

Buprenorfina subcutánea de liberación prolongada en el tratamiento de la dependencia a opiáceos

Subcutaneous buprenorphine depot formulations for treatment of opioid use disorder

Eduardo López-Briz¹ y Ricardo Giner García²

¹ Servicio de Farmacia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. CASP España.

² Ivatad Valencia Adicciones. Valencia, España.

Recibido: 16/03/2021 · Aceptado: 18/03/2021

Referencia

Lofwall MR, Walsh SL, Nunes EV, Bailey GL, Sigmon SC, Kampman KM, et al. (2018). Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 178(6):764-73. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.1052.

RESUMEN

La adicción a opiáceos continúa siendo un grave problema de salud pública. Se estima que en EEUU se producen más de 33.000 muertes anuales por sobredosis, y en los últimos meses ha saltado a los medios de comunicación de manera muy significativa, siendo calificada como “crisis” o “epidemia” de los opiáceos.

La farmacoterapia de esta adicción permite disponer de diferentes herramientas terapéuticas. Una de ellas es la buprenorfina sublingual (BSL) que a pesar de su eficacia presenta algunos problemas como la falta de adherencia al tratamiento, el desvío hacia canales de venta ilegal o la administración por vía intravenosa, entre otros.

En un intento de reducir estas limitaciones se desarrolló una formulación de buprenorfina de administración subcutánea (SC) de liberación prolongada (BSC-LP) que permitía su dosificación semanal o mensual. Un estudio previo en voluntarios adictos que no buscaban abandonar los opiáceos demostró que una dosis única semanal de 32 mg de BSC-LP suprimió el síndrome de abstinencia y el *craving* en 24 horas, y además fue capaz de bloquear la apatencia por 18 mg de hidromorfona parenteral (Walsh et al., 2017).

El estudio que aquí se comenta evaluó la eficacia de BSC-LP frente a buprenorfina-naloxona sublingual (B+N-SL) en el tratamiento de la adicción a opiáceos en un estudio de no inferioridad en fase 3, aleatorizado, con-

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



trolado, doble ciego y con doble enmascaramiento, con una duración de 24 semanas.

Para ello, se incluyeron pacientes de 18-65 años, diagnosticados de adicción a opiáceos moderada-grave, considerados como apropiados para tratamiento con buprenorfina y que solicitaron asistencia voluntariamente, aunque se pagó por asistencia a las visitas de control. Se excluyeron los pacientes que habían recibido farmacoterapia para la adicción a opiáceos o cualquier medicamento en investigación en los 60 días o las 4 semanas previos respectivamente, además de pacientes con SIDA, dolor crónico, embarazo, lactancia, hipersensibilidad o alergia a los medicamentos ensayados, tratados con inhibidores del CYP450 3A4, con ideaciones suicidas, riesgo de torsades de pointes, hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia o aumento de la creatinina.

Los pacientes aleatorizados acudieron a la clínica donde se iba a realizar el estudio con síndrome de abstinencia y recibieron el primer día 4 mg de BSL con 1 mg de naloxona. Si toleraron esta dosis, se aleatorizaron mediante un sistema informático centralizado para recibir BSC-LP más placebo SL (grupo experimental) o placebo SC más B+N-SL. Las dosis al final de la primera semana fueron de 24 mg/semana de BSC-LP y de 16 mg de B+N-SL. En las semanas posteriores las dosis de ambos grupos se ajustaron de manera flexible de acuerdo con las necesidades de los pacientes.

La administración parenteral de los medicamentos fue llevada a cabo por personal no cegado pero que no participó en la evaluación de los resultados. El placebo SC y la BSC-LP fueron idénticos en apariencia.

Los resultados primarios considerados fueron el porcentaje de orinas negativas a opiáceos entre las semanas 1 a 24 (patrón EMA),

y la tasa de respondedores (patrón FDA), entendiendo como respondedor aquel paciente sin evidencia de uso ilícito de sustancias (por pruebas en orina y autodeclaración) en los tiempos predeterminados. Los resultados secundarios analizados fueron la retención en el estudio, el porcentaje medio de orinas negativas a opiáceos analizadas según la función de distribución acumulada y la puntuación en escalas de abstinencia, además de la seguridad de tratamiento, entre otros. El análisis de los resultados se hizo por intención de tratar y se fijó un margen de no inferioridad del 10%, de acuerdo con los protocolos de la FDA.

Se aleatorizaron 428 pacientes, 215 en el grupo control y 213 en el grupo experimental; de ellos, finalizaron la fase 1 (primeras 12 semanas) 170 y 171 pacientes respectivamente, y la fase 2 (semanas 13 a 24) 156 y 147 pacientes. Ambos grupos estuvieron bien balanceados en sus características basales, siendo lo más destacable que alrededor del 70% eran dependientes de heroína y el resto de opiáceos de prescripción.

Ambos resultados primarios considerados (porcentaje de orinas negativas y tasa de respondedores) cumplieron los criterios de no inferioridad de BSC-LP frente a B+N-SL, es decir, no hubo diferencias superiores al 10% entre ellos. Uno de los resultados secundarios (porcentaje medio de orinas negativas a opiáceos analizadas según la función de distribución acumulada) fue superior en el grupo de BSC-LP. Por otro lado, el análisis de los resultados por fases, mostró que BSC-LP fue superior a B+N-SL en el porcentaje de orinas negativas en las semanas 13-24 pero no en las semanas 1-12.

Las dosis medias administradas de los fármacos en las fases 1 (semanas 1-12) y 2 (semanas



13-24) fueron de $18,5 \pm 4,2$ mg/día y $19,6 \pm 4,9$ mg/día para la B+N-SL y de $26,6 \pm 4,4$ mg/semana y $108,4 \pm 21,2$ mg/semana para la BSC-LP. Se administró medicación de rescate (8 mg/semana de buprenorfina SC) en la fase 2 a 17 participantes del grupo B+N-SL (7,9%) y a 14 del grupo BSC-LP (6,6%).

Con respecto a la seguridad, fue similar entre ambos tratamientos. Un 29,8% de los pacientes del grupo B+N-SL y un 32,9% de los del grupo BSC-LP presentaron más de un efecto adverso relacionado con la medicación administrada, pero sólo un 7% y un 2,8% respectivamente fueron de gravedad. Se registraron 5 sobredosis (2,3%) en el grupo B+N-SL por ninguna en el grupo de intervención, y únicamente se registró una muerte en el grupo de BSC-LP. Los eventos no deseados más frecuentes fueron dolor, eritema o prurito en el punto de inyección, cefalea, estreñimiento, náuseas, infecciones del tracto urinario e insomnio, en porcentajes que oscilaron entre el 4,7% y el 8,9%.

Las fortalezas del estudio son importantes e incluyeron un robusto diseño, una muestra variada de pacientes y comparación con un tratamiento activo. Sin embargo, no se pudo comprobar la adherencia a B+N-SL.

Los autores concluyeron que BSC-LP es eficaz en la adicción a opiáceos y supone una alternativa de tratamiento a las disponibles hasta el momento.

COMENTARIO

De acuerdo con el último informe del *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (2020), casi 90.000 personas solicitaron atención en la Unión Europea para el tratamiento de adicción a opiáceos, y se

produjeron 8.317 muertes por sobredosis de este tipo de sustancias, dato que casi con toda seguridad está infraestimado. En nuestro país, con cifras del año 2017, casi 60.000 pacientes estaban en tratamiento de sustitución con opiáceos, cerca de un 10% del total casos de la Unión Europea.

Como es sabido, el tratamiento farmacológico para la dependencia de opiáceos se basa principalmente en la terapia de mantenimiento con agonistas (metadona) o agonistas-antagonistas (buprenorfina) de larga duración de acción (Organización Mundial de la Salud, 2020). En España se dispone comercialmente de metadona y de buprenorfina, sola o asociada a naloxona, con un predominio claro de la primera. Recientemente se ha comercializado en nuestro país (20/11/2018), la presentación de buprenorfina SC de acción prolongada utilizada en el ensayo clínico antes comentado, bajo la marca Buvidal®.

En realidad, la idea de la administración SC de buprenorfina no es una novedad. En números pasados de esta revista comentábamos ya la posible utilidad de los implantes SC del fármaco y mostrábamos ciertas reservas acerca de su valor en práctica clínica real (López-Briz, 2018). También recientemente (19/06/2019), ha sido aprobada por la Agencia Europea del Medicamento la única presentación de implante SC de buprenorfina bajo el nombre comercial de Sixmo®, el equivalente a Probuphine® en Estados Unidos.

Otros preparados de buprenorfina SC de liberación prolongada han sido objeto de ensayos clínicos (Rosenthal & Goradia, 2017; Chappuy *et al.*, 2020; Schulte *et al.*, 2020). Uno de ellos (Norvek®), ensayado



en la práctica clínica pero no comercializado, utilizaba un polímero biodegradable que microencapsulaba el principio activo permitiendo su liberación gradual sostenida (Simon *et al.*, 2004). Más recorrido ha tenido otra formulación, registrada en EEUU bajo la marca Sublocade® y todavía no autorizada en Europa, que utiliza una tecnología denominada Atrigel®. Está basada en la formación de un gel, escasamente soluble en los fluidos corporales, tras la administración de un polímero no soluble en donde va disuelto el principio activo (Malik *et al.*, 2010), y que ha sido evaluada en un ensayo en fase 3 reciente comparado con placebo (Haigh *et al.*, 2019). La formulación de buprenorfina del ensayo de Lofwall *et al.* comentado (Lofwall *et al.*, 2018) utiliza un procedimiento similar al anterior, denominado de “cristal fluido”. Consiste básicamente en un polímero disuelto en lípidos de baja viscosidad que en contacto con los fluidos corporales se transforma en un gel viscoso que libera buprenorfina a una velocidad controlada (Rosenthal & Goradia, 2017). En un estudio preliminar de diseño muy complejo, la buprenorfina administrada de forma SC mediante esta tecnología se mostró capaz de suprimir el síndrome de abstinencia a opiáceos y bloquear el efecto de la administración de hidromorfona (Walsh *et al.*, 2017) lo que permitió la realización del ensayo en fase 3.

El ensayo de Lofwall *et al.* (2018) fue el que condujo al registro y autorización en Europa de la comercialización de Buvidal®. Como hemos visto, se trata de un ensayo de no inferioridad, que es éticamente más recomendable en la indicación estudiada que la comparación de superioridad con placebo, dado que se conoce la existencia de tratamientos activos, como es la B+N-SL.

En este tipo de ensayos es crítica la correcta elección del margen de no inferioridad, parámetro que se conoce como “delta”, y que representa la máxima diferencia de efecto aceptada (generalmente del resultado principal) para considerar que los resultados no son diferentes. Usualmente, estos márgenes son fijados por las agencias evaluadoras para cada indicación o grupo terapéutico; en este caso, se adoptó el margen de no inferioridad recomendado por la FDA del 10% en la tasa de respondedores, es decir, se consideraron equivalentes (o “no inferiores”) ambos tratamientos porque la diferencia en la tasa de pacientes que respondieron (de acuerdo con los criterios prefijados) fue inferior al 10%.

Resulta fundamental en los ensayos clínicos sobre la adicción a opiáceos una elección adecuada de la muestra de pacientes a estudiar. Así como en otros estudios con buprenorfina (Rosenthal *et al.*, 2016) se escogieron pacientes predominantemente adictos a opiáceos de prescripción, en detrimento de los adictos a opiáceos ilegales, en el trabajo de Lofwall *et al.* (2018) se invirtió esa proporción, ya que el 70% de los participantes eran adictos a la heroína. Parece que, en un principio, esta muestra se asemejará más a la población real del uso del fármaco.

Otro aspecto interesante relacionado con la población escogida, frecuente en los estudios de este tipo, es la remuneración a los participantes. En el estudio de Lofwall *et al.* (2018) se pagó a los participantes hasta 75 \$ (media 50 \$) por visita, lo que evidentemente mejoró la retención en el ensayo. Es difícil extrapolar las tasas de permanencia en el tratamiento en condiciones de vida real, que fueron de cerca del 70% en las 12 primeras semanas y del 60% en las 4 semanas posteriores a la finalización del ensayo. Un



estudio de seguimiento a largo plazo, continuación del anterior, fue publicado por el mismo grupo de trabajo con un diseño abierto y una duración de 48 semanas, sin que se hiciera mención al pago por visita y con tasas de retención del 73,6% al final del periodo de seguimiento (Frost *et al.*, 2019), lo que parece proporcionar altas esperanzas acerca de su uso en condiciones no experimentales.

Finalmente, es necesario considerar los costes del tratamiento en comparación con su alternativa natural, que parece ser la B+N-SL. De acuerdo con la ficha técnica de Buvidal[®], una dosis diaria de 12-16 mg de buprenorfina SL se corresponde con una dosis semanal de 24 mg o 96 mg mensuales de buprenorfina SC (Buvidal[®], ficha técnica). El coste mensual a precio de venta al público de 16 mg de la forma SL sería de 120,1 € (asociada a 2 mg de naloxona por comprimido de 8 mg), mientras que 96 mg de BSC-LP costarían 336,87 €. Dado que el efecto clínico es equivalente, tal y como demuestra el ensayo de Lofwall (Lofwall *et al.*, 2018), cabría preguntarse si la mejora en la adherencia y la reducción de los riesgos asociados al consumo de opiáceos ilegales compensa el coste adicional del tratamiento, aunque es posible que, siguiendo con las veleidades a que nos somete frecuentemente el mercado de medicamentos, no exista otra alternativa, ya que a fecha actual (marzo de 2021), la forma SL de buprenorfina asociada a naloxona se encuentra en problemas de suministro (www.botplusweb.portalfarma.com). Sin embargo, hay que añadir para completar la información que, en algunas comunidades autónomas, Buvidal[®] se dispensará desde las Unidades de Atención Farmacéutica al Paciente Externo Hospitalarias para ser administrado por las Unidades de Conductas

Adictivas correspondientes. Esto reducirá los costes del tratamiento y eximirá al paciente de pagos en las oficinas de farmacia.

En resumen, la comercialización en España de BSC-LP supone incorporar al arsenal terapéutico del tratamiento de la adicción a opiáceos (no demasiado abundante, por otra parte) una nueva herramienta cuyo papel definitivo habrá que definir en condiciones de práctica clínica real.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Buvidal[®]. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181336006/FT_1181336006.pdf (acceso marzo 2021).
- Chappuy, M.; Trojak, B.; Nubukpo, P.; Bachellier, J.; Bendimerad, J.; Brousse, G.; *et al.* (2020). Prolonged-release buprenorphine formulations: Perspectives for clinical practice. *Therapies*, 75, 397-406.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2020: Trends and Development (2020). Luxembourg: Publications Office of the European Union. Disponible en: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13236/TDAT2000IENN_web.pdf (acceso marzo 2021).
- Frost, M.; Bailey, G.L.; Lintzeris, N.; Srang, J.; Dunlop, A.; Nunes, E.V.; *et al.* (2019). Frost Long-term safety of a weekly and monthly subcutaneous buprenorphine depot (CAM2038) in the treatment of adult out-patients with opioid use disorder. *Addiction*, 114, 1416-26.



- Haight, B.R.; Learned, S.M.; Laffont, C.M.; Fudala, P.J.; Zhao, Y.; Garofalo, A.S.; et al. (2019). Efficacy and safety of a monthly buprenorphine depot injection for opioid use disorder: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 393(10173), 778-90.
- Lintzeris, N.; Dunlop, A. y Masters, D. (2019). Clinical guidelines for use of depot buprenorphine (Bupival® and Sublocade®) in the treatment of opioid dependence. NSW Ministry of Health, Sydney, Australia. Disponible en: <https://www.health.nsw.gov.au/aod/Publications/full-depot-bupe-interim-gl.pdf> (nsw.gov.au) (acceso marzo 2021).
- Lofwall, M.R.; Walsh, S.L.; Nunes, E.V.; Bailey, G.L.; Sigmon, S.C.; Kampman, K.M.; et al. (2018). Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, 178, 764-73.
- López-Briz, E. (2018). Implantes de buprenorfina para el mantenimiento de la abstinencia a opiáceos. *Rev Esp Drogodependencias*, 43 (1), 103-9.
- Malik, K.; Singh, I.; Nagpal, M. y Arora, S. (2010). Atrigel: A potential parenteral controlled drug delivery system. *Der Pharmacia Sinica*, 1: 74-81.
- Organización Mundial de la Salud (2020). International standards for the treatment of drug use disorders: revised edition incorporating results of field-testing. Geneva: World Health Organization and United Nations Office on Drugs and Crime. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331635> (acceso marzo 2021).
- Rosenthal, R.N.; Lofwall, M.R.; Kim, S.; Chen, M.; Beebe, K.L.; Vocci, F.J.; 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.
- Rosenthal, R.N. y Goradia, V.N. (2017). Advances in the delivery of buprenorphine for opioid dependence. *Drug Des Devel Ther*, 11, 2493-505.
- Sigmon, S.C.; Wong, C.J.; Chausmer, A.L.; Liebson, I.A. y Bigelow, G.E. (2004). Evaluation of an injection depot formulation of buprenorphine: placebo comparison. *Addiction*, 99, 1439-49.
- Sixmo®. Ficha técnica. European Medicines Agency. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sixmo> (acceso marzo 2021).
- Schulte, B.; Lehman, K.; Schmidt, C.S.; Rühling, E.; Weber, B.; Schäfer, I.; et al. (2020). Addiction Recovery Among Opioid-Dependent Patients Treated With Injectable Subcutaneous Depot Buprenorphine: Study Protocol of a Non-randomized Prospective Observational Study (ARIDE). *Front Psychiatry*, 11, 580863.
- Walsh, S.L.; Comer, S.D.; Lofwall, M.R.; Vinice, B.; Levy-Cooperman, N.; Kelsh, D.; et al. (2017). Effect of Buprenorphine Weekly Depot (CAM2038) and Hydro-morphine Blockade in Individuals With Opioid Use Disorder A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 74, 894-902.