

Secrétariat des Commissions

**Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfiques et les
risques des produits de santé**

Compte-rendu de la réunion du 4 juillet 2013

PARTICIPANTS**Membres de la Commission :**

Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC
Michel BIOUS
Jean-Benoît CHENIQUE
Isabelle DEBRIX
Christophe DUGUET
Christian FLAISSIER
Claire Mme GUY
Pierre-Yves HATRON
Hélène POLLARD
Willy ROZENBAUM
Martine TEBACHER ALT
Stéphane TELLEZ
Albert TRINH-DUC

Intervenants :

Cécile DELVAL, Direction de l'évaluation
Pierre DEMOLIS, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie
Nathalie DUMARCET, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, dermatologie et des maladies métaboliques rares
Augusto FERNANDEZ, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Sylvain GUEHO, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Annie LORENCE, Direction de l'évaluation
Marc MARTIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie
Florent PERIN-DUREAU, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

Secrétariat de la Commission :

David MORELLE, chef du pôle coordination conseil et commissions (STRAT)
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire, secrétariat des commissions (STRAT)
Patricia ESTRELLA, gestionnaire, secrétariat des commissions (STRAT)
Magali RODDE, coordinatrice, secrétariat des commissions (STRAT)

Experts auditionnés pour le dossier BACLOFENE

Mireille BECCHIO, médecin généraliste (téléphone)
Régis BORDET, CEIP de Lille

Jean-Michel DELILLE, psychiatre à Bordeaux
Michel MALLARET, CRPV de Grenoble
Alain WEILL, CNAM-TS

Participants :

Anne-Marie CALLENS, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Tiphaine CANNARELLI, Direction de la communication
Cécile DOP, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, dermatologie et des maladies métaboliques rares
Jean GARDETTE, Direction de l'évaluation
Jean-Claude GHISLAIN, Direction de la stratégie et des affaires internationales (DSAI)
Adrien INOUBLI, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Liliana KAPETANOVIC, Direction de l'évaluation
Pascale MAISONNEUVE, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, dermatologie et des maladies métaboliques rares
Emilie MONZON, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Marie-Caroline PESQUIDOUX, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Catherine REY-QUINIO, Direction de l'évaluation
Nathalie RICHARD, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Nessryne SATER, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

IV.2 Recommandations temporaires d'utilisation (RTU)

Introduction sur les recommandations temporaires d'utilisation (RTU)

L'évaluateur de l'ANSM explique qu'un nouveau cadre réglementaire a été créé par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (article L. 5121-12-1 du CSP), complétée par le décret n°2012-742 du 9 mai 2012. Celui-ci précise les modalités de mise en place des Recommandations temporaires d'utilisation (RTU). La décision du 26 octobre 2012 fixe le modèle type de convention passée entre l'ANSM et les laboratoires pour les RTU.

Enfin, la loi du 17 décembre 2012 de financement de la sécurité sociale pour 2013 introduit la notion de « RTU économique ».

La loi du 29 décembre 2011 énonce que la prescription d'une spécialité pharmaceutique doit être conforme à son AMM. Par dérogation, la prescription peut se faire non conformément à l'AMM, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'Agence a établi une RTU ou si le prescripteur juge indispensable la prescription au regard des données scientifiques acquises.

Le dispositif précédent, relatif aux protocoles thérapeutiques temporaires (PTT), concernait les médicaments chers dont le remboursement hors AMM était conditionné par l'inscription sur une liste (tarification à l'activité T2A ou liste en sus). Pour les maladies rares et les affections de longue durée, l'utilisation hors-AMM était également possible si l'avis de la HAS était favorable. Le dispositif des RTU a pris le relais.

Ce nouvel encadrement, hors AMM, décidé suite à l'affaire Mediator, répond à une demande du législateur, qui a souhaité que l'utilisation des médicaments hors AMM ait lieu dans un cadre sécurisé, *via* l'information des patients et la mise en place d'un suivi. Il est également prévu de collecter les données de sécurité et d'efficacité des produits concernés. Ce dispositif devrait permettre d'assurer également l'équité d'accès aux traitements. Ces RTU devraient par ailleurs remédier à un risque avéré pour la santé publique ou éviter des dépenses ayant un impact significatif pour l'assurance maladie (loi de décembre 2012).

Pour que l'ANSM élabore une RTU, il faut que le médicament dispose d'une AMM en France, qu'il existe un besoin thérapeutique (absence d'alternative médicamenteuse appropriée) ou un impact de santé publique ou économique. Il faut également que soit mis en évidence la présomption d'un rapport bénéfice/risque favorable. Toutes les spécialités avec AMM sont concernées. Une RTU aura une durée de validité maximale de trois ans.

Le processus de mise en place de RTU prévoit qu'à partir d'un signal de prescription d'une spécialité non-conforme à son AMM, l'Agence peut être saisie par différents acteurs (ministre, centres de référence, HAS, Uncam, INCa, associations de patients) ou s'autosaisir. Une fois la demande jugée recevable, l'Agence évalue l'opportunité d'instruire la RTU. Si elle juge le signalement opportun, elle demande aux laboratoires des données d'efficacité et de sécurité dans l'indication visée, un point sur les essais cliniques et un projet de protocole de suivi pour la future RTU. L'Agence s'adresse parallèlement au centre de référence ou à l'INCa si le produit concerne une maladie rare ou le cancer. Puis vient l'étape d'évaluation. Si l'Agence rend une décision favorable à l'élaboration d'une RTU, celle-ci sera notifiée, dans le cadre ou non d'une convention avec le laboratoire. L'information de mise à disposition d'un médicament dans le cadre d'une RTU sera ensuite publiée sur Internet. Les ordres professionnels et les alerteurs en seront également informés.

La RTU doit mentionner l'indication dérogatoire, la posologie et le mode d'administration (si différent) ainsi que, le cas échéant, des contre-indications, des mises en garde et précautions d'emploi et les effets indésirables possibles. Cette RTU s'appuiera sur un argumentaire en fonction des données disponibles, permettant de présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable. Elle comportera aussi un protocole de suivi de l'efficacité, de la sécurité et des conditions réelles d'utilisation, avec des fiches de suivi dont les données feront l'objet de rapports de synthèse périodiques. Ce suivi est obligatoire et financé par le laboratoire. Enfin, une convention sera établie, si nécessaire, avec un possible engagement du titulaire de l'AMM en vue de déposer une demande d'extension d'indication de l'AMM.

Si le rapport bénéfice/risque est défavorable, aucune RTU ne sera accordée. Toute RTU peut faire l'objet d'une modification, d'une suspension ou d'une abrogation si les conditions ne sont plus

remplies, s'il apparaît un risque de santé publique ou en cas de manquement à l'obligation de suivi. Toutes les informations relatives aux RTU seront publiées sur le site internet de l'ANSM.

Martine TEBACHER ALT demande si la durée de trois ans est renouvelable

L'évaluateur de l'ANSM répond par la négative.

Willy ROZENBAUM souhaite savoir ce qu'il advient au-delà de cette durée de trois ans, puisque rien n'oblige un laboratoire à demander une extension d'AMM.

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'il s'agit d'un dispositif temporaire, prévu pour répondre à un besoin ponctuel. De nouvelles alternatives peuvent apparaître dans ce délai de trois ans. Il s'agit aussi d'une mesure que l'on peut considérer comme incitative vis-à-vis du laboratoire. Il a été décidé que la durée de trois ans ne soit pas renouvelable afin de ne pas pérenniser des dispositifs ayant une vocation temporaire.

Christophe DUGUET observe que selon le texte de loi, la recommandation ne peut excéder trois ans. Une nouvelle procédure peut donc être demandée avec une nouvelle recommandation sur la base de nouveaux éléments.

L'évaluateur de l'ANSM suppose que les textes auront évolué d'ici trois ans.

Christophe DUGUET demande s'il appartient à la commission de trancher quant à l'opportunité d'une convention éventuelle avec le laboratoire pour encadrer les prescriptions et éventuellement imposer certaines dispositions aux laboratoires.

L'évaluateur de l'ANSM précise que le cadre de suivi sera formalisé dans le protocole. La convention, qui n'est pas obligatoire, a plutôt vocation à préciser les responsabilités de chacun, notamment pour le suivi de la RTU.

Christophe DUGUET note que, selon les textes, la convention précise *les modalités de suivi des patients et de recueil d'information*.

Cécile DELVAL précise que le protocole de suivi encadre le type de patient et les modalités de suivi par le prescripteur. La convention lie l'ANSM aux laboratoires. L'Agence a le pouvoir d'imposer le protocole, dans une vision d'encadrement du risque. La convention est passée en tant que de besoin. Ainsi, l'ANSM n'aura pas à attendre une éventuelle convention pour encadrer la RTU.

La commission a vocation à répondre à des questions d'ordre méthodologique dans le cadre du protocole de suivi qui est en cours d'élaboration, ce qui constitue une première. Les questions auxquelles répond la convention sont d'ordre économique et organisationnel (portail d'enregistrement, prise en charge des frais liés à la RTU, etc.). Il s'agit par exemple de déterminer la répartition de la prise en charge financière d'outils tels qu'un portail d'enregistrement entre plusieurs laboratoires qui seraient concernés par une RTU.

Jean-Benoît CHENIQUE demande si l'Agence peut imposer à un laboratoire le financement découlant d'une RTU et ce qu'il advient en cas de refus du laboratoire.

Cécile DELVAL précise que la RTU est un outil législatif qui place le laboratoire dans la responsabilité du « hors AMM », alors que celui-ci relevait auparavant de la responsabilité du prescripteur. Il paraît difficile, à ce stade, d'envisager que le « hors AMM » se poursuive sans encadrement.

Isabelle DEBRIX demande si les RTU seront obligatoirement remboursées.

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'une AMM n'est pas nécessairement remboursée. Il en est de même ici. Les seuls textes applicables à la prise en charge, en cas de RTU, concernent à ce jour les maladies rares, pour lesquelles il est prévu que la HAS délivre son avis.

Cécile DELVAL ajoute que le mode d'emploi du dispositif nouveau que constitue la RTU est en cours de définition. La HAS doit se mettre en ordre de marche pour évaluer le bien-fondé du remboursement concernant les produits faisant l'objet d'une RTU.

Willy ROZENBAUM précise que tous les dossiers qui seront soumis à la commission seront des dossiers pour lesquels le principe d'une RTU serait favorable. La commission n'aura donc pas à se prononcer sur l'opportunité d'accord d'une RTU mais sur la méthodologie.

Cécile DELVAL le confirme. C'est la raison pour laquelle les éléments présomptifs du rapport bénéfice/risque présumé favorable seront présentés à la commission.

Albert TRINH-DUC demande si un encouragement est effectué, en lien avec la Direction générale de l'organisation des soins, en vue de favoriser la mise en œuvre d'essais cliniques. Il s'enquiert également du suivi qu'implique une RTU.

Cécile DELVAL précise que l'Agence a pour rôle d'encourager les essais cliniques afin que ceux-ci puissent être enregistrés, ce qui suppose qu'ils soient conduits de façon à pouvoir répondre à la question posée. Les leviers mobilisables en faveur de ces essais sont d'ordre industriel et académique. Des discussions sont en cours sur des appels à projets en ce sens.

La RTU repose sur un protocole et sur des modalités de suivi qui sont imposées par l'Agence. Celle-ci doit prendre garde à ne pas poser un nombre excessif de questions. L'objectif doit consister à recueillir des données suffisamment proches de la prise en charge habituelle des patients considérés, afin de ne pas introduire une intervention supplémentaire qui transformerait la RTU en un essai clinique.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute qu'il n'y a pas d'obligation des prescripteurs à assurer ce suivi. Mais la RTU permet de prescrire dans un cadre et ainsi d'amoindrir leur responsabilité s'ils souhaitent prescrire hors-AMM. Ils ont ainsi tout intérêt à remplir les fiches de suivi.

Christian FLAISSIER souhaite savoir de quelle manière va s'opérer le recrutement des patients et dans ce cas pour quelle raison le laboratoire ne dépose pas un dossier pour demander une extension d'indication.

L'évaluateur de l'ANSM répond que souvent les pathologies concernées ne concernent qu'un petit nombre de patients. Le laboratoire dans ce cas ne souhaite pas financer de recherches.

Christophe DUGUET suppose que la commission doit se prononcer quant à l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée. Dans certains dossiers, il sera peut-être difficile de considérer que les alternatives médicamenteuses ne sont pas appropriées.

Willy ROZENBAUM précise que ceci ne sera pas demandé à la commission. L'Agence considère qu'en termes de bénéfice de santé publique, il est plus intéressant de lancer une RTU et ainsi d'encadrer l'utilisation hors-AMM de certains médicaments.

Cécile DELVAL ajoute que la commission aura néanmoins son mot à dire quant aux types de patients, de prescripteurs et de suivi pour lesquels une alternative médicamenteuse existante est appropriée ou non.

Albert TRINH-DUC considère qu'une réponse n'est pas appropriée en cas d'échec thérapeutique.

Cécile DELVAL observe que tel est le cas des deux dossiers qui seront présentés ce jour.

Hélène POLLARD demande qui analysera la fiche de suivi.

Cécile DELVAL indique que ces éléments doivent être définis par la convention.

Willy ROZENBAUM précise que ces éléments seront établis, en principe, par le laboratoire et validés ensuite par l'Agence.

Michel BIOUR ajoute qu'un centre de pharmacovigilance pourra être désigné afin de suivre les effets indésirables.

Baclofène

Introduction

Florent PERIN-DUREAU indique que le Baclofène constitue un sujet extrêmement complexe, puisqu'il s'agit d'une des premières RTU, il est question de dizaines de milliers de patients et de milliers de prescripteurs. De plus, la posologie peut varier d'un à dix et les effets indésirables peuvent se confondre avec ceux de la maladie que le produit est censé traiter. En outre, le sujet du traitement des addictions s'avère passionnel. C'est un sujet important pour l'Agence qui a pour objectif d'adopter une approche aussi rationnelle, médicale et scientifique que possible.

Le traitement du dossier est au milieu de son cheminement. Il s'agit ici, pour la commission, de valider les grandes lignes directrices de la RTU envisagée, à la suite de quoi l'Agence devra retravailler avec les laboratoires concernés. La commission sera informée à l'automne du résultat de ces travaux et sera sans doute appelée à voter sur certains points précis qui n'auraient pas été évoqués ce jour.

Des experts sont présents pour éclairer les membres sur certains points : Alain Weill (CNAMTS) qui a réalisé une étude sur la consommation de baclofène, Regis Bordet (CEIP Lille) qui est chargé du dispositif Camtea, Michel Mallaret (CRPV Grenoble) en charge du suivi de pharmacovigilance de baclofène, Jean-Michel Delile (CEIP Bordeaux) psychiatre addictologue et Mireille Becchio (par téléphone), médecin généraliste et addictologue.

Les données de la CNAMTS

Alain WEILL présente l'évolution de la consommation de Baclofène dans la dépendance à l'alcool, à partir des données de remboursement.

Le nombre de patients ayant bénéficié de remboursements, qui était de 67 000 patients/année jusqu'en 2007, a atteint près de 117 000 patients en 2012. L'augmentation du nombre de boîtes est encore plus forte, témoignant d'une augmentation du nombre moyen de boîtes par patient : augmentation de 37 % du nombre de boîtes entre 2011 et 2012. En quantité, les volumes de baclofène ont, eux, doublé entre 2006 et 2012.

Compte tenu de ces éléments, la CNAMTS a analysé les données. Il s'agissait de regarder chez les patients consommant du baclofène, lesquels avaient des indications neurologiques et dans la dépendance à l'alcool.

A partir des données de remboursement, la CNAM a opéré une sélection des personnes ayant eu au moins deux remboursements de baclofène dans une période de 6 mois, parmi eux, ont été sélectionnés les patients qui ont démarré un traitement entre 2007 et 2012, sans trace de remboursement l'année précédente.

Un algorithme a ensuite été construit, reliant les données du SNIIRAM (base de données anonyme qui contient les remboursements de tous les régimes d'assurance maladie en France), avec les patients consommant du baclofène, d'autres médicaments utilisés dans le traitement de la dépendance à l'alcool (acamprosate, disulfiram), les affections de longue durée, l'utilisation d'un fauteuil roulant et les spécialités prescrites. Ces données ont été croisées avec les données du PMSI (hospitalisations) en lien avec une affection neurologique ou une dépendance à l'alcool.

Il apparaît que 111 000 patients ont débuté un traitement par baclofène entre 2007 et 2012. L'algorithme montre que le motif alcoolique représente, pour la France entière, 45,4 % des cas (50 000 patients), tandis que le motif neurologique représente 42,2 % des patients (47 000 patients). 12,3 % des patients (soit 13 807 patients) n'ont pu être classés. Ces données ne concernent que le régime général, et pas la mutualité sociale agricole et le régime des travailleurs indépendants.

La courbe d'incidence selon le motif de consommation met en évidence une situation très stable entre 2007 et 2012 pour la neurologie. A l'inverse, cette courbe connaît, pour la prise en charge de l'alcoolisme, une forte hausse en octobre 2008, ce qui correspond à la publication de l'ouvrage « Le dernier verre » du Dr Olivier Ameisen. Un recul du nombre de nouveaux patients est observé en 2011, peut-être suite à la mise en garde de l'ANSM, en juin 2011, sur l'utilisation hors-AMM du baclofène dans l'alcool-dépendance. Enfin, un nouveau pic, beaucoup plus fort que le premier, apparaît en avril 2012, moment de la publication d'un point d'information de l'ANSM sur le baclofène, peut-être plus « permissif »

La médiane de la consommation de baclofène se situe aux alentours de 50 ans.

Pour les patients considérés comme dépendants à l'alcool dans l'algorithme, 60 % avaient bénéficié au moins une fois, au cours des cinq années précédentes, d'acamprosate, de naltrexone ou de

disulfiram. 32 % des patients ayant débuté un traitement de baclofène en 2012 avaient pris l'un de ces produits au cours de l'année précédente.

La courbe de prescription moyenne, tracée pour chaque type de prescripteur (médecin hospitalier, médecine générale, psychiatrie, neurologie, autres spécialités), indique une légère hausse des doses moyennes entre 2009 et 2012 (augmentation plus sensible pour les psychiatres, surtout entre 2011 et 2012). Le graphique qui superpose ces courbes met principalement en évidence le niveau nettement plus élevé des doses moyennes prescrites par les psychiatres, par comparaison avec les médecins généralistes et les autres spécialités.

L'essentiel des prescriptions incidentes porte depuis 2012 sur des pathologies liées à une dépendance à l'alcool. La carte de France des prescriptions montre aussi que certaines régions prescrivent plus que d'autres, en particulier l'Alsace, le Sud-est et la Corse.

Environ 16 000 à 17 000 patients ont initié un traitement de baclofène en 2012, avec pour prescripteur initial un médecin généraliste. Il n'est pas toujours facile d'identifier le premier prescripteur. La grande majorité des prescripteurs qui initient et renouvellent le traitement sont aujourd'hui les médecins généralistes. En 2012, environ 7000 médecins généralistes ont initié un traitement de baclofène (un peu moins de 3 traitements par médecin généraliste).

En conclusion, Alain WEILL indique qu'au moins 50 000 personnes ont été prises en charge depuis 2008 pour une alcoolodépendance traitée au baclofène, dont 22 000 nouvelles prises en charge en 2012, dans un contexte hors AMM. Plus de 10 000 médecins généralistes ont prescrit au moins une fois du baclofène pour une dépendance à l'alcool à un patient ayant débuté ce traitement en 2012.

Le point de vue de l'ANSM

Caractéristiques du Baclofène

Florent PERIN-DUREAU indique que le baclofène est commercialisé depuis 1974 sous le nom de Lioréal, avec un générique proposé actuellement par Zentiva-Sanofi. Il s'agit d'un myorelaxant à action centrale, analogue du GABA, qui agit sur les récepteurs GABA-B. Il a pour indication les contractures spastiques d'origine centrale. Les posologies sont bien établies, avec un début de traitement à faible posologie (15 mg/jour en trois prises), avant une augmentation progressive pour atteindre 30 à 75 mg/jour en cible dans cette indication et jusqu'à 120 mg en milieu hospitalier. Des précautions d'emploi sont à observer chez les sujets âgés ainsi que ceux atteints d'insuffisance rénale ou dialysés. Une utilisation prudente est recommandée en cas de comorbidités « lourdes » (digestives, rénales, respiratoires ou neurologiques). Un arrêt brutal du traitement est déconseillé dans tous les cas en raison d'un syndrome de sevrage qui apparaît dans cette éventualité.

Contexte de la RTU

Le contexte de la présente RTU est celui d'un usage croissant du baclofène hors-AMM dans le traitement de la dépendance à l'alcool, ce qui a notamment donné lieu, en mars 2011, à la mise en place d'un suivi national de pharmacovigilance. Par ailleurs, plusieurs points d'information ont été mis en ligne sur le site de l'ANSM. En décembre 2012, les données de vente étant inquiétantes, l'ANSM s'est auto-saisie et a débuté l'instruction d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) du baclofène dans les indications suivantes :

- aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles ;
- réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'à un niveau faible de consommation telle que définie par l'OMS chez des patients alcoolodépendants à haut risque et en cas d'échec des traitements disponibles.

Etudes cliniques

Parmi les études cliniques d'efficacité randomisées conduites depuis 2002, on recense trois études très positives, avec un taux d'efficacité variant de 60 % à 70 %. Une étude a conclu à l'absence de différence significative entre le baclofène et le placebo. Les posologies étaient relativement faibles : 30 à 60 mg/jour dans les études positives et 30 mg/jour dans l'étude négative.

En France, deux essais cliniques, fortement encouragés par l'ANSM, sont en cours, il s'agit de l'étude Alpadir du laboratoire Ethypharm et de l'étude Bacloville de l'AP-HP. A l'échelle mondiale, une autre étude vient de débiter aux Pays-Bas.

Il apparaît que les deux promoteurs des études françaises ont retenu, sur la base de la littérature et des données réelles, des hypothèses assez voisines, en faisant l'hypothèse d'un effet placebo de 20 à 25 % et une efficacité à long terme et persistante du traitement par baclofène d'environ 45 %. A cela s'ajoutent deux séries réalisées « en ouvert » (De Beaurepaire et al. 2012, Rigal et al. 2012) portant sur 165 patients, suivis un à deux ans, avec une posologie variable, parfois très élevée (jusqu'à 400 mg/jour) et une efficacité qui atteint 50 à 70 %, suivant que l'on retienne comme un résultat positif la seule abstinence ou qu'on y inclut la diminution significative de la consommation d'alcool. Enfin, les données CNAMTS, exposées précédemment, montrent qu'environ 22 000 patients ont débuté un traitement par baclofène pour une dépendance à l'alcool en 2012.

Ces différents éléments, une fois rassemblés, forment un faisceau qui a conduit l'Agence à retenir une forte présomption d'efficacité du baclofène et un rapport bénéfice/risque favorable.

Données de tolérance et de sécurité

Après le suivi national lancé en 2011, un premier retour a été effectué en mai 2012 par la Commission nationale de Pharmacovigilance (CNPV). Sur une centaine de cas décrits, 69 patients présentaient des effets indésirables, avec des signaux potentiellement alarmants sur le plan neurologique et psychiatrique (notamment un risque suicidaire fort). Pour autant, le profil de sécurité du baclofène, hors AMM, restait difficile à établir.

En avril 2013, les données 2012 ont été présentées en Comité technique de Pharmacovigilance (CTPV). Sur 263 patients, 405 effets indésirables ont été recensés, dont 90 cas jugés graves et 170 non graves, avec une part toujours majoritaire d'effets neurologiques et psychiatriques.

Les premiers suivis de pharmacovigilance de l'essai Bacloville, portant sur 282 patients randomisés, ont mis en lumière, après un an d'inclusion, quatre décès, y compris dans le groupe placebo. Des hospitalisations faisant suite à des chutes (liées aux effets neurologiques de somnolence et de diminution de tonus postural) ont aussi été constatées, de même que des effets indésirables graves, psychiatriques et neurologiques. Ces constats confirment le caractère extrêmement fragile de la population des patients traités par le baclofène, avec une comorbidité forte. Dans le cas de l'étude CAMTEA de Lille (2012), portant sur 170 patients, parmi les effets indésirables constatés, on dénombre 25 % de cas graves et 75 % de cas non graves.

La CNPV en 2012 et le CTPV en 2013, ont mis en avant l'existence de signaux préoccupants et d'une sous-notification majeure. Le CTPV s'est prononcé en faveur de la poursuite du suivi actif de pharmacovigilance et des essais cliniques, la mise en place d'autres études notamment sur les posologies fortes doses utilisées dans la dépendance à l'alcool et enfin sur la mise en place d'une RTU pour encadrer cette utilisation. En conséquence, l'Agence a considéré qu'il existait, en termes de tolérance et de sécurité, une présomption de balance bénéfice/risque favorable au baclofène pour de « faibles et fortes posologies ».

Conditions de prescription et de délivrance et posologie

S'agissant de la RTU décidée par l'Agence, une première série d'interrogations porte sur les conditions de prescription, de délivrance et la posologie. Plusieurs options ont été envisagées et analysées (restriction permanente à certaines spécialités, prescription initiale restreinte, restriction permanente aux services hospitaliers...) et cet examen conduit à identifier plusieurs écueils, notamment la difficulté d'accompagner la première prescription d'un avis spécialisé, pour diverses raisons. L'accompagnement psycho-social du patient est majeur, le médecin traitant est le plus à même de le réaliser. Par ailleurs, en France la définition d'un spécialiste en addictologie n'est pas claire. Aussi, l'Agence préconise-t-elle finalement une primo-prescription non restreinte en première intention par le médecin généraliste, qui jouerait le rôle de « *gatekeeper* », pour les patients ne posant pas de difficulté. Dans un second temps ou en cas de comorbidité, un deuxième avis collégial, spécialisé ou non, apparaît comme nécessaire.

Sur le plan des posologies, l'Agence recommande une dose initiale faible (5 mg trois fois par jour) avant une augmentation très progressive, avec un palier de 5 à 10 mg/jour par semaine jusque 100 mg/jour, puis un palier de 10 à 20 mg/jour par semaine. L'objectif consiste à obtenir une efficacité avant l'apparition de signes d'intolérance.

A partir d'un certain seuil qu'il faudra préciser, un deuxième avis semble à envisager, notamment au regard des données de sécurité. Il s'agit aussi de favoriser une décision collégiale afin d'extraire le médecin d'une solitude parfois pesante pour de telles décisions. La commission pourra dire si ce

deuxième avis lui semble devoir être obligatoire ou seulement recommandé. Ce seuil de déclenchement d'un deuxième avis pourrait par exemple être fixé au niveau de prescription retenu dans l'AMM actuelle (120 mg/jour) ou au niveau de 180 mg/jour, posologie cible de l'étude Alpadir. Une autre question porte sur l'opportunité de définition d'une dose maximale, auquel cas il conviendra de préciser son niveau : 200 mg/jour comme dans CAMTEA, ou 300 mg/jour, comme dans l'essai Bacloville, sachant que certains patients sont montés jusqu'à 400mg/jour.

S'agissant de la décroissance et de l'arrêt éventuel du traitement, en raison de son inefficacité ou d'une intolérance, l'Agence recommande une décroissance progressive, compte tenu des risques neurologique et psychiatriques élevés en cas de sevrage brutal.

L'Agence se prononce par ailleurs pour une durée maximale de prescription et de délivrance de 4 semaines (au lieu de 3 mois dans l'AMM actuelle), y compris en cas d'efficacité du traitement et d'atteinte d'un plateau, en l'absence d'intolérance. Des consultations et prescriptions plus rapprochées pourraient être envisagées dans la phase initiale. Un suivi téléphonique (avec par exemple des entretiens à 7 jours, 14 jours, etc.) semble pouvoir être préconisé. La commission pourra dire si le palier à 4 semaines, dans l'hypothèse où elle le retient, doit faire l'objet d'une recommandation ou d'une obligation. L'Agence préconise une durée maximale de traitement à 4 semaines du fait de la persistance potentielle d'un risque psychiatrique significatif (risque suicidaire et de décompression) et des nombreuses inconnues sur ce traitement. S'agit-il notamment d'une approche comparable à un traitement substitutif aux opiacées, avec un traitement prolongé voire à vie ou un traitement prolongé avec des critères prédictifs qui permettent d'envisager un arrêt. En outre, la RTU a une durée limitée à 36 mois qui ne permet pas de mettre en place des traitements sur le long terme.

Indications, contre-indications et précautions d'emploi

L'indication du baclofène, dans le cadre de la RTU, sera limitée aux cas d'échec des traitements disponibles avec AMM. Elle portera d'une part sur l'aide au maintien de l'abstinence une fois le sevrage obtenu et d'autre part sur l'induction d'une réduction majeure de la consommation d'alcool chez un patient non encore sevré, jusqu'à un faible niveau de consommation.

Deux contre-indications sont identifiées : elles sont d'ordre somatique d'une part (insuffisance rénale ou hépatique sévère, épilepsie non contrôlée) et psychiatrique d'autre part (psychose, notamment la schizophrénie, psychose maniaco-dépressive, dépression non contrôlée co-addictions). Des contre-indications plus complexes sont identifiées, en particulier la dépression associée à l'alcoolodépendance, dont on peut se demander si elle est une cause ou une conséquence de l'intoxication alcoolique. Une contre-indication pourrait aussi être énoncée en cas de doute sur une pathologie psychiatrique sous-jacente ou associée, de même qu'en cas d'épilepsie traitée et contrôlée et chez un sujet « physiologiquement » âgé, ce qui peut intervenir à un âge relativement jeune dans le cas de patients dépendants à l'alcool. L'Agence recommande qu'au moindre doute, avant toute prescription initiale, sur une pathologie psychiatrique, neurologique ou sur un patient jugé physiologiquement âgé, un 2^e avis doit être pris.

S'agissant des précautions d'emploi, la phase d'initiation appelle sans doute des recommandations particulières, notamment en cas de prise du baclofène associée à l'absorption d'alcool. Les effets indésirables du produit (chutes de tonus, somnolence) conduisent par ailleurs à déconseiller la conduite automobile, la pratique du vélo et toute activité professionnelle qui pourrait présenter un danger du fait de ces effets possibles. Enfin, une contre-indication semble devoir être énoncée en cas de consommation de tout autre médicament agissant sur le système nerveux central (antidépresseurs et benzodiazépines).

Engagements du prescripteur

La RTU est initiée pour encadrer cette utilisation et accompagner la pratique du prescripteur. Outre les obligations déontologiques et réglementaires au minimum similaires à celles en vigueur pour tout médicament autorisé (respect des indications, contre-indications, précautions d'emploi et conditions de délivrance, signalement de tout effet indésirable, grave ou non, au CRPV de rattachement), les obligations du prescripteur porteraient sur le recueil de données concernant lui-même, le patient (caractéristiques, comorbidités...) et un suivi. Celui-ci porterait sur l'efficacité du traitement d'une part, sur les conditions de tolérance et de sécurité d'autre part. Ceci conduit l'Agence à retenir le principe d'un recueil de type « registre ». Enfin, le patient n'aura à subir aucun examen ou suivi supplémentaire au regard d'une prise en charge « courante et habituelle ».

Engagements de l'ANSM – Convention avec les laboratoires

En ce qui concerne les principes de la convention que l'ANSM passera avec les laboratoires, la structure de recueil des données supposera de définir son organisation logistique et son financement. L'autorisation de la CNIL devra être obtenue. En complément du suivi « classique » de pharmacovigilance, qui sera assuré par le CRPV de Grenoble, l'accent sera mis sur une synthèse trimestrielle des données de tolérance et de sécurité. Un suivi prospectif de pharmaco-épidémiologie, en termes de tolérance et d'efficacité, sera également nécessaire, avec une collaboration avec la CNAMTS, en se fondant principalement sur les hospitalisations faisant suite aux effets indésirables graves (notamment neurologiques, psychiatriques, hépatologiques). Dans un deuxième temps, les données seront croisées avec celles de l'Inserm sur les causes de mortalité et de causes d'accidents de la circulation.

L'objectif serait la délivrance et la mise en place opérationnelle de la RTU à l'automne 2013.

L'avis demandé à la commission ne porte pas sur l'opportunité d'une RTU mais sur les principes qui structureront celle-ci, avec plusieurs points essentiels passés en revue au cours de l'exposé : indications, contre-indications et précautions d'emploi, conditions de prescription et de délivrance (durée), les conditions de primo-prescriptions, la nécessité d'un deuxième avis et à quel moment, la posologie (2^e avis et maximum), les engagements du prescripteur et de l'ANSM. Au cours de ces trois, années, la RTU pourra être modifiée, voire abrogée, en cas de signal.

Audition des experts

Mireille BECCHIO, médecin généraliste, indique que parmi les 30 confrères généralistes (5 localisés en Ariège, les autres en région parisienne) qu'elle a interrogés, 10 prescrivent du baclofène, les autres n'en ont prescrit qu'à faible dose en attendant les résultats d'étude. La majorité se réjouissent du lancement d'une RTU.

Evoquant ses propres prescriptions, elle indique avoir constaté un résultat positif dans 50 % des cas et un effet placebo dans 30 % des cas, à de très faibles doses.

Selon elle, il faut que la prise en charge globale soit prise en compte, le charisme du médecin, l'implication de la famille ont leur importance. Elle mentionne le cas d'un de ses patients traité à une dose de 400 mg/jour, qui a spontanément baissé son dosage, il est toujours en sevrage. Pour sa prescription, elle s'est appuyée sur un réseau « addiction » et ainsi les conseils d'autres spécialistes.

Elle suggère que l'âge de début de traitement (15 ans, 18 ans ?) soit précisé dans les conditions de délivrance. La variabilité des doses à délivrer, suivant les patients, doit être mentionnée. Elle préconise aussi que la valeur seuil soit fixée à 120 mg. Il faut faire apparaître clairement que l'arrêt du traitement doit être progressif. En ce qui concerne la durée du traitement, elle propose que soit recommandée l'augmentation jusqu'à stabilisation pour revenir à une dose plus faible avec l'accord du patient. Par ailleurs, le baclofène doit être contre-indiqué pour les femmes enceintes et en cas de traitement avec des benzodiazépines (encore fréquemment prescrits pour des durées longues).

Régis BORDET indique que le CEIP de Lille a mis en œuvre en 2009 le dispositif CAMTEA de consultation pluridisciplinaire, à un moment où le baclofène commençait à faire l'objet d'un engouement médiatique, sans que son efficacité ne soit établie, situation qui n'a guère évolué depuis. En outre, les doses recommandées pour obtenir un effet dit « *anti-craving* » sont beaucoup plus élevées que dans le traitement de la spasticité, ce qui est synonyme d'un risque médicamenteux beaucoup plus élevé pour les patients. Il paraissait donc utile de suivre un certain nombre de patients afin d'essayer de mieux cerner les données relatives à la prescription du baclofène. Cette consultation était composée d'un addictologue et d'un pharmacovigilant, complétée par l'adhésion de plus de 200 médecins qui viennent se former à la prescription et participent au suivi régulier des patients. 50 000 sujets sont suivis à ce jour. Cet encadrement des prescriptions amène à récuser certains patients. Il y a une pression importante de l'addictologue, à laquelle nous restons en retrait, notamment vis-à-vis des patients épileptiques, pour lesquels il y a un risque. La sécurité d'emploi apparaît moins évidente que ne l'ont affirmé initialement certains médecins, qui sont d'ailleurs revenus en arrière depuis lors. Des problèmes spécifiques ont été identifiés en cas d'association du baclofène avec les benzodiazépines, ce qui conduit à considérer que le mode d'action du baclofène repose sans doute, pour une part, sur la substitution. D'une façon générale, Régis BORDET s'étonne que l'on semble parfois perdre de vue, à la faveur d'un engouement médiatique indéniable, la nécessité de fonder les conditions de prescription et de délivrance de toute thérapeutique sur des preuves.

Michel MALLARET (CRPV de Grenoble) souligne le contexte particulier dans lequel s'inscrit le Baclofène, en raison notamment des doses élevées administrées et de la participation inhabituelle des patients à l'évaluation des effets indésirables. Ils collaborent en effet beaucoup plus à l'évaluation

de la dose « souhaitée » et efficace. Les effets indésirables sont parfois graves, lorsqu'ils sont signalés, en particulier en début de traitement (justifiant des précautions importantes à prendre au départ). Ces effets sont variés mais il est à noter que les effets psychiatriques peuvent émerger chez des patients n'ayant aucun antécédent psychiatrique. Il faut également observer les accidents de la route. Un suivi des effets indésirables apparaît donc nécessaire, en particulier en début de traitement. Un délai de quatre semaines pour la durée totale du traitement paraît raisonnable mais il est effectivement souhaitable que les patients reviennent voir plus fréquemment leur prescripteur en début de traitement. La mise en place d'un registre paraît également indispensable, notamment pour repérer les effets indésirables qui ne sont pas connus.

Jean-Michel DELILE, psychiatre spécialisé dans le domaine des addictions depuis 1986, signale qu'il dirige des centres de soins en addictologie (CSAPA) dans le sud-ouest de la France. Historiquement les CSAPA étaient des centres de soins en toxicomanie. Travaillant depuis longtemps sur les drogues illicites, Jean-Michel DELILE travaille en étroite liaison avec les chercheurs en neurobiologie de Bordeaux, pôle reconnu dans ce domaine, parmi lesquels Jean-Didier Vincent et Michel Le Moal, auteur d'un ouvrage de référence au niveau international *Neurology of Addiction*, avec le Professeur Koob. Celui-ci avait contribué aux premières études du baclofène sur le rat. Il avait ainsi attiré de longue date l'attention de Jean-Michel Delile sur le baclofène, dont l'intérêt était alors envisagé pour le sevrage de la cocaïne.

Le livre d'Olivier Ameisen, compte tenu de son impact médiatique, a suscité une demande des patients, à l'image de ce qui avait existé précédemment pour le Temgésic. On a alors observé une extension des prescriptions. La question visait alors à savoir comment répondre à cette demande, avec le souci d'éviter un affrontement entre les spécialistes et les autorités sanitaires d'une part et les patients d'autre part. « L'alliance thérapeutique » constitue en effet le ressort essentiel de l'avancée du soin en addictologie, quelles que soient les techniques utilisées par ailleurs.

Le baclofène offrait un profil de sécurité qui semblait acceptable dans un cadre défini, sous réserve notamment de l'observation de paliers. Une interrogation majeure a surgi compte tenu du niveau élevé d'attente des patients vis-à-vis du baclofène : l'espoir suscité par un produit perçu comme la « panacée » pourrait décourager les patients de demander une prise en charge globale (avec un accompagnement psychologique, social, etc.), cruciale en addictologie. L'expérience montre en effet que l'alliance thérapeutique constitue le facteur clé de réussite de la prise en charge.

S'il existe un fondement rationnel du traitement envisagé et des conditions de sécurité suffisantes, la demande du patient facilitera considérablement l'avancée vers une éventuelle prise en charge psycho-sociale. En d'autres termes, en cas d'acceptation de la demande de prescription du patient, il est permis d'envisager, sur la base de cette alliance, une prise en charge globale par la suite, sous réserve que le traitement donne des résultats positifs. S'il s'avère inefficace, le patient aura tout de même le sentiment de ne pas avoir été rejeté par la médecine et sera peut-être plus enclin à accepter d'autres modes de prise en charge proposés par le médecin. Il semblait souhaitable, au total, d'entrer dans ce type de prescription.

Jean-Michel DELILE indique par ailleurs être vice-président de la fédération « Addiction » qui regroupe la majorité des CSAPA en France. Après une première prise de position favorable au baclofène de cette fédération, il est apparu logique de demander aux autorités de santé (notamment l'ANSM) de faire évoluer les choses sur des bases rationnelles. Les praticiens demandaient alors ce qui est désormais permis à travers les RTU.

Sur le plan des prescriptions, les patients qui se sont rendus dans les centres souffraient souvent de problèmes anciens de dépendance, avec parfois des comorbidités et souvent aussi lorsqu'il y avait eu un refus de prescription de la part du médecin généraliste. Un protocole de soin a alors été mis en place, en coordination avec le département d'addictologie de l'hôpital Charles Perrens qui prévoit une augmentation de dose de 15 mg/semaine, avec deux plafonds : l'effet attendu et l'intolérance notamment par rapport aux problèmes de somnolence. Parmi la quarantaine de patients suivis, la grande majorité signalent des bénéfices. En termes d'abstinence et de diminution de la consommation, y compris à des doses relativement faibles, des améliorations sont constatées. En accroissant les doses, les comportements constatés chez les patients se rapprochent de l'abstinence voire même, dans certains cas, d'une relative indifférence vis-à-vis de l'alcool. Une étude réalisée sur le rat par Koob montre aussi que la consommation d'alcool diminue en proportion de la dose de Baclofène prescrite. Or cet effet est observé chez les rats dépendants à l'alcool mais aussi chez ceux qui ne le sont pas. Il faut surtout souligner que cette consommation diminue dès les doses faibles chez le rat dépendant alors que des doses plus fortes sont requises, chez le rat non dépendant, pour obtenir le même effet.

Willy ROZENBAUM observe que les opinions qui transparaissent des exposés et des témoignages des experts sont en majorité favorables au baclofène.

Florent PERIN-DUREAU souligne la préoccupation essentielle que constitue la sécurité des patients pour le lancement de toute RTU. Il se pose à l'évidence des problèmes de ce point de vue, même s'il ne s'agit pas de nier la présomption d'un rapport bénéfice/risque favorable ni le taux d'efficacité voisin de 40 % à 50 % qui ressort des essais en cours (Bacloville, Alpadir) et des expériences de prescription des experts.

Willy ROZENBAUM souhaite connaître les arguments des opposants au baclofène.

Florent PERIN-DUREAU précise que comme l'a souligné Régis Bordet, il n'existe pas de démonstration d'efficacité du baclofène fondée sur des preuves, au sens de ce qui est attendu en 2013 pour toute proposition thérapeutique.

Willy ROZENBAUM en déduit qu'il s'agit d'une position de principe.

Florent PERIN-DUREAU voit mal comment une agence de régulation pourrait adopter un autre point de vue.

Jean-Michel DELILE observe que cet argument lié à l'absence ou l'insuffisance de preuves est celui que les sociétés savantes ont brandi les premières. D'autres arguments plus virulents exprimaient en réalité la crainte de voir les patients, face à ce qui est parfois présenté comme un médicament « panacée », perdre de vue que cette pathologie nécessite une prise en charge globale (médicale, psychologique et sociale). Il s'agit presque d'un argument en faveur de la molécule. Un autre argument, construit par l'histoire de la dépendance à l'alcool, revient à observer que d'éventuels bons résultats du baclofène entreraient en contradiction frontale avec la conviction dominante, parmi les associations et intervenants de la lutte contre l'alcoolodépendance, selon laquelle le seul résultat souhaitable est l'abstinence totale et définitive. Ces groupes ont souvent fondé leurs pratiques et leur approche du problème sur l'expérience de leurs membres, autour du principe selon lequel une personne dépendante à l'alcool ne perd jamais ce statut et devient au mieux abstinente, sans jamais pouvoir se considérer comme guérie. Cette position étant difficilement conciliable avec certains résultats attribués au baclofène, le débat autour de ce produit a pris un caractère polémique. Force est de constater que la rationalité scientifique a remis en cause l'objectif unique de l'abstinence, ce qui conforte l'intérêt de médicaments comme le baclofène s'ils permettent effectivement une diminution sensible des consommations dans des conditions acceptables de sécurité et de tolérance.

Mireille BECCHIO fait part de son accord avec cette analyse. Elle constate que le même type de débat existe vis-à-vis du Subutex. Elle précise qu'il serait nécessaire d'indiquer dans la RTU que la prise en charge doit être réalisée par un médecin qui se sent apte à adapter le traitement au cas par cas en fonction du patient et d'assurer une prise en charge globale du patient.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir si les effets du produit sont proportionnels aux doses prises, selon les données disponibles.

Michel MALLARET confirme qu'il existe un effet de la dose sur la sédation. La diminution des effets sédatifs au cours du temps semble aussi indiquer une meilleure tolérance au fil du temps. Le sevrage introduit par ailleurs des symptômes tels que des hallucinations ou des troubles neurologiques qui peuvent être importants, ce qui justifie un suivi extrêmement attentif des patients, par eux-mêmes et par le médecin.

Albert TRINH-DUC souligne que l'appréciation de l'intérêt du produit est rendue d'autant plus complexe par la double indication qui peut conduire à le prescrire, la recherche de l'abstinence et l'effet « *anti-craving* ». Le document de la Société française d'alcoologie fait référence à un Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) demandé par Michel Détéilleux, débuté en 2009 qui n'est pas allé à son terme. Il souhaite savoir pourquoi cette étude, qui portait sur l'abstinence, a été interrompue.

Florent PERIN-DUREAU précise que ce PHRC est une source de financement du ministère et pas une autorisation d'essai clinique. Cette étude n'a pas eu de financement PHRC mais cela n'empêcherait pas l'étude de se faire si elle trouve d'autres financements et qu'elle obtenait une

autorisation. Il cite l'exemple de Bacloville et de l'étude menée par Ethypharm qui dispose de nombreuses sources de financements.

Régis BORDET précise que le niveau de financement n'étant pas à la hauteur de ce qui était attendu, l'AP-HP n'a pu engager les démarches conduisant au démarrage du programme.

Mireille BECCHIO suggère qu'une liste des Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) soit annexée à la RTU à l'intention des médecins généralistes, qui ne savent pas toujours à quel centre s'adresser.

David MORELLE propose que la commission recourt aux experts présents pour d'éventuels éclairages qu'elle souhaiterait, avant que les experts ne quittent la salle pour permettre à la commission de délibérer.

Michel BIOUR demande à Michel Mallaret si le principe d'un registre lui paraît adapté (sachant qu'un registre n'a d'intérêt que dans un suivi de longue durée) et quel type d'informations devrait y figurer. On peut en effet s'interroger quant à l'intérêt d'un registre, par comparaison avec une cohorte.

Michel MALLARET souligne l'importance d'une évaluation très large de tous les effets pouvant survenir, car de nombreux effets indésirables ne sont pas encore connus et devront être analysés.

Florent PERIN-DUREAU précise qu'un registre s'inscrit dans le cadre du protocole d'une RTU et appartient ainsi à l'Agence, il sera porté par la convention mise en place. Compte tenu des incertitudes majeures mises en évidence par la CNPV en 2012 et le CTPV en 2013, la liste précise des patients concernés doit être établie. Il s'agit du suivi d'un grand nombre de patients sur une période qui peut paraître courte mais pour la réussite d'un sevrage, trois ans apparaît comme une durée relativement longue.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur la posologie et notamment celle à 180 mg/jour très élevée. En l'absence de données, cela paraît compliqué d'atteindre une telle dose.

Hélène POLLARD se demande si le même traitement pourrait être prescrit à des patients plus jeunes qui entrent dans l'alcoolisme, sans que leur dépendance ne soit nécessairement avérée. La RTU pourrait chercher à éclairer spécifiquement cet aspect.

Jean-Michel DELILE indique que ce principe lui paraît intéressant. Quelques études observationnelles montreraient que le baclofène présente un intérêt afin de limiter l'effet de « *craving* secondaire », c'est-à-dire lorsqu'une première consommation ouvre la porte à une consommation massive, y compris chez des sujets plus jeunes. Un autre aspect clinique intéressant a trait aux comorbidités. Plusieurs études laissent penser que le baclofène est efficace au regard du *craving* au moment du sevrage au travers de son effet anxiolytique. Or il existe souvent une corrélation entre la dépression et l'anxiété, ce qui pourrait conduire à recommander de ne pas écarter la dépression des indications acceptées.

Jean-Benoît CHENIQUE demande si l'écart important dans les doses prescrites, entre les médecins généralistes et les psychiatres, s'explique par un biais de recrutement ou par un biais intellectuel identifié.

Alain WEILL indique n'avoir aucun élément d'explication sur ce point.

Jean-Michel DELILE suppose que les psychiatres qui prescrivent ont une culture « addictologique » plus prononcée que la moyenne des psychiatres, ce qui a pu les conduire à s'informer sur le baclofène, auquel cas ils auront noté l'intérêt d'une augmentation des doses.

Stéphane TELLEZ s'enquiert des raisons de la chute de la consommation observée fin 2012.

Alain WEILL précise qu'il ne s'agit pas d'une chute de la consommation mais d'une diminution du nombre de nouveaux patients entre le 3^{ème} trimestre et le 4^{ème} trimestre 2012. Sans doute le 3^{ème} trimestre 2012 avait-il été particulièrement actif après le point d'information de l'ANSM en avril 2012.

Martine TEBACHER ALT souhaite connaître la posologie maximale acceptée ou préconisée dans l'essai néerlandais.

Florent PERIN-DUREAU précise que cette posologie est supérieure à 120 mg/jour. Elle avoisine 180 ou 200 mg/jour, indique-t-il sous réserve de vérification.

Claire GUY demande si, aux yeux des experts, il faut envisager une contre-indication absolue en cas de comorbidité psychiatrique.

Jean-Michel DELILE n'y voit pas une contre-indication absolue. Cet aspect devait cependant faire l'objet, de façon obligatoire, d'une évaluation psychiatrique. Le risque peut en effet s'avérer plus élevé, du point de vue des troubles de l'humeur, en cas de trouble bipolaire. Distinguer une dépression « simple » d'une dépression chez une personne bipolaire constitue cependant un diagnostic délicat à établir. Or il est vraisemblable que le baclofène puisse présenter un risque supérieur dans le second cas et non dans le premier, un avis spécialisé semble en conséquence indispensable.

Régis BORDET estime qu'en l'absence de preuve d'efficacité, s'agissant d'une prescription hors AMM, les indications doivent être restrictives. Si le patient ne présente aucune comorbidité, il est possible d'essayer le baclofène. Si un risque est identifié, au plan neurologique ou psychiatrique, il juge qu'il ne faut pas prescrire le produit. Il déconseille de limiter la posologie dans la mesure où l'expérience montre que l'efficacité est observée à plus forte dose. Il semble donc préférable de rétrécir le champ des indications du baclofène, en prévoyant, lorsqu'il est prescrit, de pouvoir atteindre des doses relativement élevées (avec les précautions requises).

Willy ROZENBAUM indique qu'il est toujours possible de déterminer la dose optimale d'un produit dans les essais thérapeutiques. En l'espèce, mis à part ce qui a été indiqué pour le rat, il ne voit aucune donnée permettant d'affirmer qu'il existe un effet lié à la dose.

Régis BORDET précise que l'article de Beaurepaire montre qu'il existe un effet lié à la dose. Il existe cependant une variabilité individuelle dont il faut aussi tenir compte. Il se posera très probablement dans les études cliniques un problème lié à la définition de la dose.

Florent PERIN-DUREAU ajoute que l'essai « Bacloville » n'a pas pour objectif de tester l'effet dose mais il prend en compte cette variabilité. L'apparition d'un rapport bénéfices/risques favorable (si l'on admet qu'il soit favorable) apparaît pour certains patients à 60 mg, pour d'autres à 120 mg/jour et pour d'autres encore à 250 mg/jour, sans aucun facteur prédictif de la posologie efficace ni du seuil à partir duquel apparaissent des effets indésirables. Il y a là un problème majeur. C'est pourquoi l'un des objectifs du protocole de la RTU consistera à recueillir, sur une population importante, des données statistiquement valides sur ce point.

Martine TEBACHER ALT demande si les experts placent sous baclofène des patients atteints par d'autres addictions ou si au contraire ils l'évitent.

Jean-Michel DELILE confirme que la question pourrait se poser pour la cocaïne.

En pratique, les patients qui sollicitent une prescription de baclofène sont le plus souvent des personnes qui présentent une dépendance dominante à l'alcool. Parmi d'autres dépendances fréquemment associées figurent le tabac (qui ne pose pas de problème particulier) et les benzodiazépines, qui posent davantage de difficultés. Dans le cas du Subutex, les problèmes d'alcool sont souvent des problèmes d'alcoolisation secondaires, qui ne nécessitent pas toujours une prise en charge médicamenteuse.

Les membres de la commission n'ayant plus de question à poser aux experts, ces derniers quittent la salle.

Débats

a. Indications, contre-indications et précautions d'emploi

Willy ROZENBAUM demande aux membres de la commission si les indications envisagées dans le cadre de la RTU leur semblent pertinentes.

Jean-Benoît CHENIQUE demande confirmation du fait que l'indication préconisée par l'ANSM (« après échec des traitements disponibles avec AMM ») signifie que toutes les alternatives doivent avoir été essayées sans succès au préalable.

Florent PERIN-DUREAU le confirme. Les patients doivent avoir bénéficié des traitements disponibles et avoir constaté l'absence d'efficacité du traitement ou souffert d'un effet indésirable.

Claire GUY observe que, selon les données de la CNAM, telle n'est pas la réalité.

Florent PERIN-DUREAU précise que les données de la CNAM ne portent que sur les cinq années précédentes, ce qui laisse une incertitude sur les années antérieures. Pour autant, il semble en effet qu'un nombre important de patients reçoivent le baclofène en première intention.

Albert TRINH-DUC souligne que la notion de prise en charge globale doit aussi être ajoutée : il y a là une condition obligatoire de réussite, manifestement, selon les experts.

Florent PERIN-DUREAU précise que cet aspect figurera à l'avenir dans tous les RCP des médicaments agissant sur le système nerveux central. Il ajoute que le suivi psycho-social sera assuré ou mis en place par le médecin traitant, c'est une des raisons pour qu'il soit maintenu « en première ligne » face au patient.

La commission rend un avis favorable à l'unanimité des membres présents pour les indications proposées dans le cadre de la Recommandation temporaire d'utilisation de baclofène dans le sevrage alcoolique :

- **Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles,**
- **Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'à un niveau faible de consommation telle que définie par l'OMS chez des patients alcoolodépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles.**

S'agissant des contre-indications, Florent PERIN-DUREAU souligne qu'un point important pour l'Agence porte sur le niveau auquel placer le curseur du point de vue des comorbidités psychiatriques et neurologiques. Parmi les contre-indications complexes, au regard des effets indésirables décrits dans les données disponibles, figurent les cas de dépression liées à l'alcool et les épilepsies traitées contrôlées. Pour certains centres, le baclofène peut être prescrit dans le cas d'une épilepsie traitée contrôlée, sous réserve d'un deuxième avis neurologique et de précautions d'emploi. La littérature n'apporte aucune réponse sur ce point et les experts se montrent mitigés. L'Agence propose que le baclofène soit contre-indiqué pour les patients présentant une pathologie psychiatrique grave (psychose maniaco-dépressive, même contrôlée, schizophrénie, dépression extrêmement sévère et non contrôlée) et une épilepsie non contrôlée. Les patients présentant une dépression associée de type non psychotique, une épilepsie contrôlée et traitée ou pour lesquels il existe un doute quant à une pathologie psychiatrique sous-jacente nécessiteraient un deuxième avis psychiatrique ou neurologique avant initiation de la prescription.

Jean-Benoît CHENIQUE observe que 97 % des antidépresseurs seraient prescrits par les médecins généralistes. Il existe très peu d'alcooliques non traités par antidépresseurs en France. Il se demande, dès lors, s'il faut exclure des indications du baclofène la dépression ou le traitement antidépresseur.

Florent PERIN-DUREAU précise que pour les patients ayant des antécédents de dépression ou sous traitement antidépresseur mais considérés comme « équilibrés », l'Agence propose le recours à un deuxième avis psychiatrique avant l'initiation du traitement.

Albert TRINH-DUC considère qu'au vu des données disponibles, il semble préférable de prévoir des contre-indications assez larges, d'autant plus qu'il n'existe aucun risque de se retrouver face à un recrutement trop faible.

Claire GUY se rallie à l'avis de Régis Bordet, selon lequel il vaut mieux ne prendre aucun risque en l'absence de preuves bien établies d'efficacité du produit.

La commission rend un avis favorable à l'unanimité des membres présents sur l'ajout dans les contre-indications de l'épilepsie, sans préciser « non contrôlée ».

Une autre question porte sur la nécessité de demander un 2^e avis pour les sujets « physiologiquement âgés ».

Albert TRINH-DUC considère qu'au vu du manque de données relatives à des sujets âgés, une restriction liée à l'âge du patient paraît nécessaire, d'autant plus qu'un certain nombre de paramètres (réflexes, équilibres...) vont se dégrader avec l'âge.

Michel BIOUS observe qu'il n'existe aucune donnée de bénéfice chez les patients âgés. On ne peut donc présumer un rapport bénéfice/risque favorable. En outre, les sujets âgés présentent une barrière hémato-méningée moins sélective pour les produits agissant sur le système nerveux central.

Cécile DELVAL rappelle qu'il s'agit d'un protocole pour encadrer l'utilisation hors-AMM, elle préconise de ne pas trop restreindre le champ d'utilisation de la RTU qui risquerait d'encourager une utilisation en dehors du protocole.

Christophe DUGUET indique qu'il n'y a pas de données mais que c'est pratiqué, la RTU peut ainsi permettre d'obtenir des données sur le rapport bénéfice/risque. La prescription continuera quoi qu'il arrive.

Martine TEBACHER ALT demande si les paramètres de la RTU sont révisables, par exemple dans un an.

Florent PERIN-DUREAU confirme que la possibilité permanente de modifier les conditions de prescription et de délivrance, la posologie et les contre-indications du produit dans le cadre de la RTU.

Christophe DUGUET souligne qu'il ne faut pas faire de la RTU une « AMM bis », on reste dans une pratique d'encadrement du hors-AMM. La loi indique clairement la nécessité de formaliser l'information du patient afin que celui-ci soit informé du cadre de la RTU et, le cas échéant, de l'absence de données, synonyme d'une prise de risque acceptée par les patients.

Un évaluateur de l'ANSM rappelle le rôle du prescripteur et de l'information qui doit être apportée au patient. Dans tous les protocoles RTU, il est inscrit que le prescripteur doit informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, de l'absence d'alternatives médicamenteuses appropriées, des risques encourus, des contraintes, et des bénéfices apportés par le médicament. Cette information fait partie des obligations du prescripteur.

Cécile DELVAL précise que le RCP de baclofène ne mentionne pas l'exclusion du sujet âgé dans l'utilisation dans la spasticité.

En l'absence d'accord manifeste de la commission sur la limite d'âge éventuelle dont l'indication du baclofène doit être entourée dans la RTU, il est procédé à un vote, 4 voix pour une limite d'âge à 65 ans, 4 voix contre et 1 abstention ce qui ne permet pas de départager les membres dans la mesure où l'abstention est celle du président. Il est convenu de revenir sur cette question lors d'une réunion ultérieure

b. Conditions de prescription et de délivrance

Albert TRINH-DUC se demande si l'on peut recommander qu'un médecin généraliste n'ayant pas de connaissances spécifiques en addictologie joue le rôle de « gatekeeper ».

Florent PERIN-DUREAU apporte une réponse positive sur ce point.

Willy ROZENBAUM rappelle que la plupart des prescripteurs sont aujourd'hui des médecins généralistes.

Jean-Benoît CHENIQUE revient sur les données de la CNAMTS. En France, sur les 40 000 médecins généralistes en pratique, environ 10 000 ont prescrit au moins une fois du baclofène, ce qui lui paraît peu. Certains généralistes s'intéressent à l'addiction et d'autres pas.

Albert TRINH-DUC signale que ce traitement est prescrit en 2^e ou 3^e ligne, il s'agit donc de patients fragiles et complexes à traiter, un 2^e avis lui paraît ainsi nécessaire.

Willy ROZENBAUM souhaite savoir s'il est possible que les plus fortes doses ne soient prescrites que par certains spécialistes.

Florent PERIN-DUREAU répond que cela revient à la question du 2^e avis et au médecin qui l'émet : psychiatre, addictologue, médecin généraliste addictologue.

S'agissant de la dose « seuil » qui nécessiterait un deuxième avis, Florent PERIN-DUREAU note que la « dose-dépendance » des effets indésirables n'apparaît pas clairement dans les données disponibles, si ce n'est pour la somnolence.

Christophe DUGUET indique que la loi précise que le médecin doit motiver dans le dossier du patient sa décision de prescrire un médicament à un patient dans le cadre d'une RTU. Peut-être est-il possible d'ajouter dans le suivi qu'au delà d'une certaine dose, il faut préciser la base d'un second avis.

Florent PERIN-DUREAU répond que c'est ce qui est proposé. Il paraît important en effet de pouvoir tracer ce 2^e avis.

Albert TRINH-DUC note que selon les données de la CNAM, les doses élevées sont prescrites par les psychiatres, ce qui semble limiter le risque de prescription d'une dose élevée par les médecins généralistes.

Florent PERIN-DUREAU confirme et rappelle le témoignage de Mireille Becchio, qui spontanément a sollicité un 2^e avis à partir d'un certain seuil.

Florent PERIN-DUREAU précise que le choix soumis à l'Agence vise à départager deux valeurs seuil de déclenchement d'un deuxième avis médical. 120 mg/jour correspond à la dose à laquelle 90% des patients qui doivent répondre sont situés (valeur retenue dans l'AMM actuelle) 180 mg/jour correspond à la dose retenue dans l'étude Alpadir, laquelle repose sur les données publiées, selon lesquelles 75 % des patients « répondeurs » le sont à une dose inférieure ou égale à cette valeur.

Sur les modalités de prescriptions, la commission rend un avis favorable à l'unanimité des membres présents sur la prescription ouverte aux médecins généralistes avec un 2^e avis recommandé et obligatoire à partir de la dose de 120 mg/jour.

Quant à la posologie maximale à éventuellement recommander, Florent PERIN-DUREAU signale que la valeur de 300 mg/jour n'est prescrite que dans l'essai Bacloville. CAMTEA a fixé une valeur seuil à 200 mg.

Compte tenu des données de pharmacovigilance, ni le dispositif de pharmacovigilance du promoteur, ni le comité de surveillance ni l'ANSM n'ont jugé bon de modifier le protocole de l'essai sur ce point pour des raisons de sécurité.

Willy ROZENBAUM observe que 90 % des patients reçoivent moins de 180 mg/jour dans la pratique.

Christophe DUGUET s'interroge sur l'opportunité de fixer un seuil dans la mesure où les patients atteignant des doses élevées réduisent de leur propre chef.

Albert TRINH-DUC propose de fixer à 200 mg/jour la posologie maximale, en attendant les résultats de l'étude Bacloville et modifier si nécessaire.

Martine TEBACHER ALT observe que, selon les deux rapports de pharmacovigilance, la dose médiane de survenue des effets indésirables est de 120 mg/jour, pour une moyenne située à 140 mg/jour.

Sur la posologie maximum par jour, la commission a rendu l'avis suivant : 200 mg/jour (6 voix), pas de dose maximum (2 voix), 1 abstention.

La commission rend donc un avis favorable pour la posologie maximum de 200mg/jour.

S'agissant des modalités de suivi, Jean-Benoît CHENIQUE s'interroge quant à la pertinence des entretiens téléphoniques prévus à 7 jours, 14 jours, etc. Il considère qu'une telle modalité ne serait pas applicable en pratique par les médecins généralistes.

Florent PERIN-DUREAU précise que cette modalité a été décrite et semble donner de bons résultats. Il n'avait pas d'argument pour écarter *a priori* cette modalité de suivi.

Christophe DUGUET ne se dit pas certain qu'il soit possible, sur le plan réglementaire, de rendre obligatoire une consultation sous forme téléphonique.

Florent PERIN-DUREAU propose de prévoir une recommandation de consultation rapprochée lors de la phase d'initiation du traitement et celle du plateau et de ne pas dépasser 4 semaines.

La séance est levée à 18 heures 35.