

## STUDIO APERTO, MULTICENTRICO, A BRACCIO SINGOLO DI INIEZIONI MENSILI DI BUPRENORFINA A RILASCIO PROLUNGATO IN PERSONE CON DISTURBO DA USO DI OPIOIDI (OUD): LO STUDIO COLAB

Farrell M.\*[1], Shahbazi J.[2], Byrne M.[2], Larance B.[2], Lintzeris N.[3], Nielsen S.[1], Grebely J.[4], Shanahan M.[2], Lancaster K.[5], Dore G.J.[4], Ali R.[6], Dunlop A.[7], Rodgers C.[8], Degenhardt L.[9]

[1]National Drug and Alcohol Research Centre, UNSW Sydney, - Sydney - Australia, [2]National Drug and Alcohol Research Centre, UNSW Sydney, - Sydney - Italy, [3]Discipline of Addiction Medicine, University of Sydney - Surry Hills - Australia, [4]The Kirby Institute, UNSW Sydney - Sydney - Australia, [5]9. Faculty of Health and Medical Sciences, University of Adelaide - Adelaide - Australia, [6]ational Drug and Alcohol Research Centre, UNSW Sydney - Sydney - Australia, [7]Alcohol and Drug Service, St Vincent's Hospital - Sydney - Australia, [8]St Vincent's Hospital, Sydney - Sydney - Australia, [9]1. National Drug and Alcohol Research Centre, UNSW Sydney - Sydney - Italy

**Sottotitolo:** Lo studio real world Community Long-Acting Buprenorphine (CoLAB) ha valutato gli esiti dei pazienti con OUD in trattamento per 48 settimane con BUP-XR ed esaminato l'uso di BUP-XR in diversi contesti sanitari in Australia. Ha dimostrato un'elevata ritenzione, soddisfazione globale con il trattamento e riduzione dell'uso di droga per via iniettiva.

Le formulazioni di buprenorfina a rilascio prolungato (BUP-XR) recentemente sviluppate rappresentano uno sviluppo potenzialmente significativo nel trattamento con agonisti oppioidi (OAT). BUP-XR viene somministrata per via sottocutanea, rilasciando lentamente buprenorfina a una velocità controllata durante l'intervallo di somministrazione. BUP-XR ha una rapida insorgenza dell'effetto e fornisce un rilascio prolungato di buprenorfina, producendo il blocco dei recettori mu-oppioidi, e riducendo al minimo gli effetti euforizzanti

derivanti dall'uso illecito degli oppioidi. Le attuali formulazioni prevedono la somministrazione settimanale o mensile. I vantaggi includono una ritenzione in trattamento potenzialmente migliorata; maggiore scelta e flessibilità per i pazienti e riduzione dell'impegno di recarsi regolarmente in clinica o in farmacia. Tuttavia, molte persone dipendenti da oppioidi non sceglierebbero BUP-XR; le maggiori perplessità includono il fatto di avere un controllo ridotto sulla dose del farmaco, l'interruzione del trattamento, i potenziali effetti collaterali e, forse perversamente, una scelta ridotta di trattamenti.

Sono stati pubblicati tre studi randomizzati, controllati, di formulazioni BUP-XR. BUP-XR è risultata superiore al placebo e non inferiore alla buprenorfina sublinguale nel ridurre l'uso illecito di oppioidi. La ritenzione in BUP-XR a 24 settimane è stata del 67% e del 73%. Queste percentuali sono sostanzialmente più alte di quelle osservate nel trattamento di routine con buprenorfina sublinguale, tuttavia la misura in cui questi studi riflettono la pratica clinica "del mondo reale" è limitata, dato il fatto che era richiesta la frequenza quotidiana delle cliniche.

### Scopo

Lo studio Community Long-Acting Buprenorphine (CoLAB) ha mirato a valutare gli esiti dei pazienti con disturbo da uso di oppioidi (OUD) in trattamento per 48 settimane con BUP-XR e ha esaminato l'implementazione di BUP-XR in diversi contesti sanitari comunitari in Australia. L'endpoint primario era esaminare la ritenzione in BUP-XR per 48 settimane. È stato anche definito un gran numero di esiti secondari pre-specificati, compreso il potenziale impatto della ritenzione sull'uso di sostanze, sulla salute mentale e fisica e su altri comportamenti a livello sociale.

### Metodologia

I partecipanti sono stati reclutati da sette siti, una rete di medici di famiglia e servizi specializzati nel trattamento della tossicodipendenza situati in tre stati dell'Australia (n=100). Dopo un minimo di 7 giorni con 8-32 mg di buprenorfina sublinguale ( $\pm$ naloxone), i partecipanti hanno ricevuto iniezioni sottocutanee mensili di BUP-XR (Sublocade®) somministrate da un operatore sanitario a intervalli di 28 giorni (-2/+14 giorni) e hanno completato colloqui di ricerca mensili.

### Risultati

1) Dati demografici e caratteristiche al basale

I partecipanti erano prevalentemente di sesso maschile (72%) e avevano un'età media di 44 anni. L'oppioide principale coinvolto negli ultimi tre mesi era principal-

<b>Tabella 1. Caratteristiche basali</b>	<b>(N=100)</b>
Età, media (DS)	44 (9)
Donne, n (%)	28 (28)
Età del primo consumo di oppioidi, media (DS)	24 (8)
Primo oppioide utilizzato, n (%)	
Eroina	58 (58)
Farmaco oppioide	40 (40)
Altro	2 (2)
Età del primo episodio di trattamento, media (DS)	34 (10)
Il primo farmaco OAT prescritto è stato il metadone, n (%)	41 (41)
Trattamento OAT negli ultimi 3 mesi*, n (%)	
Metadone	7 (6)
Buprenorfina-Naloxone	99 (90)
Buprenorfina	4 (4)
Oppioide primario di interesse, n (%)	
Eroina	54 (54)
Farmaco oppioide	45 (45)
Altro (oppio)	1 (1)
Durata del trattamento attuale in anni, mediana (RIQ)	2 (4)
Durata totale dell'OAT in anni, mediana (RIQ)	
Metadone	0,5 [5,5]
Buprenorfina	3 [4]
Overdose non fatale nell'ultimo anno	14 (14)
VAS di craving da oppioidi, mediana (IQR)	0 (18)
Scala soggettiva di astinenza da oppioidi, mediana (IQR)	2 (5,5)
Scala clinica di astinenza da oppioidi, n (%)	
Nessuna astinenza da oppioidi segnalata	90 (90)
Segnalata astinenza lieve	10 (10)
Segnalata astinenza significativa	0 (0)
Depressione moderatamente grave (PHQ-9), n (%)	42 (42)
Punteggio del dolore, media (DS)	10,1 (9,0)
Qualità della vita (AQoL-4D), media (DS)	0,53 (0,27)

\*I pazienti notavano aver avuto >1 trattamento

mente l'eroina (54%) e nel 45% dei partecipanti erano oppioidi da prescrizione. Nel complesso, il gruppo aveva una lunga storia di OAT, con una media di 6 anni di durata totale di trattamento con metadone, 4 anni con buprenorfina sublinguale e una mediana di 2,3 anni per quanto riguarda il trattamento in corso con OAT. Nei sette giorni precedenti l'arruolamento, il 60% aveva ricevuto buprenorfina sublinguale ad alte dosi (>16 mg). Al basale, la maggior parte (90%) non ha riportato astinenza da oppioidi. Ulteriori dettagli sul campione sono presentati nella tabella 1.

## Risultati

### 2) Obiettivi primari

La ritenzione era stata del 75% a 12 mesi e dell'86% a 6 mesi. Si definisce ritenzione, come l'atto di mantenere la terapia con buprenorfina depot, dopo l'inizio del trattamento mensile.

### 3) Associazioni tra ritenzione in trattamento con BUP-XR ed obiettivi secondari

Le probabilità di uso di tutte le sostanze illecite esaminate in un dato mese erano diminuite significativa-

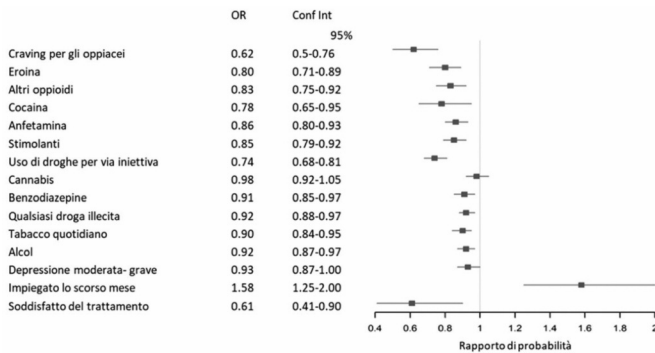
mente nel periodo di ritenzione in BUP-XR, ad eccezione della cannabis. La probabilità di consumo di eroina nell'ultimo mese era diminuita del 20% per ogni 4 settimane di ritenzione in BUP-XR (OR 0,80, 95% CI 0,71-0,89); la probabilità di consumo di oppioidi non prescritti era diminuita del 17% (OR 0,83, IC 95% 0,75-0,92) e la probabilità di consumo di droga per iniezione nell'ultimo mese era diminuita del 26% per ogni 4 settimane di ritenzione in BUP-XR (OR 0,74, 95 %CI 0,68-0,81).

I risultati sono riassunti nella Fig.1.

Variatione moltiplicativa stimata nelle probabilità dei risultati per ulteriori 28 giorni di trattamento.

Una serie di misure del benessere e della soddisfazione complessiva con il trattamento e soddisfazione con il trattamento farmacologico avevano suggerito miglioramenti piccoli ma statisticamente significativi della qualità della vita, una riduzione del dolore e una maggiore soddisfazione con i farmaci ricevuti e con il trattamento in generale. I risultati sono riassunti nella Fig. 2.

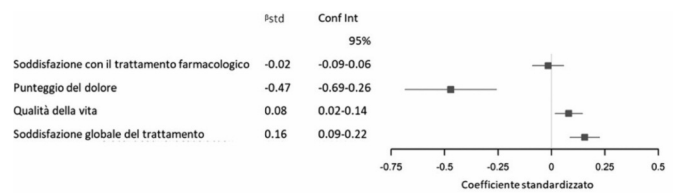
Fig.1. Probabilità di uso di sostanze illecite e altri



Coefficiente standardizzato stimato dell'effetto additivo del tempo di ritenzione in trattamento sulla valutazione degli esiti

4) Utilizzo del trattamento e aderenza al trattamento  
 La heatmap (Fig.3) mostra l'aderenza mensile al trattamento e al programma di dosaggio a livello individuale per tutte le 48 settimane di trattamento. Ogni riga rappresenta un singolo partecipante e la colonna rappresenta il momento del trattamento (in settimane). Tutti i partecipanti hanno ricevuto una dose di 300 mg al basale e alla settimana 4. La maggioranza è passata alla dose di mantenimento di 100 mg dopo le prime due dosi. Il numero medio di giorni tra le iniezioni

Fig.2. Variazione nella soddisfazione con il farmaco, valutazione del dolore, qualità della vita, soddisfazione globale con il trattamento. obiettivi secondari

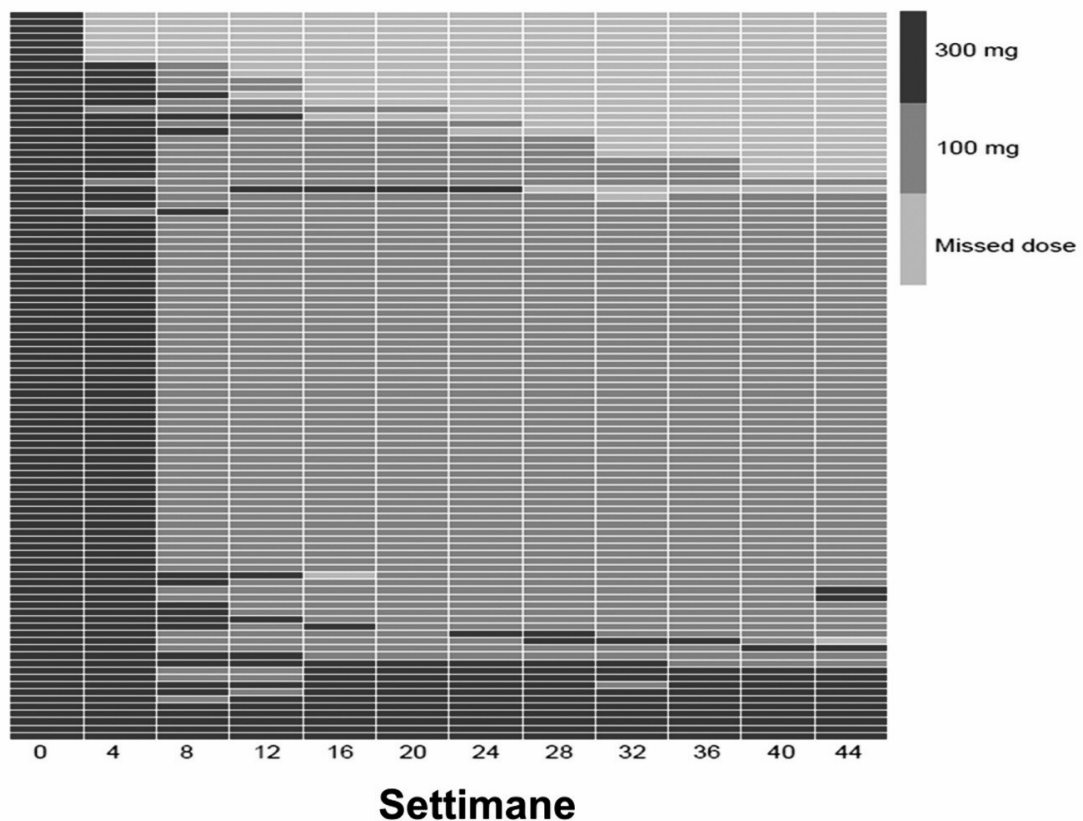


somministrate è stato di 29 giorni. Tre partecipanti sono stati automaticamente sospesi a causa della mancata somministrazione di una dose di BUP-XR per più di 56 giorni tra le iniezioni, il che comporta la mancata aderenza al regime di dosaggio definito dal protocollo.

**Implicazioni**

Lo studio CoLAB è stato uno studio real world di implementazione di BUP-XR che ha dimostrato un'elevata ritenzione, soddisfazione con il trattamento e una migliore qualità della vita percepita, mentre è stata osservata una riduzione dell'uso di sostanze per via iniettiva, del dolore e della depressione. La flessibilità

Fig.3 Aderenza mensile al trattamento e utilizzo del trattamento



offerta dai prodotti BUP-XR può significare che sono più facili da somministrare in una vasta gamma di ambienti.

Questo studio fornisce importanti dati aggiuntivi sull'utilizzo e sull'esperienza dei pazienti e del personale dei centri, con rilevanza per i decisori politici, i pianificatori dei servizi sanitari, gli amministratori e gli operatori.

### **Supporto**

Questo studio è stato supportato da un contributo esterno per la ricerca collaborativa fornito da Indivior. Indivior ha contribuito alla progettazione dello studio e all'analisi dei dati; Indivior non ha avuto alcun ruolo nella raccolta, analisi e interpretazione dei dati; nella stesura del manoscritto; o nella decisione di presentare il manoscritto per la pubblicazione.

### *Bibliografia*

*Haight BR, Learned SM, Laffont CM, et al. Efficacy and safety of a monthly buprenorphine depot injection for opioid use disorder: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2019;393:778–90.*

*Lofwall MR, Walsh SL, Nunes EV, et al. Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder A Randomized Clinical Trial. JAMA Internal Medicine 2018;178:764–73.*