
- *Gastro-intestinale aandoeningen:* slijmvliesbeschadiging in maag en duodenum, leverbeschadiging, leidend tot levercirrhose, pancreatitis, met als mogelijk gevolg diabetes mellitus;
- *Hart- en vaatziekten:* hypertensie, CVA, coronairlijden en ritmestoornissen;
- *Neurologische problemen:* polyneuropathie en het Wernicke-Korsakow syndroom. Vooral binge-drinken kan leiden tot hersenschade wat zich pas na jaren uit in verminderd cerebraal functioneren door uitval van de aandacht, concentratie en geheugen;
- *Urogenitale aandoeningen:* seksuele problemen, verminderde fertiliteit van de man en menstruatiestoornissen;
- *Huidafwijkingen:* spider-naevi, erythema palmare en rood gezicht;

Problematisch alcoholgebruik leidt daarnaast veelvuldig tot psychosociale problemen. Alcoholgebruik op zich of in combinatie met andere middelen kan aanleiding zijn tot een acute intoxicatie. Afhankelijk van het promillage manifesteert zich dit met bewustzijnsdaling en ademdepressie, verwardheid en onrust, hypothermie, braken met dehydratie en hypotensie en hypoglykemie.

**Prevalentie/incidentie.** De prevalentie van probleemdrinkers in de bevolking bedraagt 7 tot 11%. Bij mannen ligt de hoogste alcoholconsumptie bij 18-19 jaar, bij vrouwen rond de leeftijd van 27 jaar.<sup>3</sup> Uit cijfers van het CBS (2011) blijkt dat gemiddeld 78% van de Nederlandse bevolking van 12 jaar en ouder alcohol drinkt (83% van de mannen en 73% van de vrouwen). 9,4% van deze populatie valt onder de categorie 'zware drinker', gedefinieerd als iemand die minstens 1 keer per week 6 of meer glazen alcohol op één dag drinkt.<sup>4</sup>

Uit het NEMESIS-2-onderzoek (prevalentie van stoornissen in de algemene Nederlandse populatie tussen 16-64 jaar over de periode 1996-2009 bleek een prevalentie van 0,7% voor alcoholafhankelijkheid, over één jaar gemeten en 2,0% over het gehele leven gemeten.<sup>5</sup> Extrapolatie leidt tot 17.430 (0,7%) nieuwe en bestaande gevallen van alcoholafhankelijkheid in februari 2013. Deze cijfers wijken enigszins af van een eerdere vergelijkbare studie (NEMESIS I), met een prevalentie van 3,7% over één jaar gemeten en 5,5% over het gehele leven gemeten. De hoogste waarden komen overeen met cijfers uit een recente studie naar hersenaandoeningen in Europa, die een jaarprevalentie van 3,4% vermelden.<sup>6</sup> Uitgaande van deze hoogste schattingen zou het aantal nieuwe en bestaande gevallen van alcoholafhankelijkheid in februari 2013 in totaal 620.697 (3,7%) bedragen.

**Ernst.** Alcohol staat in de door het RIVM opgestelde top-4 van meest schadelijke drugs voor individu en maatschappij.<sup>7</sup> Volgens het RIVM leidt de consumptie van alcohol in de VS tot 85.000 dodelijke

slachtoffers per jaar. Ter vergelijking: druggebruik is verantwoordelijk voor 17.000 doden per jaar. In 2000 was alcohol verantwoordelijk voor 3,2% van de sterfgevallen (115.000 doden per jaar in de EU). Van alle leeftijdsgroepen leidt alcoholconsumptie door jongeren tot de hoogste mortaliteit. In Europese landen is in de leeftijdsgroep van 15-29 jaar 10% van de mortaliteit onder vrouwen en 25% onder mannen gerelateerd aan alcohol.

Alcoholconsumptie is gerelateerd aan meer dan 60 ziektebeelden, waaronder epilepsie, beroertes en effecten op het ongeboren kind. Deze relatie volgt een J-vormige curve; licht gebruik geeft bescherming, maar matig tot zwaar gebruik is schadelijk. Daarnaast is excessief alcoholgebruik verantwoordelijk voor 4,5% van de kosten voor de gezondheidszorg (exclusief de kosten van aan alcohol gerelateerde ongevallen). In Europa kan naar schatting 6,1% van alle sterfgevallen (inclusief slachtoffers door ongevallen veroorzaakt door alcoholgebruik) toegeschreven worden aan alcoholgebruik. Deze ziektelast omvat niet de sociale schade die familieleden van alcoholisten, de slachtoffers van geweld en ongevallen lijden.

**Behandeling.** Primair behandeldoel bij alcoholafhankelijkheid is reductie van het alcoholgebruik op basis van gedragsverandering.<sup>1,3</sup> Volgens de CBO-richtlijn is er bij ernstiger afhankelijkheid voorkeur voor abstinentie. Bij lichtere afhankelijkheid heeft vermindering van de frequentie en ernst van het alcoholgebruik de voorkeur.<sup>1</sup> De kern van de behandeling bestaat in beide gevallen uit psychosociale begeleiding, inclusief motiverende gespreksvoering gericht op de vermindering van alcoholinname.<sup>1,3</sup> Farmacotherapie kan hierbij effectief zijn. Als geneesmiddelen zijn beschikbaar acamprosaat, naltrexon en disulfiram. Volgens de CBO richtlijn zijn medicamenteuze behandelingen alleen zinvol bij patiënten die een zekere motivatie tot stoppen met dan wel vermindering van alcoholgebruik hebben. Een deel van de behandeling is detoxificatie waarbij lichamelijke onthoudingsverschijnselen kunnen optreden zoals bloeddrukveranderingen, insulden, malaise en pijn. Bij onthouding treden frequent slaapstoornissen op, deze dienen bij voorkeur niet medicamenteus behandeld te worden. Een eventuele vervolgbehandeling bestaat uit ondersteunende gesprekken en het voorkomen van terugval. Bij de behandeling van verslaving is apart aandacht en behandeling nodig voor de comorbiditeit. Door hun levensstijl volgend uit het verslavingsgedrag, o.a. slechte voedingsgewoonten, en door het middelengebruik zelf lopen mensen met verslavingsproblematiek extra risico op gezondheidsproblemen door verminderde weerstand.

## 2. Beoordelingsmethode

### 2.a. Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Volgens de CBO-richtlijn is naltrexon, in combinatie met multidisciplinaire psychosociale begeleiding, het eerstekeus geneesmiddel voor behandeling van alcoholafhankelijkheid indien het primaire doel vermindering van alcoholinname is.<sup>1,3</sup>

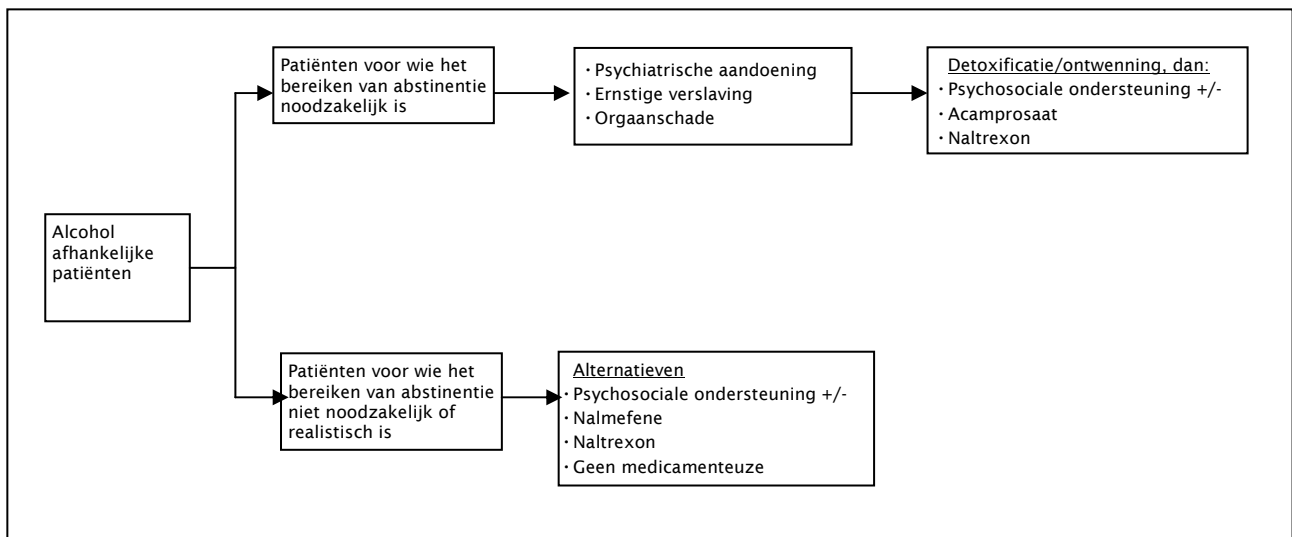
Na of tijdens een behandeling gericht op volledige abstinentie vormen acamprosaat of naltrexon de eerstelijnsbehandeling. Acamprosaat wordt bij voorkeur voorgeschreven aan onlangs gedetoxificeerde patiënten hoewel er eventueel ook mee gestart kan worden tijdens de detoxificatie. Acamprosaat is niet onderzocht op en niet geregistreerd voor toepassing als ondersteuning bij een reductie in het alcoholgebruik. Het effect van acamprosaat is onafhankelijk van de aard en de intensiteit van de psychosociale begeleiding die tegelijkertijd wordt aangeboden.

Naltrexon is een veilig en effectief middel bij een kortdurende behandeling van een stoornis in het gebruik van alcohol. Naltrexon is mogelijk effectiever om alcoholafhankelijke patiënten te helpen om gecontroleerd te leren drinken dan bij het handhaven van een volledige abstinentie. Het effect van naltrexon kan wel worden versterkt door een combinatie met cognitieve gedragstherapie of door medische consulten waarin expliciet aandacht wordt besteed aan therapietrouw, bijwerkingen en het beloop van de symptomen.

Disulfiram is minder veilig en heeft meer contra-indicaties dan acamprosaat en naltrexon. Daardoor is het middel van tweede keus. Als disulfiram ingenomen wordt onder toezicht kan het patiënten helpen in het handhaven van abstinentie. De medicamenteuze aanbevelingen in de CBO-richtlijn komen overeen met de NICE-richtlijn 'Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence'.<sup>8</sup>

Nalmefene is volgens de geregistreerde indicatie bestemd voor het bereiken van een reductie in de alcoholinname bij patiënten met alcoholafhankelijkheid en een hoog risiconiveau van drankgebruik.<sup>9</sup> Door een vergelijkbaar werkingsmechanisme als naltrexon, met aangrijping op het opioïde systeem, komt de plaats in de behandeling overeen met naltrexon, eveneens bestemd voor vermindering van alcoholinname in combinatie met psychosociale begeleiding.

Op grond van bovenstaande overwegingen komt naltrexon in aanmerking als vergelijkende behandeling voor de beoordeling van de therapeutische waarde van nalmefene in dit rapport.



## 2.b. Relevante uitkomstmaten

Aanwijzingen voor relevante uitkomstmaten bij onderzoek naar geneesmiddelen voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid zijn afkomstig uit de EMA 'Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence'.<sup>10</sup> Voor een behandeling gericht op het verminderen van de schade zonder voorafgaande detoxificatie (harm-reduction) bevelen de richtlijnen van de EMA twee primaire uitkomstmaten aan. Het betreft de vermindering van het aantal dagen waarop zwaar gedronken wordt en de vermindering van de totale alcoholinname. De EMA beschouwt beide uitkomstmaten als primaire uitkomstmaten omdat is aangetoond dat elke dag waarop iemand zwaar drinkt een verhoogd risico geeft op ongelukken, agressie, suïcide en hartstilstand. Een voorwaarde voor registratie van een nieuw geneesmiddel is verder dat er een klinisch relevant verschil versus placebo aanwezig dient te zijn. Voor de risicoclassificatie van personen met alcoholverslaving zijn de klassen en de criteria in de WHO 'International Guide for monitoring alcohol consumption and related harm' geschikt. Deze leidraad onderscheidt vier risiconiveaus: personen met niveau van 'low risk', 'medium risk', 'high risk' en 'very high risk', gebaseerd op de totale hoeveelheid geconsumeerde alcohol per dag.<sup>2</sup>

DRL <sup>a,b</sup>	Total Alcohol Consumption (g/day)	
	Men	Women
Very high risk <sup>c</sup>	>100	>60
High risk	>60 to 100	>40 to 60
Medium risk	>40 to 60	>20 to 40
Low risk	1 to 40	1 to 20

a *International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Related Harm*<sup>10</sup>

b Unless otherwise noted, the risk applies to alcohol consumption on a single day in relation to acute problems and to chronic harm.

c The very high risk category does not exist for chronic harm.

## 2.c. Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 20 juni 2013. De volgende zoektermen werden gebruikt: „nalmefene OR naltrexone AND alcohol OR ethanol” met de limitaties: humans, randomized controlled trial, meta-analysis, systematic review.

Deze search leverde geen relevante publicaties over nalmefene op die niet in het dossier van de fabrikant waren opgenomen. Drie placebogecontroleerde fase III studies naar nalmefene zijn relevant voor deze beoordeling. Twee van deze studies, de ESENSE I<sup>11</sup> en ESENSE II<sup>12</sup> studie betroffen de werkzaamheid, de derde studie<sup>13</sup> (SENSE) betrof de werkzaamheid en de veiligheid. Deze drie studies zijn ook betrokken bij de registratie door EMA en voldoen qua opzet aan de EMA 'Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence'.<sup>13 10</sup> Vanwege het feit dat bestaande middelen (vergelijkende behandeling) slechts een bescheiden en inconsistente werking vertonen, raadt EMA af om direct vergelijkende non-inferioriteitsstudies voor nieuwe geneesmiddelen bij deze indicatie uit te voeren. Met als belangrijk argument dat de bepaling van een geschikte non-inferioriteitsmarge praktisch onmogelijk is.

Voor een correcte indirecte vergelijking tussen nalmefene en naltrexon zijn feitelijk alleen de studies geschikt waarin naltrexon is onderzocht ter vermindering van de alcoholinname. De Cochrane-review 'Opioid-antagonisten bij alcohol-afhankelijkheid'<sup>14</sup> heeft 47 studies over naltrexon geïnccludeerd, maar slechts enkele studies waarin naltrexon is onderzocht bij patiënten die niet eerst detoxificatie hebben ondergaan. Geen van deze specifieke studies is qua opzet en qua omvang geschikt om te kunnen gebruiken als indirecte vergelijkende behandeling voor deze beoordeling van nalmefene (**tabel 2**). Daarom zal voor de bepaling van de therapeutische waarde van naltrexon gebruik gemaakt worden van de overall conclusies van de Cochrane-review.<sup>14</sup>

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

**Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling van nalmefene voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeksopzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias
		aantal	kenmerken				
Studie 12013A, 2012 <sup>13</sup>	gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd <i>SENSE</i> (A2) [ITT]	552*	- Alcoholafhankelijkheid vgl. DSM-IV-TR - ≥ 18 jaar - Geen ernstige andere psychische aandoening vgl. DSM-IV - Geen andere medicatie voor alcoholafhankelijkheid ≤ 3 maanden	nalmefene 18 mg zonodig (n=415)  placebo zonodig (n=137)  Beide armen plus BRENDA†	52 wkn	- Ongunstige effecten - Alcoholconsumptie	Kans op bias aanwezig 37% patiënten valt af, uitval in nalmefene groep iets groter dan in placebo groep
Studie 12014A, Mann, 2012 <sup>11</sup>	gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd <i>ESENSE I</i> (A2) [ITT]	579*	- Alcoholafhankelijkheid vgl. DSM-IV-TR - ≥ 18 jaar - Geen andere psychische aandoening vgl. DSM-IV - Geen andere medicatie voor alcoholafhankelijkheid ≤ 3 maanden	nalmefene 18 mg zonodig (n=290)  placebo zonodig (n=289)  Beide armen plus BRENDA†	24 wkn	- Aantal dagen met hoge consumptie (HDD)** - Totale alcoholconsumptie - % responders§	Kans op bias aanwezig 44% patiënten valt af, hogere uitval in nalmefene groep dan in placebo groep
Studie 12023A, Gual, 2013 <sup>12</sup>	gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd <i>ESENSE II</i> (A2) [ITT]	655*	- Alcoholafhankelijkheid vgl. DSM-IV-TR - ≥ 18 jaar - Geen andere psychische aandoening vgl. DSM-IV - Geen andere medicatie voor alcoholafhankelijkheid ≤ 3 maanden	nalmefene 18 mg zonodig (n=329)  placebo zonodig (n=326)  Beide armen plus BRENDA†	24 wkn	- Aantal dagen met hoge consumptie (HDD)** - Totale alcoholconsumptie - % responders§	Kans op bias aanwezig 41% patiënten valt af, uitval in nalmefene groep en placebo groep gelijk.

\* : FAS (Full Analysis Set): alle gerandomiseerde patiënten met minimaal één geldige post-baseline meting

\*\* : HDD = Heavy Drinking Day. Dag met > 40 g alcohol (4 glazen) consumptie door vrouwen, en > 60 g alcohol

(6 glazen) door mannen.  
 † : BRENDA-programma voor psychosociale en medische ondersteuning van alcoholafhankelijke personen  
 ‡: : het is waarschijnlijk dat mensen met een hogere motivatie om minder te drinken langer aan een studie meedoen  
 § : 'Respons' is gedefinieerd als afname in drinkgedrag van zeer hoog risico naar gemiddeld risico of lager en van hoog of gemiddeld risico naar laag risico of lager (vgl. WHO classificatie).<sup>2</sup>

**Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling**

<i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Kranzler et al, 2009 <sup>15</sup>	Studiepopulatie geen hoog risico alcoholafhankelijkheid
Brown et al, 2009 <sup>16</sup>	Studiepopulatie met psychische comorbiditeit
Johnson et al, 2000 <sup>17</sup>	Te kleine populatie, comedatie
Oslin et al, 2005 <sup>18</sup>	Studiepopulatie met psychische comorbiditeit en comedatie
Schmitz et al, 2004 <sup>19</sup>	Afhankelijkheid van alcohol en cocaïne
Schmitz et al, 2009 <sup>20</sup>	Afhankelijkheid van alcohol en cocaïne
Heinälä et al, 2001 <sup>21</sup>	Te kleine populatie
Garbutt et al, 2005 <sup>22</sup>	Intramusculair naltrexon i.p.v. oraal

**Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling**

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR Selincro® <sup>13</sup>	EMA, Londen, 2012
SmPC Selincro® <sup>9</sup>	EMA, Londen, 2012
New Medicine Report nalmefene <sup>23</sup>	NHS Suffolk, 2013
Opioid antagonists for alcohol dependence <sup>14</sup>	The Cochrane Collaboration, 2010. <a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>
Multidisciplinaire Richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol <sup>1</sup>	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht, 2009
NHG-Standaard Problematisch alcoholgebruik M10 <sup>3</sup>	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht, 2005
EMA/CHMP/EWP/20097/2008, Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence <sup>10</sup>	EMA, London, 18 February 2010
International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. <sup>2</sup>	Department of Mental Health and Substance Dependence Noncommunicable Diseases and Mental Health Cluster. World Health Organisation, 2000.

### 3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van nalmefene is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. De resultaten van de studies ESENSE I, ESENSE II en SENSE zijn betrokken bij deze beoordeling. De studies ESENSE I en ESENSE II, pivotal studies voor de registratie door EMA, vormen de kern van de beoordeling van de gunstige effecten. Voor de ongunstige effecten zijn ook gegevens uit de SENSE studie gebruikt.<sup>13</sup> Als uitgangspunt voor de indirecte vergelijking van nalmefene zal met betrekking tot de therapeutische waarde van naltrexon gebruik gemaakt worden van de resultaten en de conclusies van de Cochrane review 'Opioid antagonists for alcohol dependence'.<sup>14</sup>

#### 3.a. Gunstige effecten

##### Evidentie

##### Beschrijving studies nalmefene.

De studies naar nalmefene zijn uitgevoerd op diverse locaties in verschillende Europese landen en onderzoeken de positieve effecten van nalmefene 18 mg 'zonodig' en van placebo, in aanvulling op medisch advies en ondersteuning ter verbetering van motivatie en therapietrouw (BRENDA). Deze aanpak strookt met de EMA 'Guideline on alcohol dependence'.<sup>10</sup> ESENSE I (n=579) en ESENSE II (n=655) zijn beide gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met een studieduur van 34 weken (inclusief 2 weken screening, 4 weken placebogecontroleerde run-out en 4 weken follow-up). De studies zijn uitgevoerd in een extramurale setting, voor deelname aan de studies was géén voorafgaande detoxificatie nodig. Na twee weken screenen werd de alcoholconsumptie (baseline) van de patiënten bepaald en vond randomisatie plaats. De behandelperiode duurde 24 weken waarin patiënten



de studiemedicatie konden gebruiken, indien ze die nodig hadden. De instructie hierbij luidde om maximaal één tablet in te nemen op elke dag dat het risico bestond om alcohol te gaan drinken, een à twee uur vóór het tijdstip dat men mogelijk zou gaan drinken. Tijdens de tweewekelijkse bezoeken van de patiënten werd de alcoholinname geïnventariseerd en psychosociale ondersteuning gegeven (BRENDA).

#### Inclusiecriteria

Patiënten konden meedoen aan de ESENSE I en ESENSE II studies naar nalmefene indien ze (o.g.v. DSM-IV-TR) in de 4 weken voorafgaand aan de screening minimaal 40 g (mannen) resp. 20 g (vrouwen) alcohol per dag hadden gebruikt. De geïncludeerde patiënten (mannen resp. vrouwen) dronken gemiddeld 20/19 dagen van de voorafgaande 28 dagen (4 weken) meer dan 60/40 g (mannen/vrouwen) pure alcohol per dag en hadden een gemiddelde alcoholconsumptie van 90/85 g per dag. Dit komt overeen met gemiddeld 19 Heavy Drinking Days (HDD's) per 4 weken. Er was vooraf een subgroep gedefinieerd van patiënten vallend onder de WHO-categorieën 'high' en 'very high risk'. Zij hadden gemiddeld 23/21 HDD's in de 4 weken voorafgaand aan de screening, met een gemiddelde dagelijkse alcoholconsumptie van 114/99 g (mannen resp. vrouwen).

#### Uitkomstmaten

De primaire en secundaire uitkomstmaten in de ESENSE I en II studies zijn in overeenstemming met de EMA Guideline on alcohol dependence'.<sup>10</sup> Voor een behandeling gericht op het verminderen van de schade zonder voorafgaande detoxificatie beveelt de Guideline de volgende twee primaire uitkomstmaten aan:

- Afname in aantal dagen waarop zwaar gedronken wordt, afname Heavy Drinking Days (HDD);
- Reductie in totale alcoholconsumptie

#### Ad a.

Een Heavy Drinking Day is gedefinieerd als een dag waarop  $\geq 60$  gram (mannen) of  $\geq 40$  gram (vrouwen) pure alcohol gedronken wordt. Het aantal glazen dat hiermee correspondeert hangt af van het land waar men zich bevindt. In Nederland bevat een standaardconsumptie ca. 10 g alcohol, in Scandinavische landen ca. 12 g alcohol per glas.

#### Ad b.

Verandering in de totale alcoholinname vanaf de uitgangswaarde. Deze uitkomstmaat wordt per maand bepaald en uitgedrukt als totale hoeveelheid pure alcohol in g per dag. Een reductie in alcoholconsumptie is bij patiënten met alcoholgebruik corresponderend met risiconiveau 'very high' tot 'high', direct gerelateerd aan een afname van de mortaliteit. Een reductie van gemiddeld 10 gram pure alcohol per dag resulteert in een verlaging van het mortaliteitsrisico van ca. 33%.<sup>5</sup> De klinische relevantie van een vermindering in alcoholgebruik is vooral aangetoond voor patiënten die zwaar drinken. Eenzelfde vermindering leidt bij deze patiënten tot een grotere gezondheidswinst dan bij patiënten die iets minder zwaar drinken.

#### Secundaire uitkomstmaten

- Percentage responders: een responder geldt als een patiënt bij wie het drinkgedrag na 6 maanden is verbeterd van risiconiveau 'very high' in risiconiveau 'medium' of lager en van risiconiveau 'high' of 'medium' in risiconiveau 'low' of lager.
- Leverbepalingen: maat voor de schade van alcohol aan de lever kan met behulp van de gevalideerde biomarkers: carbohydraat-deficiënt transferrine (CDT), gamma-glutamyltransferase (GGT), mean corpuscular volume (MCV), aspartate aminase (ASAT) en alanine amino transferase (ALAT).

Onderstaande **tabel 4** geeft de gunstige effecten van nalmefene en van placebo weer, op basis van de resultaten van de studies ESENSE I en ESENSE II.

**Tabel 4. Gunstige effecten van nalmefene 18 mg in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met alcoholafhankelijkheid, na 24 weken behandeling**<sup>11 12</sup>

	studie ESENSE I			studie ESENSE II		
	nalmefene 18 mg (n = 290)	placebo (n = 289)	$\Delta$ nalmefene vs. placebo [95% BI]	nalmefene 18 mg (n = 326)	placebo (n = 329)	$\Delta$ nalmefene vs. placebo [95% BI]
<b>primaire eindpunt</b>						
Reductie 'Heavy Drinking Days' per 4 wkn	-11,2	-8,9	-2,3 [-3,8;-0,8] p=0,002	-12,3	-10,6	-1,7 [-3,1;-0,4] p=0,012
Reductie 'Heavy Drinking Days' per 4 wkn t.o.v. t=0 in %	-9,8	-7,8		-10,8	-9,3	

Reductie totale alcoholconsumptie in g/dag	-50,7	-39,7	-11,0 [-16,8;-5,1] p<0,001	-59,0	-54,1	-5,0 [-10,6;0,7] p=0,088
<b>secundaire eindpunt</b>						
Percentage responders <sup>‡*</sup>	36	43	OR=0,71 [0,50;1,00] p=0,048	68	63	OR=1,28 [0,89;1,83] p=0,1833
‡	: een responder geldt als een patiënt bij wie drinkgedrag na 6 mnd is verbeterd van risiconiveau 'very high' in risiconiveau 'medium' of lager en van risiconiveau 'high' of 'medium' in risiconiveau 'low' of lager.					
*	: percentage responders gebaseerd op non-response imputatie in ESENSE I en op het op de meting van de totale alcoholconsumptie gebaseerde 'mixed model repeated measures' in ESENSE II.					

### Evidentie.

In de studies met nalmefene was het doel vermindering van het alcoholgebruik bij patiënten met alcoholafhankelijkheid. Binnen de studiepopulaties van de ESENSE studies met nalmefene werden de volgende drie populaties onderscheiden:

1. All Patients Randomised Set (APRS): alle gerandomiseerde patiënten;
2. All Patients Treated Set (APTS). alle gerandomiseerde patiënten exclusief diegenen die alle studiemedicatie weer retourneerden;
3. Full Analysis Set (FAS): alle patiënten uit de APTS met tenminste één valide post-baseline meting.

De analyse van de werkzaamheid van nalmefene is uitgevoerd op de FAS. Vooraf waren meerdere gevoeligheidsanalyses gespecificeerd (ANCOVA) met gebruikmaking van zowel observed cases, last observation carried forward (LOCF) als baseline observation carried forward (BOCF). Het doel hierbij was het testen van de validiteit van de aannames en onderzoek naar de relatie tussen de aannames in het statistische plan en de schatting van het behandelingseffect. Vanwege het grote aantal patiënten dat zich voortijdig terugtrok uit de onderzoeken heeft EMA expliciet aandacht besteed aan de klinische relevantie van de werkzaamheid, zowel met betrekking tot de grootte van het waargenomen effect als de klinische relevantie ervan in relatie tot het behandelingsdoel 'reductie in het alcoholgebruik'. Een aantal patiënten in de studies reduceerde hun alcoholgebruik onmiddellijk ná het screeningsbezoek en voldeden daarmee effectief niet meer aan de inclusiecriteria op het moment dat de behandeling met nalmefene of placebo begon. Op verzoek van de EMA is post-hoc een subgroepanalyse uitgevoerd waarin deze patiënten van de analyse zijn uitgesloten.

### Resultaten

ESENSE I en II tonen aan dat nalmefene de alcoholconsumptie statistisch significant vermindert bij patiënten met alcoholafhankelijkheid, op basis van de twee co-primaire eindpunten. Uit de studies blijkt dat nalmefene een aanvullend effect heeft ten opzichte van placebo, dat zich vertaalt in een reductie van ongeveer 2 HDD's (zware drinkdagen) per 4 weken. Het verschil in effect tussen nalmefene en placebo op deze uitkomstmaat bedraagt -12,1% in ESENSE I en -8,9% in ESENSE II. Dit effect werd door de registratieautoriteit als klinisch relevant beschouwd.<sup>13</sup> Nalmefene laat werkzaamheid zien in de eerste maand van de behandeling, het effect houdt gedurende de gehele behandelperiode van 24 weken aan. De resultaten van de veiligheidsstudie (SENSE) bevestigen de werkzaamheid van nalmefene voor een duur van 12 maanden.<sup>13</sup>

In de vooraf gespecificeerde subgroep van zware drinkers was het effect van nalmefene het grootst. Dit zijn patiënten uit de risicocategorieën 'high' en 'very high'.<sup>13</sup> Deze groep patiënten bleek 3,7 dagen/4 weken minder zwaar te drinken, vanaf een uitgangswaarde van 21-23 HDD's per 4 weken met een reductie in de totale gemiddelde dagelijkse alcoholinname van 18,3 gram per dag (ESENSE I). In ESENSE 2 waren de resultaten voor deze groep respectievelijk 2,7 dagen en 10,3 gram per dag. Deze cijfers leiden op jaarbasis tot een reductie in het aantal zware drinkdagen van ca. 35-48 dagen. Met betrekking tot de secundaire uitkomstmaten bleken in deze subgroep 57% van de responders tijdens behandeling met nalmefene twee (of meer) risicocategorieën lager uit te komen tegenover 42% van de responders in de placebogroep.<sup>13</sup>

### Beschrijving studies naltrexon.

De Cochrane review over opioïde antagonisten voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid heeft 50 dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studies geïnccludeerd, waarin 7793 patiënten zijn betrokken.<sup>14</sup> Van deze studies hebben er 47 betrekking op onderzoek naar het effect van naltrexon vergeleken met placebo of met een actieve controle met drankgerelateerde uitkomsten. De studies hebben allemaal in extramurale setting plaatsgevonden. De patiënten kregen in bijna alle studies aanvullende psychosociale ondersteuning. De studies met naltrexon verschillen qua opzet en uitvoering enigszins van elkaar. De verschillen hebben betrekking op de specifieke primaire uitkomstmaten, op het trialdesign (twee-armige, drie-armige of zelfs vier-armige trial), op de aard van de naltrexonbehandeling

(mono- of combinatietherapie, orale of injecteerbare toediening). Verder verschillen soort en intensiviteit van de psycho-sociale ondersteuning. De behandelduur was meestal drie maanden.<sup>14</sup>

#### *Inclusiecriteria.*

Als inclusie criterium voor alle studies met naltrexon gold een diagnose van alcohol misbruik of – afhankelijkheid volgens DSM-III-R, DSM-IV of ICD-10 en een leeftijd van  $\geq 18$  jaar. In de meeste studies (n=40) was detoxificatie een voorwaarde om te kunnen worden gerandomiseerd, met als studiedoel het behoud van abstinentie.

#### *Resultaten naltrexonstudies.*

De studies betrokken in de Cochrane review toonden aan dat naltrexon een bescheiden effect heeft op de reductie van de hoeveelheid en de frequentie van alcoholinname, in vergelijking met placebo. Uit de Cochrane review blijkt dat behandeling met naltrexon over de diverse geïncludeerde studies gemiddeld een Risk Ratio= 0,83 (95% CI 0,76; 0,90) laat zien ten opzichte van placebo op de primaire uitkomstmaat 'Return to heavy drinking'. Het effect op het aantal 'Drinking Days' (reductie) door gebruik van naltrexon bedraagt -3,89% (95% CI -5,75;-2,04). Tevens blijkt dat naltrexon gemiddeld 3,35% reductie in aantal Heavy Drinking Days laat zien (95% CI -5,51;-0,99). De reductie van het aantal Heavy Drinking Days is echter een secundaire uitkomstmaat. Tot slot blijkt uit de Cochrane-review dat naltrexon leidt tot een afname van gemiddeld 10,83 g (95% CI -19,69;-1,97) geconsumeerde alcohol per dag (eveneens bepaald als secundaire uitkomstmaat).<sup>14</sup>

#### **Discussie.**

De indirecte vergelijking van de gunstige effecten van nalmefene en naltrexon is moeilijk door de verschillen qua opzet tussen de studies met nalmefene en de studies met naltrexon. Dit geldt ten aanzien van de specifieke uitkomstmaten, het type psychosociale ondersteuning, de duur van de behandeling en de toedieningsvorm/frequentie van de geneesmiddelen ('zonodig' versus 1x daags en oraal versus injecteerbaar depotpreparaat). In de studies met naltrexon zijn niet de absolute afname in het aantal Heavy Drinking Days en de reductie in de hoeveelheid geconsumeerde alcohol ten opzichte van de baseline waarden gescoord, terwijl dat in de ESENSE-studies primaire uitkomsten waren. De studies met naltrexon hebben voornamelijk betrekking op gebruik bij abstinente patiënten (inclusie criterium). De algemene conclusie die op basis van een vergelijking tussen de ESENSE-studies en de Cochrane-review kan worden getrokken is dat zowel nalmefene als naltrexon in aanvulling op psychosociale ondersteuning een beperkt aanvullend effect heeft ten opzichte van placebo bij een behandelduur van 12 tot 24 weken. Een vergelijking tussen de effecten van nalmefene en van naltrexon die een verschil tussen beide geneesmiddelen zou kunnen aantonen is momenteel op basis van de beschikbare studies niet mogelijk. Een direct vergelijkende studie is niet uitgevoerd en is moeilijk qua opzet. De EMA stelt in de 'Guideline on the development of medicinal products for alcohol dependence' dat, gezien de bescheiden effecten van de beschikbare medicamenteuze behandelingen voor behandeling van alcoholafhankelijkheid, de definitie van een betrouwbare marge voor non-inferioriteit vrijwel onmogelijk is.<sup>10</sup> Een direct vergelijkende non-inferioriteitsstudie wordt op dit moment dan ook niet geschikt geacht om de werkzaamheid van een nieuw geneesmiddel tegen overmatig alcoholgebruik aan te tonen.

#### **Conclusie.**

Op basis van de resultaten op de primaire uitkomstmaten 'reductie zware drinkdagen (HDD's) en totale alcoholconsumptie' blijkt dat nalmefene de alcoholconsumptie bij patiënten met alcoholafhankelijkheid statistisch significant vermindert. Ten opzichte van placebo heeft nalmefene een aanvullend behandel-effect dat zich vertaalt in een reductie van ongeveer twee HDD's per vier weken en een reductie in totale alcoholconsumptie van 10 gram (1 standaardglas) per dag. Op basis van een indirecte vergelijking met naltrexon is er geen aanwijzing voor een bewezen klinisch relevant verschil in gunstige effecten tussen nalmefene en naltrexon. Beide geneesmiddelen hebben een overeenkomstig werkingsmechanisme. Aangezien zowel nalmefene als naltrexon een bescheiden effect hebben, is de kans op het aantonen van een klinisch relevant verschil tussen beide geneesmiddelen klein. Concluderend kan worden gesteld dat nalmefene vergelijkbare gunstige effecten heeft als naltrexon voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid bij een behandelduur van drie tot zes maanden.

#### **3.b. Ongunstige effecten**

**Tabel 5. Ongunstige effecten van nalmefene en naltrexon**<sup>9 14 24</sup>

	<i>nalmefene</i> <sup>9</sup>	<i>naltrexon</i> <sup>14 24</sup>
Meest frequent	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )
	- misselijkheid	- misselijkheid
	- slaapstoornissen	- slaapstoornissen
	- hoofdpijn	- hoofdpijn
	- duizeligheid	- rusteloosheid, zenuwachtigheid

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- gastro-intestinale bijwerkingen</li> <li>- gewrichts- en spierpijn</li> </ul>
	Vaak (1-10%) <ul style="list-style-type: none"> <li>- verhoogde transpiratie</li> <li>- spierspasmen</li> <li>- gebrek aan eetlust</li> <li>- hartkloppingen</li> <li>- braken</li> <li>- droge mond</li> <li>- vermoeidheid</li> </ul>	Vaak (1-10%) <ul style="list-style-type: none"> <li>- verhoogde transpiratie</li> <li>- verhoogde traansecretie</li> <li>- duizeligheid</li> <li>- gebrek aan eetlust</li> <li>- pijn op de borst</li> <li>- diarree, constipatie</li> </ul>
	Frequentie niet bekend <ul style="list-style-type: none"> <li>- verwarring, hallucinaties</li> </ul>	
Ernstig	Geen	Zelden ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1000$ ) <ul style="list-style-type: none"> <li>- depressie (zelden)</li> <li>- leverstoornissen (zelden)</li> </ul> Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) <ul style="list-style-type: none"> <li>- idiopathische trombocytopenische purpura</li> </ul>

### Evidentie.

**Tabel 5** geeft een overzicht van de bijwerkingen van nalmefene en van naltrexon. Meer dan 3.000 patiënten zijn blootgesteld aan nalmefene tijdens klinische studies. Algemeen genomen lijkt het veiligheidsprofiel consistent over alle uitgevoerde klinische studies. De frequenties van de bijwerkingen in **tabel 5** zijn berekend op basis van drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij patiënten met alcoholafhankelijkheid. Hierbij zijn 1144 patiënten tot maximaal een jaar blootgesteld aan nalmefene 1x daags 'zonodig'.

Tijdens de studies gebruikten patiënten in de nalmefene-groep gemiddeld 51% van de dagen het geneesmiddel (het gebruik was immers 'zonodig'). Verder staakte 43% van de patiënten in de nalmefene-groep het onderzoek, terwijl dat in de placebogroep 34% was. Bijwerkingen waren in de nalmefene-groep in 10% van de gevallen verantwoordelijk voor het staken. In de placebo-groep vormden bijwerkingen in 4% van de gevallen de reden voor staken. De totale incidentie van aan de medicatie gerelateerde bijwerkingen tijdens de studies was in de nalmefene-groep 75% en in de placebo-groep 63%. Meer dan 10% van de met nalmefene behandelde patiënten ondervonden relatief ernstige aan de medicatie gerelateerde bijwerkingen, zoals duizeligheid, misselijkheid of braken, slapeloosheid en hoofdpijn. De meeste van deze reacties waren mild of matig, gerelateerd aan het starten van de behandeling, en van korte duur (een paar uur tot een paar dagen). Een verwarde toestand en, in zeldzame gevallen, hallucinaties en dissociatie kwamen soms voor tijdens de klinische studies, mogelijk verschijnselen van een alcoholische psychose, een alcoholonthoudingsyndroom of een comorbide psychiatrische aandoening. De CHMP heeft geconcludeerd dat de beschikbare gegevens niet erop duiden dat nalmefene een toename in suïcideneigingen veroorzaakt. Gegevens van de (pre)klinische studies en uit de literatuur wijzen niet op enige vorm van afhankelijkheid of mogelijkheid tot misbruik van nalmefene. Leverafwijkingen kwamen even vaak voor in de met nalmefene behandelde patiënten als in de placebo-groep waaruit geconcludeerd kan worden dat gebruik van nalmefene niet resulteert in een additionele beperking van de leverfunctie.<sup>9</sup>

De Cochrane review 'Opioid antagonists for alcohol dependence' meldt op basis van de analyse van ruim 45 klinische studies over naltrexon dat het gebruik hoofdzakelijk leidt tot gastro-intestinale bijwerkingen (pijn onderbuik, verminderde eetlust, misselijkheid en braken) en slaapgerelateerde bijwerkingen (slaperigheid overdag, slapeloosheid, lethargie, zwakte). Andere bijwerkingen waren wazig zien, afgenomen libido, depressie, duizeligheid en nachtmerries.<sup>14</sup>

### Discussie.

Duizeligheid, misselijkheid en/of braken en slapeloosheid zijn de meest voorkomende ongunstige effecten bij het gebruik van nalmefene. Deze bijwerkingen treden alle ook 'zeer vaak' tot 'vaak' op bij het gebruik van naltrexon voor alcoholafhankelijkheid. Dit is verklaarbaar op basis van de vergelijkbare chemische structuur en het vergelijkbare werkingsmechanisme van beide geneesmiddelen.

### Conclusie.

Gebruik van nalmefene leidt in 10% van de gevallen tot het staken van de behandeling ten gevolge van bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen waren misselijkheid, duizeligheid, slapeloosheid en hoofdpijn. De meeste van deze reacties waren licht tot matig van aard, traden op aan het begin van de behandeling en waren van korte duur. Het bijwerkingenprofiel van nalmefene en oraal naltrexon is vergelijkbaar. Over de veiligheid van nalmefene bij langdurig gebruik ontbreken gegevens.

### 3.c.1 Ervaring

**Tabel 6. Ervaring met nalmeffene en naltrexon \***

	<i>nalmeffene</i>	<i>naltrexon</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		X
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		

\*Bron: criteria voor beoordeling therapeutische waarde; [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).

### Conclusie.

Nalmeffene is sinds kort door EMA geregistreerd voor behandeling van alcoholafhankelijkheid. De ervaring is dan ook nog zeer beperkt. Naltrexon is sinds 1994 in de VS in gebruik voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid en sinds 2004 op de markt in Nederland; de ervaring met dit geneesmiddel is voldoende.

### 3.c.2 Toepasbaarheid

#### *Contra-indicaties:*

Er zijn geen belangrijke verschillen in contra-indicaties tussen nalmeffene en naltrexon.

#### *Specifieke groepen:*

Met nalmeffene is beperkte ervaring in patiënten met huidige psychiatrische comorbiditeit, significante instabiele somatische ziekte, historie van convulsieve aandoeningen en met langdurige behandeling van patiënten met cardiale aandoeningen. Nalmeffene dient dan ook met voorzichtigheid gebruikt te worden in deze groepen. Bij actuele psychiatrische comorbiditeit, zoals een depressieve stoornis, is tijdens de behandeling alertheid geboden op latente neigingen tot zelfmoord. Naltrexon wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar en bij ouderen vanwege een gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. Gebruik van hoge doses opioïden tegelijk met naltrexon kan leiden tot levensbedreigende opioïdvergiftiging door verminderde ademhalingsfunctie en circulatie. Als naltrexon wordt gebruikt door opioïdafhankelijke patiënten kunnen er snel ontwenningssverschijnselen optreden: de eerste symptomen kunnen binnen 5 minuten verschijnen, de laatste na 48 uur. De behandeling van ontwenningssverschijnselen is symptomatisch. Ook bij nalmeffene dient voorzichtigheid betracht te worden bij het gebruik van opioïden, maar de risico's zijn door een verschil in bindingskarakteristieken kleiner dan bij naltrexon.

#### *Interacties:*

Gebaseerd op in vitro studies, worden er geen klinisch relevante interacties verwacht tussen nalmeffene, of haar metabolieten, en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door de meest voorkomende CYP450- en UGT-enzymen of membraantransporteiwitten. Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die sterke inhibitoren zijn van het UGT2B7-enzym (bijvoorbeeld diclofenac, fluconazol, medroxyprogesteronacetaat, meclofenamine zuur) kan de blootstelling aan nalmeffene significant verhogen. Bij incidenteel gebruik lijkt het risico klein, maar bij langdurige gelijktijdige behandeling met een sterke UGT2B7-inhibitor, kan de mogelijkheid van verhoogde blootstelling aan nalmeffene niet uitgesloten worden. Omgekeerd kan gelijktijdig gebruik met een UGT-inducerend middel (bijvoorbeeld dexamethason, fenobarbital, rifampicine, omeprazol) mogelijk leiden tot subtherapeutische nalmeffene plasmaconcentraties.

Klinische en onderzoeksgegevens over het effect van naltrexon op de farmacokinetiek van andere middelen zijn beperkt. Uit in vitro onderzoek is gebleken dat naltrexon en zijn voornaamste metaboliet niet worden gemetaboliseerd via humane CYP450-enzymen. Het is daarom onwaarschijnlijk dat er interactie is tussen naltrexon en geneesmiddelen die het CYP450 enzymstelsel remmen. Gegevens uit een veiligheids- en tolerantiestudie met gelijktijdige toediening van naltrexon en acamprosaat, liet zien dat naltrexon toediening significant de plasma spiegel van acamprosaat verhoogde. Interactie tussen naltrexon en andere psychofarmaca is niet onderzocht.

*Waarschuwingen en voorzorgen:* Uit onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit van nalmeffene gebleken. Nalmeffene wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Wanneer in een noodsituatie toediening van opioïden noodzakelijk is bij een patiënt die nalmeffene gebruikt, kan een grotere hoeveelheid opioïden dan gewoonlijk nodig zijn om het gewenste effect te bereiken. Zorgvuldige monitoring is dan nodig op symptomen van ademhalingsdepressie en andere bijwerkingen. Het gebruik van nalmeffene moet een week voor het voorziene gebruik van opioïden tijdelijk stopgezet worden, bijvoorbeeld bij mogelijk gebruik van opioïde analgetica tijdens electieve chirurgie. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van andere geneesmiddelen die opioïden bevatten, bijvoorbeeld hoestmiddelen, orale opioïde analgetica.

Dezelfde waarschuwingen en voorzorgen gelden voor behandeling met naltrexon. Daarnaast luidt het advies om behandeling met naltrexon voor alcoholafhankelijkheid te laten starten en controleren door een arts met ervaring op dat gebied. Afwijkende leverfunctie parameters zijn gerapporteerd bij patiënten met overgewicht en bij ouderen die doses tot 300 mg/dag naltrexon kregen. Leverfunctie controle dient plaats te vinden voor en tijdens de behandeling. Behandeling met naltrexon van patiënten met serum leverenzymwaarden die hoger zijn dan 3x de normale waarden en van patiënten met een gestoorde nierfunctie, verdient speciale aandacht.

#### **Conclusie.**

De toepasbaarheid van nalmeferne is vergelijkbaar maar wat breder dan die van naltrexon.

### **3.c.3 Gebruiksgemak**

**Tabel 7. Gebruiksgemak van nalmeferne en naltrexon**

	<i>nalmeferne</i>	<i>Naltrexon</i>
toedieningswijze	oraal	Oraal
toedieningsfrequentie	zonodig	1x/dag

Zowel nalmeferne als naltrexon worden oraal ingenomen. Nalmeferne is bestemd voor gebruik op 'zonodig' basis, naltrexon wordt eenmaal daags gebruikt en kan volgens de SmPC ook in een driemaal wekelijks schema gegeven worden.

#### **Discussie.**

Nalmeferne hoeft alleen gebruikt te worden wanneer de patiënt een aandrang tot drinken voelt of ziet aankomen. Uit de klinische studies blijkt dat patiënten gemiddeld ongeveer 1x in de 2 dagen nalmeferne gebruiken. Daarom kan de blootstelling aan nalmeferne beperkt worden. Aangezien er geen direct vergelijkend onderzoek tussen nalmeferne en naltrexon is uitgevoerd, is niet bewezen of de 'zonodig' dosering een voordeel is in termen van gebruiksgemak. Het 'zonodig' gebruik kan ook nadelen hebben omdat het niet altijd is te voorzien wanneer de behoefte of gelegenheid tot drinken zich zal voordoen. Omdat de inname van nalmeferne een à twee uur van tevoren moet plaatsvinden, kan in onverwachte situaties de bescherming niet op tijd aanwezig zijn.

#### **Conclusie.**

Het gebruiksgemak van nalmeferne en naltrexon is vergelijkbaar.

### **3.d. Eindconclusie therapeutische waarde**

Nalmeferne heeft een gelijke therapeutische waarde als naltrexon bij medicamenteuze behandeling van alcoholafhankelijkheid gericht op de reductie van de alcoholconsumptie. Deze conclusie is gebaseerd op een indirecte vergelijking tussen de resultaten van placebogecontroleerd onderzoek met nalmeferne en de resultaten van een Cochrane review over naltrexon. Bij een behandeling van alcoholafhankelijkheid gedurende drie tot 6 maanden, in combinatie met psychosociale ondersteuning, leidt gebruik van nalmeferne tot een bescheiden, maar klinisch relevante vermindering van de alcoholconsumptie. Zowel de mate van reductie in het alcoholgebruik als de aard en ernst van de bijwerkingen die zich voordoen bij behandeling met nalmeferne zijn vergelijkbaar bij behandeling met naltrexon.

## **4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR**

### **4.a. Claim van de fabrikant**

Voor zowel nalmeferne als naltrexon is duidelijk aangetoond dat deze middelen in aanvulling op psychosociale ondersteuning tot een klinisch relevante vermindering van de alcoholconsumptie leiden. Deze verminderde alcoholinname is direct gerelateerd aan het verminderen van de fysieke, sociale en maatschappelijke schade ten gevolge van alcoholmisbruik en is een internationaal en nationaal geaccepteerde behandeldoelstelling. De veiligheid van beide middelen is goed. Weliswaar leidt het gebruik van nalmeferne en naltrexon regelmatig tot bijwerkingen, maar deze zijn vrijwel in alle gevallen van lichte en voorbijgaande aard en treden hoofdzakelijk aan het begin van de behandeling op. Qua toepasbaarheid en gebruiksgemak zijn er geen belangrijke verschillen tussen naltrexon en nalmeferne. De ervaring met naltrexon is groter dan die met nalmeferne. Gezien de grote overeenkomsten tussen nalmeferne en naltrexon, zowel in werkingsmechanisme als gunstige en ongunstige effecten, toepasbaarheid en gebruiksgemak heeft nalmeferne een therapeutische waarde die gelijk is aan de standaardbehandeling met naltrexon.

### **4.b. Oordeel WAR over de claim van de fabrikant**

Op basis van de effecten van nalmefene in twee placebogecontroleerde gerandomiseerde studies, vergeleken met de effecten van naltrexon zoals gerapporteerd in een Cochrane-review, kan de conclusie getrokken worden dat beide geneesmiddelen een gelijke therapeutische waarde hebben bij de behandeling van alcoholafhankelijkheid.

## 5. Literatuur

- <sup>1</sup> CBO Richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol. 2009.
- <sup>2</sup> Department of Mental Health and Substance Dependence Noncommunicable Diseases and Mental Health Cluster World Health Organization. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. WHO, 2000.
- <sup>3</sup> NHG-Richtlijn Problematisch alcoholgebruik M10. 2005.
- <sup>4</sup> Centraal Bureau voor de Statistiek. STATLINE (<http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?DM=SLNL&PA=81175ned&D1=9&D2=a&D3=a&D4=0&D5=l&VW=T>) -2011.
- <sup>5</sup> Rehm J, Shield KD, Gmel G, Rehm MX, Frick U. Modeling the impact of alcohol dependence on mortality burden and the effect of available treatment interventions in the European Union. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(2):89-97.
- <sup>6</sup> Spanagel R, Vengeliene V. New pharmacological treatment strategies for relapse prevention. *Curr Top Behav Neurosci* 2011;13:583-609.
- <sup>7</sup> RIVM-rapport 340001001: Ranking van drugs, Een vergelijking van de schadelijkheid van drugs. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Bilthoven. 2009.
- <sup>8</sup> NICE clinical guideline 115: Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. February 2011. [guidance.nice.org.uk/cg115](http://guidance.nice.org.uk/cg115).
- <sup>9</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Samenvatting van de productkenmerken Selincro®, nalmefene. 2012.
- <sup>10</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. 18-Feb-2010.
- <sup>11</sup> Mann K, Bladstrom A, Torup L, Gual A, van den Brink W. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. 2013;15;73(8):706-13.
- <sup>12</sup> Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;3 (e-pub).
- <sup>13</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report for Selincro. 2012.
- <sup>14</sup> Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD001867.
- <sup>15</sup> Kranzler HR, Tennen H, Armeli S, Chan G, Covault J, Arias A et al. Targeted naltrexone for problem drinkers. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29(4):350-357.
- <sup>16</sup> Brown ES, Carmody TJ, Schmitz JM, Caetano R, Adinoff B, Swann AC et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of naltrexone in outpatients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33(11):1863-1869.
- <sup>17</sup> Johnson BA, Ait-Daoud N, Prihoda TJ. Combining ondansetron and naltrexone effectively treats biologically predisposed alcoholics: from hypotheses to preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24(5):737-742.
- <sup>18</sup> Oslin DW. Treatment of late-life depression complicated by alcohol dependence. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13(6):491-500.
- <sup>19</sup> Schmitz JM, Stotts AL, Sayre SL, DeLaune KA, Grabowski J. Treatment of cocaine-alcohol dependence with naltrexone and relapse prevention therapy. *Am J Addict* 2004;13(4):333-341.
- <sup>20</sup> Schmitz JM, Lindsay JA, Green CE, Herin DV, Stotts AL, Moeller FG. High-dose naltrexone therapy for cocaine-alcohol dependence. *Am J Addict* 2009;18(5):356-362.
- <sup>21</sup> Heinälä P, Alho H, Kiianmaa K, Lonnqvist J, Kuoppasalmi K, Sinclair JD. Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(3):287-292.
- <sup>22</sup> Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM, Silverman BL et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(13):1617-1625.
- <sup>23</sup> New Medicine Report nalmefene NHS Suffolk. Suffolk PCT Drug & Therapeutics Committee. 22 jan 2013.
- <sup>24</sup> SmPC van naltrexon hydrochloride 50 PCH. 2013. <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm>.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 29 juli 2013

5 De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in het hoofdstuk 'Middelen bij de behandeling van verslavingsziekten' van het Farmacotherapeutisch Kompas.

## Bijlage

### Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

#### 10 Kosten

##### Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

	<i>nalmefene 18 mg</i>	<i>naltrexon 50 mg</i>
prijs* voor 14 tabletten	<b>€ 51,24</b>	<b>€ 19,88 - € 24,15</b>
kosten per 28 dagen**	<b>€ 102,48</b>	<b>€ 39,77 - € 52,29</b>

\* Bron: Z-index. [juli 2013]

\*\* Gebruik van nalmefene is 'zonodig' 1x daags 1 tablet. Kosten voor 28 dagen zijn bij inname 1 tablet elke dag. Bij minder frequente inname zullen de werkelijke kosten lager zijn. Gebruik van naltrexon is 1x daags 1 tablet.

15 **Voorlopig FK-advies:** [zie kompas]

##### Voorstel:

20 Nalmefene kan in combinatie met intensieve psychosociale begeleiding worden toegepast als ondersteuning bij de beperking van de alcoholinname, zonder een voorafgaande detoxificatie. Het kan zonodig worden gebruikt, 1-2 uur voordat er een risico is voor alcoholgebruik. Er is geen vergelijkend onderzoek beschikbaar met de overige middelen die toegepast worden om het alcoholgebruik te verminderen bij alcoholverslaving. De bijwerkingen zijn van meestal lichte en voorbijgaande aard. Langetermijn gegevens over effectiviteit en bijwerkingen ontbreken.