

Newsletter “Clinica dell’Alcolismo”

Anno IX, n. 35

MISSION n. 59

Board editoriale e Comitato scientifico: Giovanni Addolorato, Roberta Agabio, Fabio Caputo, Giorgio Cerizza, Mauro Cibin, Giovanni Galimberti, Ina Hinnenthal, Ezio Manzato, Antonio Mosti, Felice Nava, Biagio Sanfilippo, Teo Vignoli, Valeria Zavan

Direttore: Alfio Lucchini

Responsabile scientifico: Ezio Manzato

Inviare richieste e contributi scientifici a:
missionredazione@gmail.com

Redazione: Mauro Cibin, Ezio Manzato, Felice Nava, Sara Rosa, Valeria Zavan

Redazione Mission: Via Mazzini, 54 - 20060 Gessate (Mi)

“Sodio oxibato per il mantenimento della astinenza in pazienti alcol dipendenti: un trial internazionale, multicentrico, randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo”, di Julien Guiraud *et al.*

Commento a cura di *Alfio Lucchini**

L'articolo scientifico, pubblicato dal Journal of Psychofarmacology, 1-10, 2022, ha come primo autore Julien Guiraud e tra gli studiosi italiani Giovanni Addolorato, Mariangela Antonelli, Roberto Cacciaglia, Fabio Caputo, Anna Ferrulli, Icro Maremmanni, Claudia Rotondo, Lorenzo Somaini, Gabriele A. Vassallo.

Il Sodio Oxibato (SMO) si è dimostrato efficace nel mantenimento dell'astinenza nei pazienti dipendenti da alcol in piccoli studi.

Si è cercato una conferma con un ampio studio che indagasse l'effetto del trattamento e la sua persistenza dopo la sospensione del farmaco.

Si è prodotto uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo in pazienti ambulatoriali adulti, disintossicati e dipendenti dall'alcol (80% uomini) provenienti da 11 centri in quattro Paesi europei. I pazienti sono stati randomizzati a 6 mesi di SMO (3,3-3,9 g/die) o placebo, seguiti da un periodo di 6 mesi senza farmaci.

L'outcome primario era la durata cumulativa dell'astinenza (CAD) durante il periodo di trattamento di 6 mesi, definita come il numero di giorni senza consumo di alcol.

Gli outcome secondari invece includevano la CAD durante il periodo di studio di 12 mesi.

Dei 314 pazienti dipendenti dall'alcol randomizzati, 154 hanno ricevuto SMO e 160 hanno ricevuto placebo. In base all'analisi di varianza a due vie a effetti fissi pre-specificati, che includeva l'interazione trattamento-centro, SMO ha mostrato un'efficacia nella CAD durante il periodo di trattamento di 6 mesi: differenza media + 43,1 giorni, intervallo di confidenza 95% (17,6 – 68,5; $p = 0,001$).

È stata identificata una significativa eterogeneità dell'effetto tra i centri e una dimensione diseguale del campione tra i centri ($n = 3 - 66$), per cui è stata eseguita una metanalisi casuale a livello di centro, con risultati a sostegno dell'analisi pre-specificata: differenza media + 32,4 giorni, $p = 0,014$.

L'effetto di SMO si è mantenuto durante il periodo di follow-up senza farmaci.

SMO è stato ben tollerato.

I risultati di questo ampio studio in pazienti dipendenti dall'alcol hanno dimostrato un effetto significativo e clinicamente rilevante di Sodio Oxibato sulla Durata Cumulativa dell'Astinenza.

* *Direttore scientifico di Mission.*

Da luglio 2001 a marzo 2011, 320 soggetti sono stati sottoposti a screening e 314 partecipanti sono stati inclusi nella popolazione dello studio, 154 sono stati randomizzati a ricevere SMO e 160 a ricevere placebo. Un totale di 182 dei 314 pazienti randomizzati (58,0%) non ha completato la fase di trattamento di 6 mesi.

I tassi di non completamento sono stati inferiori nel gruppo SMO rispetto al gruppo placebo sia alla fine del trattamento (52% vs 64%) sia alla fine del periodo di studio (74% vs 81%).

Non sono state rilevate differenze clinicamente rilevanti nelle caratteristiche demografiche o cliniche di riferimento tra i due gruppi.

Discussione

SMO in precedenza ha dimostrato efficacia nel mantenimento dell'astinenza in studi a breve termine (Caputo *et al.*, 2003, 2007; Gallimberti *et al.*, 1992; Guiraud *et al.*, 2021; Leone *et al.*, 2010; van den Brink *et al.*, 2018).

Questo studio in doppio cieco controllato con placebo ha confermato questi risultati, mostrando un effetto statisticamente significativo e clinicamente rilevante di SMO nel modello a effetti fissi pre-specificato dell'endpoint primario, CAD durante il trattamento di 6 mesi con una differenza media di +43 giorni.

Inoltre, l'effetto SMO in termini di CAD era ancora presente alla fine del periodo di osservazione di 12 mesi.

L'effetto del trattamento stimato tra i centri variava da -16 giorni a +130 giorni di CAD ed è stata identificata una potenziale interazione centro-trattamento, che suggerisce l'eterogeneità dell'effetto del trattamento.

I risultati hanno mostrato stime puntuali dell'effetto del trattamento coerenti con quelle dell'ANOVA a due vie a effetto fisso e hanno indicato un'importante eterogeneità dell'effetto del trattamento tra i vari centri.

L'eterogeneità dell'effetto di SMO nel mantenimento dell'astinenza è stata osservata anche in precedenti studi su SMO, con una dimensione dell'effetto maggiore in popolazioni di pazienti con un tasso di risposta al placebo più basso (Guiraud *et al.*, 2021; van den Brink *et al.*, 2018).

Questa eterogeneità nell'efficacia non è specifica del trattamento della dipendenza da alcol con SMO.

In una metanalisi di 51 studi per l'AD (dipendenza da alcol), la variabilità delle dimensioni dell'effetto di acamprosato e naltrexone tra gli studi era sostanziale e le stime dell'effetto del trattamento erano significativamente correlate negativamente con la risposta al placebo nella popolazione in studio (Litten *et al.*, 2013).

Nello studio attuale, la risposta al placebo in termini di CAD (media di 73 giorni a livello di studio) è sta-

ta superiore alle aspettative (40-50 giorni) e l'effetto del trattamento è stato correlato negativamente con la risposta al placebo a livello di centro: minore è la risposta al placebo, maggiore è l'effetto del trattamento nel centro.

Sebbene questo risultato post-hoc debba essere interpretato con cautela, è importante studiare ulteriormente i moderatori dell'effetto del trattamento SMO e i predittori della risposta al placebo.

Ad esempio, recenti analisi di sottogruppo di studi e una meta regressione di 19 studi hanno rilevato risposte al placebo più elevate nei pazienti affetti da AD con più di 14 giorni consecutivi di astinenza prima della randomizzazione (Gueorguieva *et al.*, 2011, 2012; Scherrer *et al.*, 2021; van den Brink *et al.*, 2018).

Nello studio GATE 2 sono stati inclusi solo pazienti con un periodo di disintossicazione di almeno 20 giorni e questo potrebbe spiegare la risposta relativamente alta al placebo a livello di studio.

Vi è una convergenza di evidenze secondo cui la durata dell'astinenza prima dell'inizio del trattamento e/o il consumo di alcol di riferimento potrebbero essere moderatori dell'effetto dello SMO nell'AD (Guiraud *et al.*, 2021; Scherrer *et al.*, 2021; van den Brink *et al.*, 2018).

In questo studio non sono stati raccolti questi dati di riferimento.

Siamo consapevoli che anche altri sottogruppi, ad esempio, in base alle caratteristiche genetiche, neurobiologiche e ad altre caratteristiche cliniche, potrebbero essere importanti come predittori dell'effetto del trattamento con SMO.

Essi rappresentano dei fattori decisivi per il decorso, la terapia e l'outcome (Lesch *et al.*, 2020).

È interessante notare che SMO in precedenza ha dimostrato efficacia con effetto molto elevato nei pazienti affetti da AD resistenti al trattamento (Maremmanni *et al.*, 2001) e anche in studi condotti in popolazioni ad alta gravità, cioè in popolazioni di pazienti con un tasso di risposta basso al placebo (van den Brink *et al.*, 2018).

Di conseguenza, in Italia, SMO è stato approvato per il mantenimento dell'astinenza solo nei pazienti affetti da AD resistenti al trattamento.

Il presente studio ha inoltre mostrato un effetto sostenuto di SMO su CAD 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

L'effetto del trattamento in CAD era superiore alla fine del periodo di studio rispetto alla fine del periodo di trattamento ed era clinicamente rilevante.

La durata del periodo di follow-up negli studi per il trattamento dell'AD è ancora dibattuta nella comunità scientifica e tra le agenzie regolatorie.

Sulla base dei dati che indicano che l'astinenza a 6 mesi si è dimostrata un predittore dell'astinenza a lungo termine, la Food and Drug Administration statunitense (2015) non richiede alcun periodo di follow-up specifico negli studi di conferma per l'AD.

D'altra parte, alcuni ricercatori ritenevano che le valutazioni post-trattamento dovessero includere almeno 12 settimane di osservazione (Rösner *et al.*, 2010b), mentre l'Agenzia Europea dei Medicinali raccomanda un follow-up di 12-15 mesi (Agenzia Europea dei Medicinali, 2010).

La CAD non è più l'endpoint primario raccomandato dalle linee guida europee per gli studi sul mantenimento dell'astinenza.

Tuttavia, la CAD misura le differenze nel CAR, l'attuale endpoint primario raccomandato dalle linee guida europee.

Nel GATE 2, l'effetto benefico statisticamente significativo di SMO nella CAD è spiegato da un CAR numericamente più elevato e da una maggiore durata dell'astinenza nei pazienti recidivanti.

I tassi di abbandono nel presente studio sono stati elevati, ma coerenti con quelli comunemente osservati negli studi sull'AD e con quelli degli studi utilizzati per stabilire l'efficacia dei composti approvati nel trattamento dell'AD (Agenzia Europea dei Medicinali, 2012; Nice, 2011).

Inoltre, gli abbandoni venivano considerati come giorni di consumo di alcol/fallimenti nella CAD e nel CAR.

Inoltre, un'analisi di sensibilità sull'endpoint primario utilizzando l'imputazione multipla e un modello a effetti fissi ha supportato i risultati dell'analisi pre-specificata dell'endpoint primario.

Purtroppo, il valore t^2 stimato è risultato negativo nella metanalisi a effetti casuali a livello di centro, il che indica che l'analisi di sensibilità non era possibile con questo tipo di analisi e insieme di dati.

Non è stata riscontrata alcuna differenza tra i gruppi in trattamento per quanto riguarda GGT e MCV alla fine del trattamento.

Tuttavia, i valori GGT e MCV erano quasi normali al basale, probabilmente a seguito del lungo periodo di disintossicazione (20 giorni), che lasciava poco spazio per un miglioramento durante la fase di trattamento.

Gli 11 centri partecipanti a questo studio (in quattro paesi europei) sono stati aperti quasi in sequenza con una durata media di reclutamento di 1,5 anni per centro, il che spiega la durata del reclutamento di 10 anni.

Solo sei pazienti erano stati valutati idonei e poi esclusi dallo studio.

Ciò si spiega principalmente con il fatto che lo studio GATE 2 è stato condotto in concomitanza e negli stessi centri dello studio GATE 1, che ha testato l'equivalenza di SMO e oxazepam per il trattamento della sindrome da astinenza da alcol e nel quale 454 soggetti sono

stati sottoposti a screening e 128 randomizzati (Caputo *et al.*, 2014).

Poiché soddisfacevano i criteri di inclusione di GATE 2, i partecipanti che erano riusciti a disintossicarsi con SMO o oxazepam e che avevano completato il periodo di studio di 20 giorni nello studio GATE 1 sono stati invitati a partecipare allo studio GATE 2.

Tuttavia, la randomizzazione era stratificata per centro e lo sponsor, gli sperimentatori e i pazienti sono rimasti all'oscuro sull'assegnazione del trattamento durante l'intero periodo di studio di 12 mesi e lo sblocco è avvenuto solo dopo che gli ultimi pazienti dell'ultimo centro hanno completato lo studio.

Poiché i pazienti e gli sperimentatori sono rimasti all'oscuro sull'assegnazione del trattamento durante il periodo di studio sia nel GATE 1 che nel GATE 2, non ci aspettiamo alcun serio rischio di errore nei risultati del GATE 2 derivante dal reclutamento di pazienti disintossicati con SMO.

Inoltre, poiché i criteri di partecipazione erano più severi nel GATE 1, sono stati invitati a partecipare allo studio GATE 2 anche i pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione del GATE 2 ma che erano stati esclusi dallo studio GATE 1, ad esempio per la mancanza di una sindrome da astinenza da alcol moderata o grave.

Il profilo degli eventi avversi era quello previsto dai dati di farmacovigilanza e dagli studi clinici pubblicati in precedenza (Addolorato *et al.*, 2020) e riflette il profilo farmacologico di SMO.

Non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi nell'incidenza degli AE.

Gli eventi avversi più frequentemente segnalati sono stati quelli sul sistema nervoso (vertigini) e sull'apparato gastrointestinale (nausea).

Non è stata rilevata alcuna differenza nel craving del farmaco in studio tra i gruppi in trattamento, il che suggerisce un basso rischio di abuso e dipendenza da SMO nella popolazione in studio.

È stato riportato un decesso (assassinato) ma non è stato considerato correlato al farmaco in studio. Complessivamente, SMO è stato ben tollerato.

In conclusione, SMO ha dimostrato un'efficacia nella CAD durante il periodo di trattamento di 6 mesi in questo studio in doppio cieco.

L'attuale studio conferma l'efficacia e la sicurezza di SMO nel trattamento della dipendenza da alcol riportata in precedenti studi e nel database di farmacovigilanza, specialmente per le popolazioni di pazienti con un tasso di risposta basso al placebo.

In questo sottogruppo di pazienti con dipendenza da alcol grave, sono necessari maggiori dati per supportare ulteriormente l'effetto clinicamente rilevante di SMO.

Si rimanda alla pubblicazione originale per una attenta analisi dei metodi e dei risultati.