

ALPADIR

**ESSAI MULTICENTRIQUE EN DOUBLE AVEUGLE
VERSUS PLACEBO EVALUANT L'EFFICACITE
DE BACLOFENE A HAUTES DOSES CHEZ DES
PATIENTS AYANT UNE DEPENDANCE A
L'ALCOOL**

CONFLIT D'INTERET

- Ethypharm : Investigateur coordonnateur de l'essai ALPADIR
- Lundbeck : Membre du board scientifique
- D&A Pharma : Membre du board scientifique
- Indivior : Membre du board scientifique

PROTOCOLE

Objectif principal

Evaluer l'efficacité de baclofène à hautes doses (180 mg) comparativement à un placebo **sur l'abstinence complète pendant 20 semaines** (après sevrage et en association avec un accompagnement psychologique de type BRENDA)

PROTOCOLE

PRINCIPAUX CRITERES D' INCLUSION

Patients adultes alcoolo dépendants (critères DSM IV)
Sevrage de 3 à 14 jours avant la randomisation
Au moins une tentative de maintien de l'abstinence

PRINCIPAUX CRITERES D'EXCLUSION

Besoin d'un séjour dans un établissement de soins de suite et réadaptation, après le sevrage
Besoin d'un suivi psychosocial "lourd"
Epilepsie ou antécédent de crise comitiale
Risque suicidaire ou antécédent suicidaire
Traitement concomitant par des psychotropes, à l'exception d'antidépresseurs à dose stable depuis 2 mois, du diazepam et de l'oxazépam

NOMBRE DE PATIENTS → 316 patients à randomiser

HYPOTHESES	Taux de patients abstinents avec le placebo	25%
	Taux de patients abstinents avec le baclofène	45%

CRITERES D' EVALUATION ET TRAITEMENT

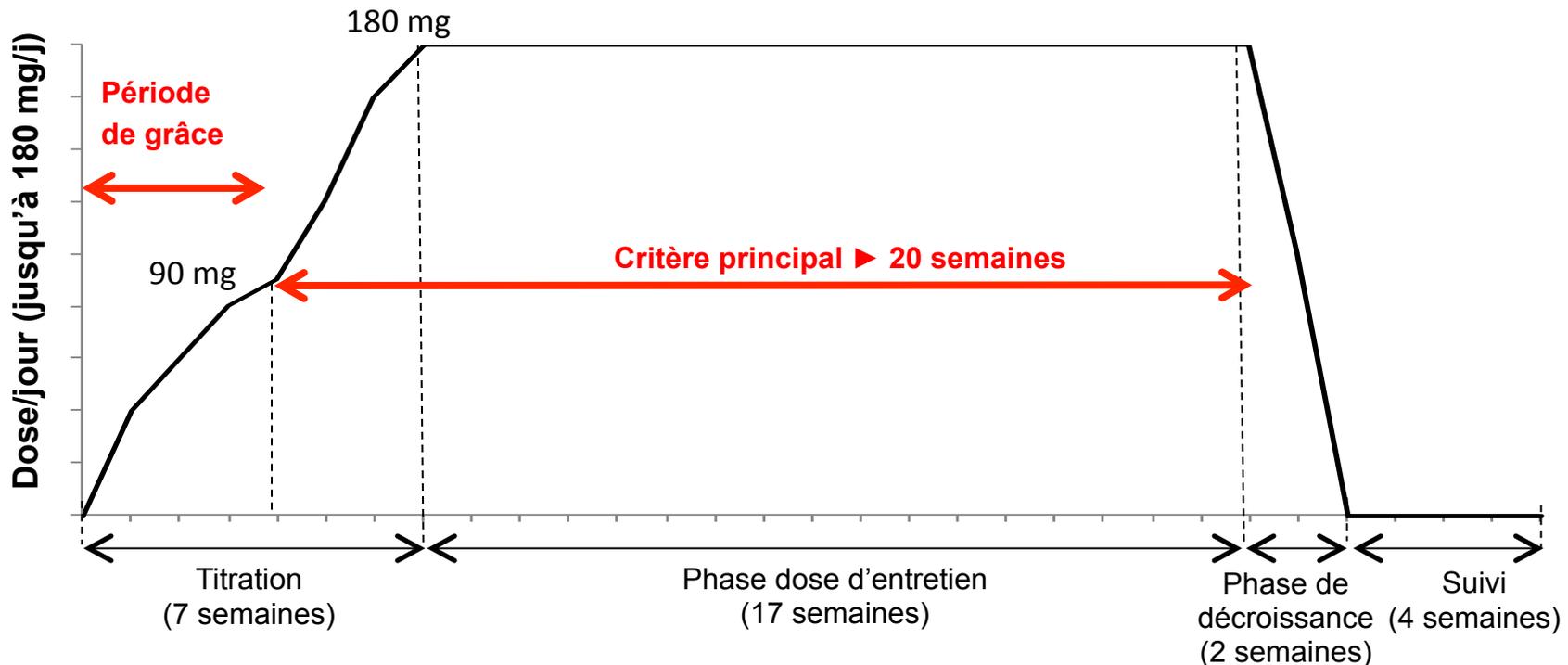
CRITERE PRINCIPAL
J29 à

► Pourcentage de patients abstinents pendant 20 semaines consécutives (de J168) (Période de grâce de J1 à J28)

CRITERES SECONDAIRES ► Consommation totale d'alcool TAC (g/j) ► Nombre de jours de consommation excessive HDD /mois → changement entre l'état initial (avant sevrage) et le 6^{ème} mois

QUESTIONNAIRES ET ECHELLES: OCDS, HAD, CGI, AIQoL9, marqueurs hépatiques

TOLERANCE: événements indésirables



POPULATIONS ET CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES

POPULATIONS

ITT 320 patients (randomisés) ▶158/162

SAF 316 patients (au moins une dose de traitement) ▶157/159

FAS 310 patients (SAF+ une donnée post randomisation) ▶**155/155**

PP 279 patients (sans déviation majeure au protocole) ▶142/137

SORTIES PREMATUREES Population ITT - % patients (n)	Baclofène N=158	Placebo N=162	Total N=320
TOTAL	37.3% (59)	43.8% (71)	40.6% (130)
RETRAIT DE CONSENTEMENT	17	16	33
MANQUE D' EFFICACITE	6	20	26
EVENEMENT INDESIRABLE	10	14	24
PERDUS DE VUE	14	6	20
NON OBSERVANCE DU PROTOCOLE	6	8	14
DEVIATION AU PROTOCOLE	5	7	12
GROSSESSE	1	0	1
Avant J 29	5	9	14

CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES

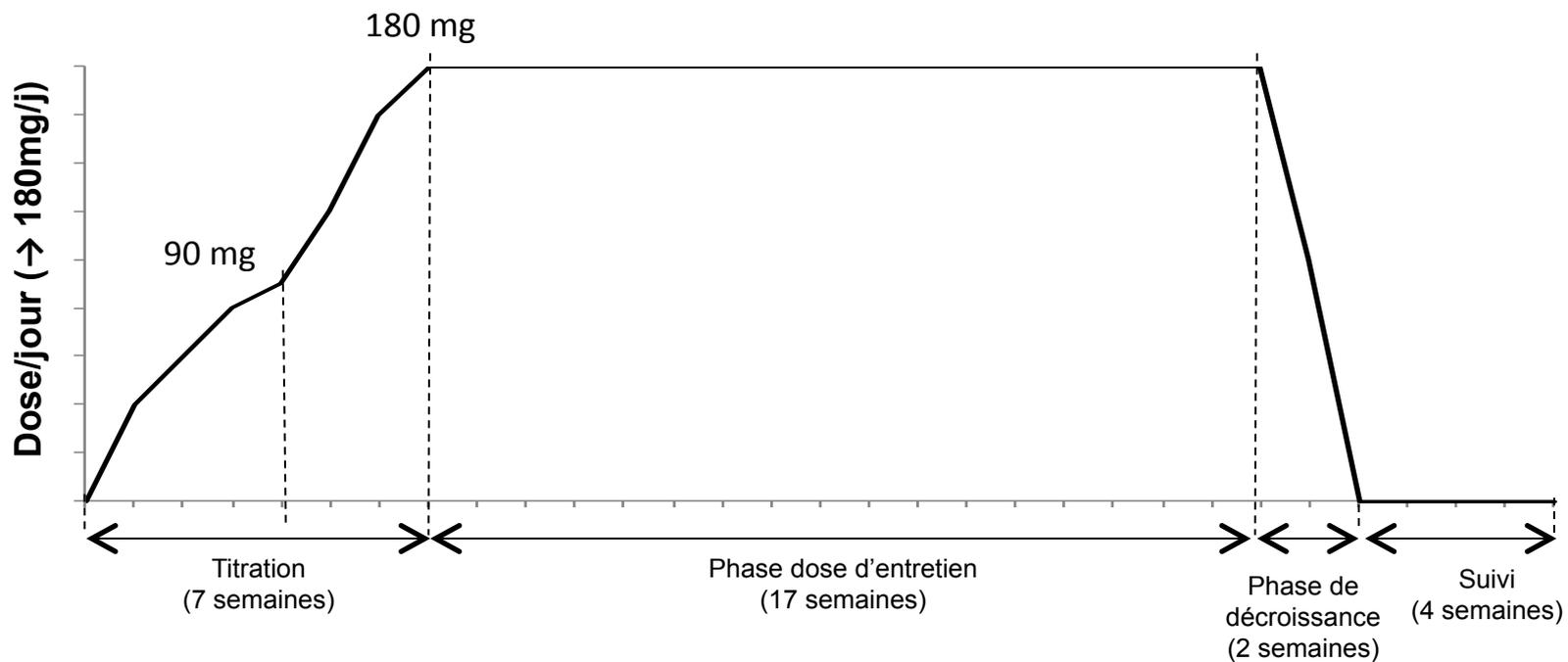
Population FAS Médiane (min-max)	Baclofène N= 155	Placebo N= 155
Age (ans)	48 (23- 79)	50 (23- 75)
Sexe H/F (%)	76.1 / 23.9	69.0 / 31.0
Age de la 1 ^{ère} consommation d'alcool (ans)	17 (6-45)	18 (5- 54)
Durée de la dépendance à l'alcool (ans)	10 (0- 43)	13 (0 -45)
Durée du sevrage (jours)	7 (4-16)	7 (3-15)

Pas de différence significative entre les 2 groupes

CONSOMMATION D'ALCOOL AVANT SEVRAGE (TLFB)

Population FAS Moyenne ± DS	Baclofène N= 155	Placebo N= 155
TAC (g/j)	95.5 ± 75.6	93.6 ± 65.5
✓ Hommes	104.0 ± 82.0	101.3 ± 67.1
✓ Femmes	68.2 ± 40.0	76.5 ± 59.0
Nombre de HDD/mois	17.9 ± 10.2	17.6 ± 10.0
Nombre de jours abstinents/mois	4.6 ± 6.7	5.1 ± 7.3
Niveau de risque de consommation d'alcool (critères OMS) % patients		
✓ Faible	13.5%	15.5%
✓ Moyen	18.1%	14.2%
✓ Elevé	29.7%	26.5%
✓ Très élevé	38.7%	43.9%
	68.4	70.4

DOSE



Population SAF	Baclofène N= 157	Placebo N= 159
Dose d'entretien (mg/j)		
Moyenne ± DS	153.5 ± 40.5	172.5 ± 23.5
Médiane (min-max)	180 (30-180)	180 (60-180)
Patients ayant atteint 180 mg (%)	65.6%	88.8%
Dose à J 28 (mg/j)		
Moyenne ± DS	86.2 ± 13.5	86.1 ± 14.1

RESULTATS EFFICACITE

Gestion des données manquantes (consommation d'alcool)

Imputation multiple (IM)

Evolution la plus probable (most plausible outcome MPO)

Hypothèse la plus défavorable (worst case WC)

Principale analyse ▶ Population FAS et Imputation multiple

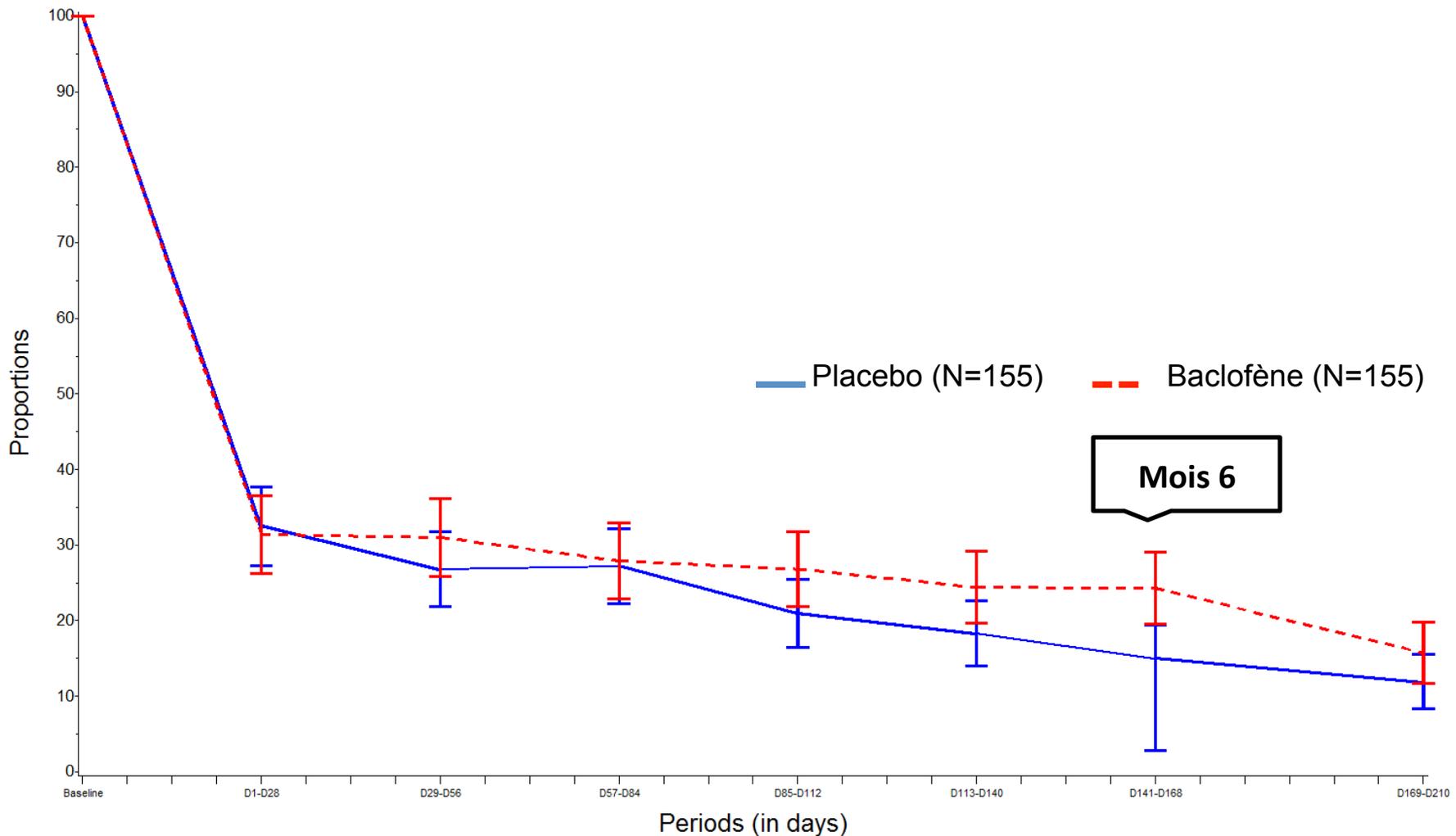
ABSTINENCE PENDANT 20 SEMAINES

	Baclofène	Placebo	Différence avec le placebo ⁽¹⁾	
	% de patients [95%IC]	% de patients [95%IC]	Odds ratio [95%IC]	<i>p</i>
Principale analyse	11.9 %*	10.5 %*	1.20	0.619
FAS/IM	[8.3 ; 15.5]	[7.0 ; 13.9]	[0.58 ; 2.50]	
Analyses de sensibilité				
FAS/MPO	19.4 % [13.1 ; 25.6]	16.1 % [10.3 ; 21.9]	1.33 [0.73 ; 2.44]	0.352
FAS/WC	8.4 % [4.0; 12.8]	7.1 % [3.1; 11.1]	1.26 [0.53 ; 2.95]	0.600
PP/IM	13.0 %* [9.2 ; 16.7]	11.8 %* [8.2 ; 15.4]	1.18 [0.57 ; 2.46]	0.657

(1) Modèle de régression logistique avec le groupe de traitement, le niveau de risque de consommation avant sevrage et les centres comme covariables.

*Moyenne des 5 jeux de données imputées

NOMBRE DE PATIENTS ABSTINENTS PAR MOIS

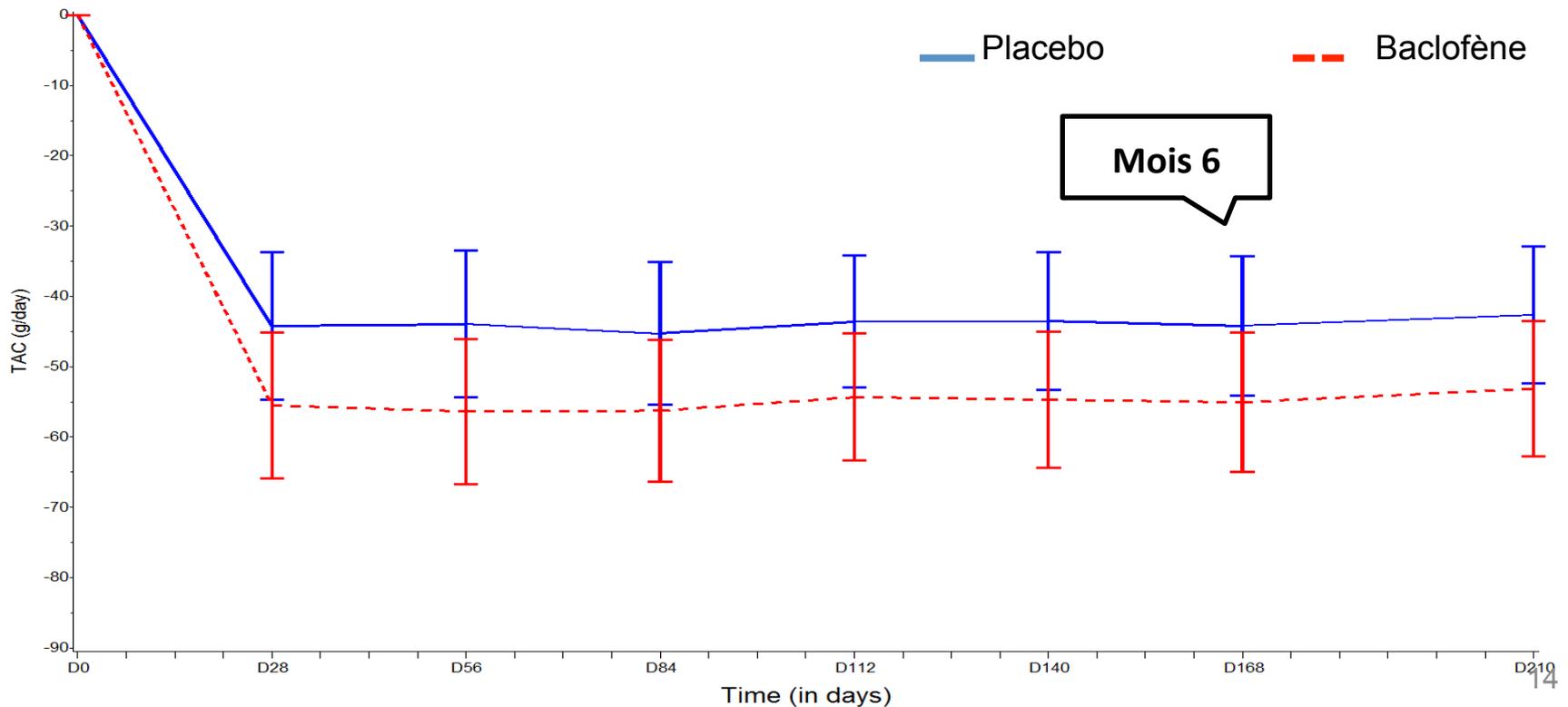


TAC – CHANGEMENT ENTRE L'ÉTAT INITIAL ET LE 6^{ème} MOIS

Changement entre l'état initial et le 6^{ème} mois*

*Modèle mixte de mesures répétées avec le groupe de traitement, le niveau de risque de consommation avant sevrage et les centres comme covariables

Moyenne des moindres carrés [95%IC]	Baclofène	Placebo	Différence avec le placebo	<i>p</i>
TAC g/jour	-55.06 [-64.94;-45.19]	-44.16 [-54.08;-34.25]	-10.90 [-23.68;1.89]	0.095

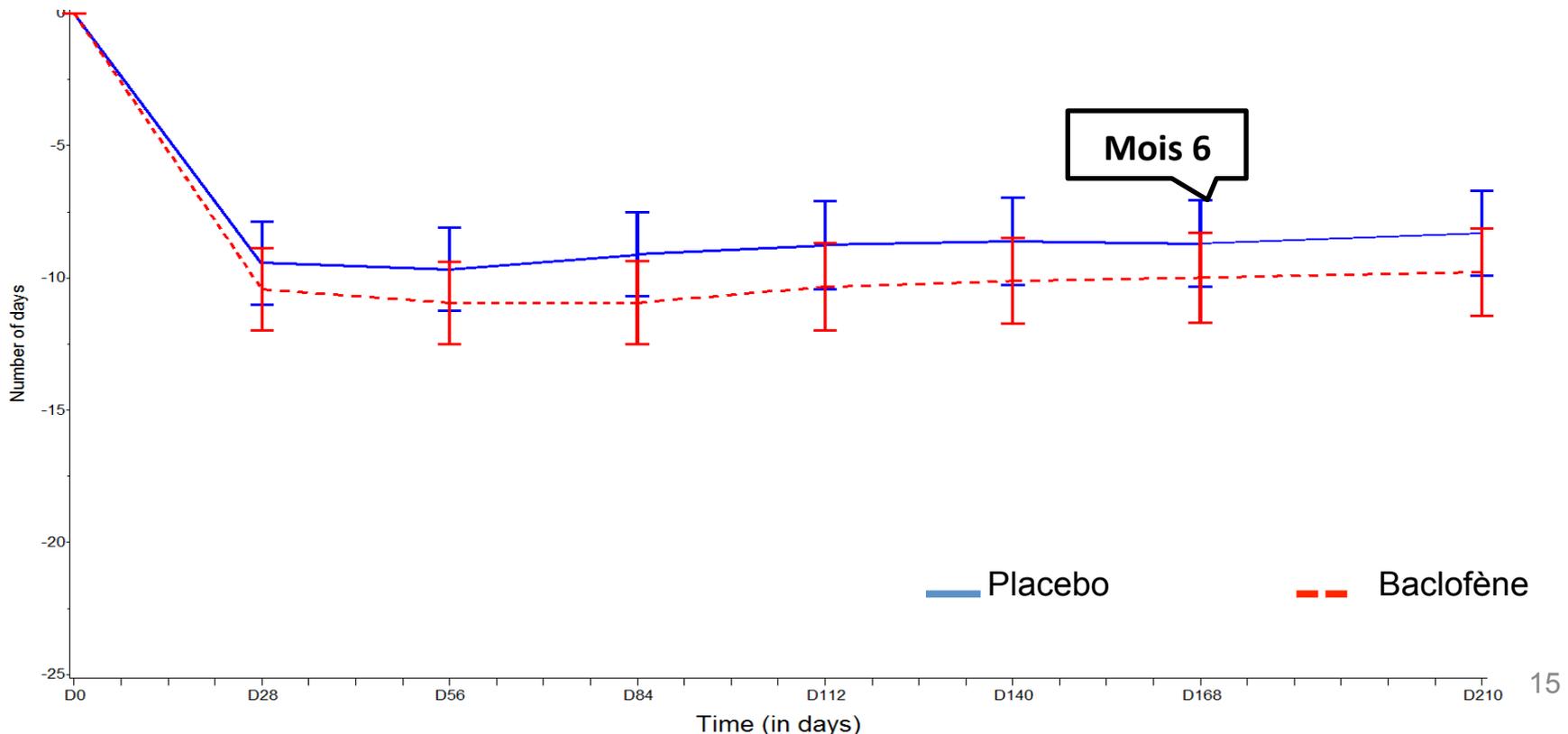


HDD - CHANGEMENT ENTRE L' ETAT INITIAL ET LE 6^{ème} MOIS

Changement entre l'état initial et le 6^{ème} mois*

*Modèle mixte de mesures répétées avec le groupe de traitement, le niveau de risque de consommation avant sevrage et les centres comme covariables

Moyenne des moindres carrés [95%IC]	Baclofène	Placebo	Différence avec le placebo	<i>p</i>
HDD/mois	-9.9	-8.70	-1.29	0.228
	[-11.69;-8.29]	[-10.34;-7.07]	[-3.38;0.81]	

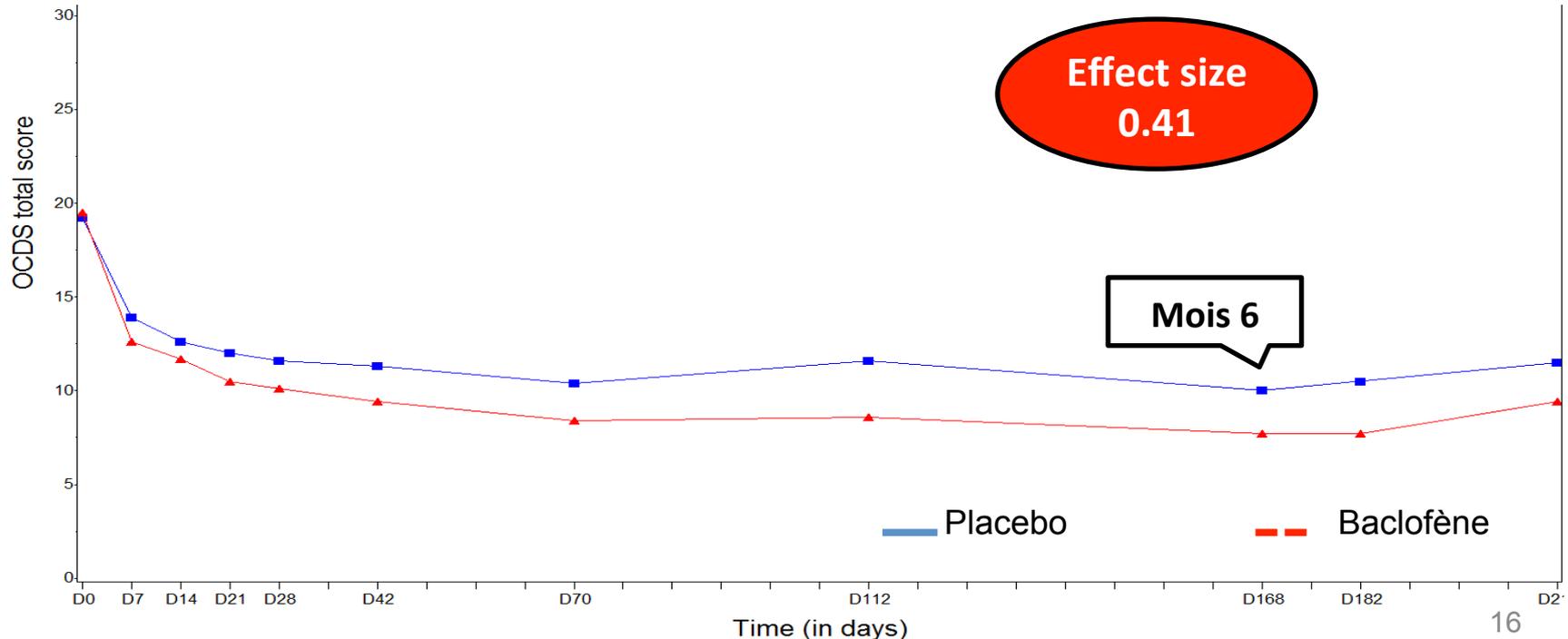


OCDS-CHANGEMENT ENTRE L' ETAT INITIAL ET LE 6^{ème} MOIS

Score total OCDS (0-40)

Population FAS* Moyenne \pm DS	Baclofène N=87	Placebo N=84	Différence avec le placebo [95%IC]	<i>p</i>
Etat initial	19.4 \pm 6.7	17.4 \pm 7.2		
Changement au 6 ^{ème} mois	-11.7 \pm 9.6	-7.5 \pm 8.4	-2.86 [-5.22 ; -0.51]	0.017

*Seuls les patients avec visites documentées sont pris en compte



SOUS GROUPE DE PATIENTS AVEC UN RISQUE ELEVE DE CONSOMMATION D' ALCOOL

ANALYSE POST HOC

CONSOMMATION D'ALCOOL AVANT SEVRAGE (TLFB)

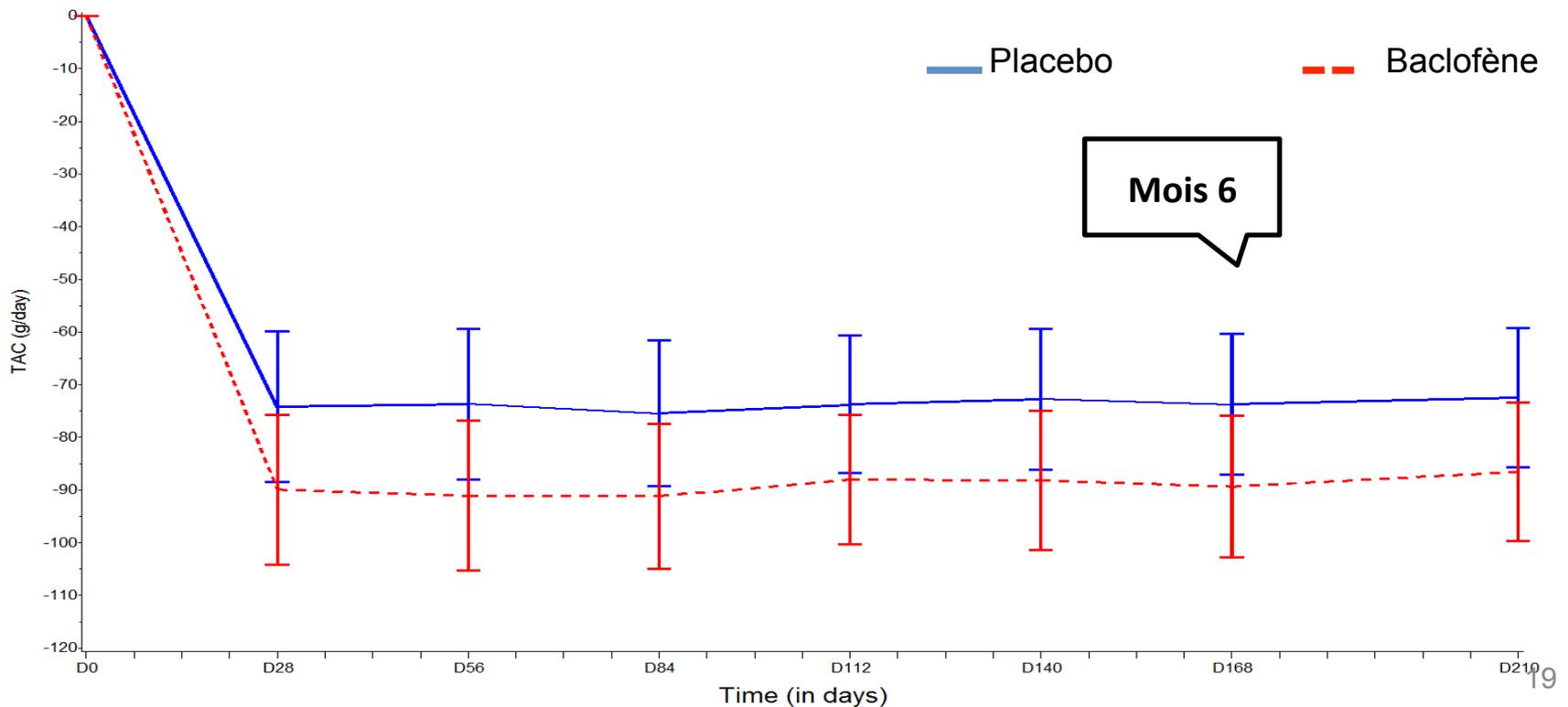
Population FAS (N=215) Moyenne ± DS	Baclofène N= 106	Placebo N= 109
TAC(g/jour)	123.6 ± 75.9	118.9 ± 62.0
✓ Hommes	133.8 ± 81.5	129.6 ± 61.6
✓ Femmes	88.6 ± 35.2	96.2 ± 57.3
Nombre de HDD/mois	23.8 ± 5.4	22.8 ± 6.2
Nombre de jours abstinents/mois	2.0 ± 3.8	2.8 ± 5.0
Niveau de risque de consommation d'alcool (critères OMS) % patients		
✓ Elevé	43.4%	37.6%
✓ Très élevé	56.6%	62.4%

TAC - CHANGEMENT ENTRE L'ETAT INITIAL ET LE 6ème MOIS

Changement entre l'état initial et le 6ème mois*

*Modèle mixte de mesures répétées avec le groupe de traitement, le niveau de risque de consommation avant sevrage et les centres comme covariables

Moyenne des moindres carrés [95%IC]	Baclofène	Placebo	Différence avec le placebo	<i>p</i>
TAC g/jour	-89.34 [-102.77; -75.92]	-73.74 [-87.12; -60.36]	-15.61 [-33.62; 2.41]	0.089

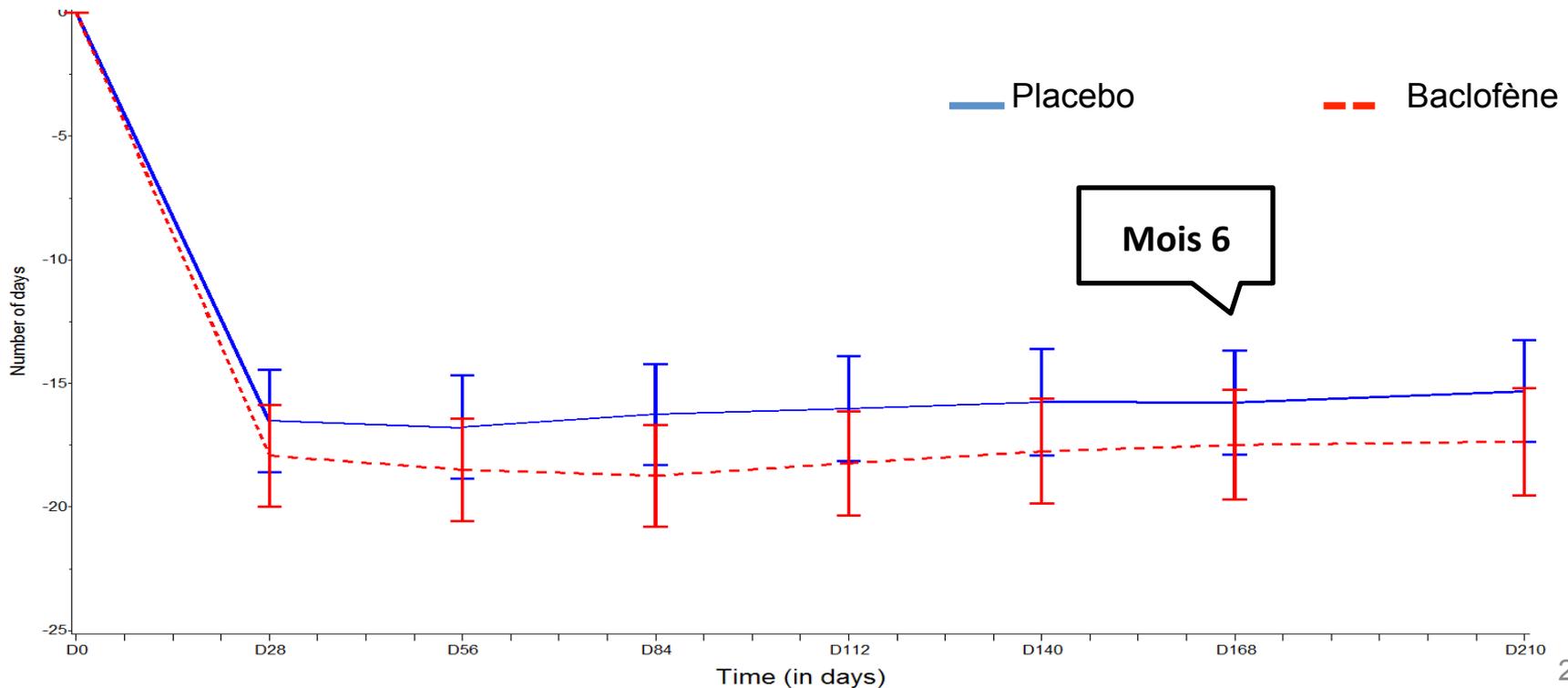


HDD - CHANGEMENT ENTRE L'ETAT INITIAL ET LE 6ème MOIS

Changement entre l'état initial et le 6^{ème} mois*

*Modèle mixte de mesures répétées avec le groupe de traitement, le niveau de risque de consommation avant sevrage et les centres comme covariables

Moyenne des moindres carrés [95%IC]	Baclofène	Placebo	Différence avec le placebo	<i>p</i>
HDD/mois	-17.49 [-19.71;- 15.27]	-15.77 [-17.89;- 13.66]	-1.72 [-4.56; 1.12]	0.236



OCDS-CHANGEMENT ENTRE L' ETAT INITIAL ET LE 6^{ème} MOIS

Score total OCDS (0-40)

Population FAS* Moyenne \pm DS	Baclofène N=58	Placebo N=54	Différence avec le placebo [95%IC]	<i>p</i>
Etat initial	19.6 \pm 6.6	18.9 \pm 7.4		
Changement au 6 ^{ème} mois	-12.8 \pm 8.8	-8.5 \pm 9.2	-3.85 [-6.54 ; - 1.16]	0.005

*Seuls les patients avec visites documentées sont pris en compte

Effect size
0.56

TOLERANCE EVENEMENTS INDESIRABLES

EVENEMENTS INDESIRABLES (EI)

Population SAF (N=316)	Baclofène N=157	Placebo N=159
Au moins un EI (% patients)	96.8%	91.8%
Nombre d'EI (N évènements)	1245	863
EI reliés au traitement	672	342
Au moins un EI Grave (% patients)	12.7%	16.4%
Nombre d'EIG (N évènements)	40	43
EIG reliés au traitement	14	11

EVENEMENTS INDESIRABLES LES PLUS FREQUENTS RELIES AU TRAITEMENT

% patients	Baclofène	Placebo
Population SAF	N=157	N=159
Somnolence	43.95%	23.90%
Asthénie/fatigue	29.30%	21.38%
Vertiges	28.66%	10.69%
Insomnies	19.74%	13.84%
Paresthésies	12.74%	3.14%
Céphalées	12.10%	8.81%
Nausées	9.55%	4.40%
Spasmes musculaires	9.55%	1.26%
Acouphènes	9.55%	1.89%
Troubles de l'attention	7.64%	3.14%
Hyperhydrose	7.01%	0.63%
Dysgeusie/ageusie	7.01%	0.63%

QUE CONCLURE DE L'ETUDE ALPADIR ?

MAINTIEN DE L' ABSTINENCE

- ✓ L'efficacité de baclofène n'est pas supérieure à celle du placebo à la dose de 180 mg/jour
- ✓ Les résultats sont très éloignés des hypothèses : taux d'abstinence très bas, bien plus bas qu'attendus dans le calcul du nombre de patients nécessaires
- ✓ Contexte médiatique Français très spécifique et mise en place de la RTU: possible changement des attentes des patients (abstinence → réduction de la consommation)

REDUCTION DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL

Effet placebo important et persistant pour tous les critères de la réduction de consommation

Réduction du TAC (g/j)

- ✓ Observée dans les 2 groupes , plus importante avec baclofène:
 - **55 g** pour la population globale (-44 g pour le groupe placebo)
 - **89 g** pour les patients avec un risque élevé de consommation (-74 g pour le groupe placebo)
- ✓ Différence avec le placebo non statistiquement significatif, mais ALPADIR n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour évaluer la réduction de consommation

Diminution des HDD/mois

- **9,9 jours** pour la population globale (-8,7 pour le groupe placebo)
- **17,5 jours** pour les patients avec un risque élevé de consommation (-15,8 pour le groupe placebo)

POINTS DE DISCUSSION

Dose

Une réponse clinique maximale et stable observée dès la fin du 1^{er} mois de traitement dans les 2 groupes (90 mg/jour) ▶ Concept de “haute doses” à discuter

Effect “anti craving”

Une baisse plus importante du score OCDS dans le groupe baclofène

Corrélation avec la réduction de TAC

▶ En faveur de l'effet anti craving

Tolérance

Un bon profil de tolérance, pas de problème majeur de tolérance, avec 180 mg/jour et après sevrage

Besoin d'un arsenal pharmacologique plus large dans l'AUD

Avec différents modes d'action, place pour un “craving-reliever” efficace dans la pharmacothérapie de l'AUD

BACK UP

AUTRES CRITERES D' EVALUATION DE LA CONSOMMATION D' ALCOOL

Population FAS	Baclofène	Placebo	p
Répondeurs * au 6^{ème} mois % de patients [95%IC]**	80.8% [76.4; 85.2]	74.7% [69.9; 79.6]	0.144
Délai jusqu'au 1^{er} verre (jours)*** Médiane [95%IC]	35 [33;39]	33 [31;38]	0.412
Délai jusqu'au 1^{er} verre à risque (jours)*** Médiane [95%IC]	85 [60;112]	63 [49;76]	0.221
Patients sans HDD pendant 20 semaines (analyse post hoc) % de patients [95%IC]**	43.1% [37.6; 48.6]	37.6% [32.2; 42.9]	0.273

* Répondeurs: risque très élevé de consommation à l'état initial à un risque moyen ou faible au 6^{ème} mois;
risque élevé ou moyen à l'état initial à un risque faible au 6^{ème} mois

Sorties prématurées de l'étude avant J 29 → non répondeur

** moyenne des 5 jeux de données imputées

*** en excluant la période de grâce

AUTRES CRITERES SECONDAIRES

QUESTIONNAIRES ET ECHELLES ► HAD-CGI-AIQoL9

- Amélioration dans le temps (baisse pour HAD et CGI, augmentation pour AIQoL9)
- Scores en faveur de baclofène mais sans différence statistiquement significative avec le placebo

MARQUEURS HEPATIQUES ►GGT-CDT

- Baisse plus importante dans le groupe baclofène

Changement entre état initial et le 6 ^{ème} mois	Différence	p value
CDT (%)	-0.47	0.077
GGT (log value)	-0.20	0.012