

**Rapport du Comité Scientifique Spécialisé
Temporaire "Évaluation du rapport
bénéfice/risque du baclofène dans le
traitement de patients alcoolo-dépendants"**

Pierre Ducimetière – Président du CSST - INSERM

Catherine Cornu – Hospices Civils de Lyon

Benjamin Guinhouya – Université de Lille

Andrea Laslop – Austrian Agency for Health and Food Safety (AGES)

Valentina Mantua - Italian Medicines Agency (AIFA)

27 juin 2018

1. Liste des acronymes	3
2. Contexte du CSST	4
3. Contexte thérapeutique.....	5
3.1. Maladie	5
3.2. Traitements disponibles et besoins médicaux non couverts	6
3.3. Principaux essais cliniques	6
3.3.1. Étude ALPADIR.....	7
3.3.2. Étude BACLOVILLE.....	7
4. Effets favorables.....	8
4.1. Étude ALPADIR	8
4.2. Étude BACLOVILLE	9
5. Incertitudes et limites concernant les effets favorables	10
5.1. Puissance statistique des études	10
5.2. Données manquantes et sorties d'études.....	10
5.3. Autres limites	10
6. Effets défavorables.....	11
6.1. Étude ALPADIR	11
6.2. Étude BACLOVILLE	12
6.3. Pharmacovigilance.....	13
6.4. Étude de pharmaco-épidémiologie CNAMTS/ANSM/INSERM	14
6.5. Littérature scientifique	14
7. Incertitudes et limites concernant les effets défavorables	15
8. Évaluation du rapport bénéfice/risque et discussion.....	16
8.1. Importance des effets favorables et défavorables	16
8.2. Rapport bénéfice/risque	17
9. Conclusion	18

1. Liste des acronymes

- AD : Alcohol Dependence (dépendance à l'alcool)
- AGES : Austrian Agency for Health and Food Safety (Agence autrichienne pour la santé et la sécurité alimentaire)
- AIFA : Italian Medicines Agency (Agence italienne des médicaments)
- ALDH : Aldéhyde déshydrogénase
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
- AP-HP : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
- ALAT : Alanine-aminotransférase
- ASAT : Aspartate aminotransférase
- CAR : Continuous Abstinence Rate (taux d'abstinence continue)
- CDT : Carbohydrate Deficient Transferrin (transferrine carboxy déficiente)
- CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10ème révision
- CNAMTS : Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
- CSST : Comité scientifique spécialisé temporaire
- DALY : Disability Adjusted Life Years (années de vie en bonne santé perdues)
- DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux)
- EMA : European Medicines Agency (Agence européenne du médicament)
- EI : Evénement indésirable
- EIG : Evénement indésirable grave
- γ GT : Gamma glutamyl transpeptidase
- HAD : Hospital Anxiety Depression scale (échelle de dépistage des troubles anxieux et dépressifs)
- HDD : High drinking days (nombre de jours de consommation élevée)
- HDRL : High Drinking Risk Level (consommation d'alcool à risque élevé)
- IM : Intra-musculaire
- INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
- MCV : Mean Corpuscular Volume (volume globulaire moyen)
- OCDS : Obsessive Compulsive Drinking Scale (échelle des pensées obsédantes et des envies compulsives de boire)
- OFDT : Observatoire français des drogues et Toxicomanies
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- $OR_{95\%CI}$: Odds ratio et intervalle de confiance à 95%
- PK : Pharmacocinétique
- RCP : Résumé des caractéristiques du produit
- RTU : Recommandation temporaire d'autorisation
- SADQ : Severity of Alcohol Dependence Questionnaire (questionnaire de Sévérité de la dépendance à l'alcool)
- SD : Standard Deviation (déviatoin standard)
- SFA : Société française d'alcoologie
- SNIIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
- TAC : Total Alcohol Consumption (consommation totale d'alcool)

2. Contexte du CSST

Un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) « *Evaluation du rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de patients alcoolo-dépendants* » a été créé auprès du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 28 novembre 2017 pour une durée de 6 mois.

Le CSST était chargé d'émettre un avis d'expertise scientifique, à partir de l'ensemble des données disponibles, sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque du BACLOFENE dans le traitement de patients alcoolo-dépendants. Cet avis s'inscrit dans les travaux d'évaluation de l'ANSM dans le cadre de la procédure de demande d'AMM déposée pour la spécialité BACLOCUR® par le laboratoire Ethypharm.

Les membres du CSST ont été désignés le 28 novembre 2017 par le directeur général de l'ANSM pour une durée de 6 mois. Ces membres ont été choisis en raison de leurs compétences en évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments, en méthodologie des essais cliniques et en épidémiologie.

Le CSST était ainsi composé de :

- Pierre Ducimetière – INSERM – Président du CSST
- Catherine Cornu – Hospices Civils de Lyon
- Benjamin Guinhouya – Université de Lille
- Andrea Laslop – Austrian Agency for Health and Food Safety (AGES)
- Valentina Mantua - Italian Medicines Agency (AIFA)

Sur la base de l'examen des données d'efficacité et de sécurité versées par Ethypharm, des données de pharmacovigilance, des données de sécurité collectées pendant la RTU, de l'étude de pharmaco-épidémiologie CNAMTS/ANSM/INSERM « *Le baclofène en vie réelle en France entre 2009 et 2015. Usages, persistance et sécurité, et comparaison aux traitements des problèmes d'alcool ayant une autorisation de mise sur le marché* » et de la littérature scientifique publiée dans des revues à comité de lecture, le CSST a évalué la balance bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de patients alcoolo-dépendants.

Les membres du CSST se sont réunis les 2 février 2018 et 17 avril 2018 en séances plénières dans les locaux de l'ANSM. Les membres du CSST ont également posé des questions par écrit au laboratoire Ethypharm entre les 2 réunions et ont procédé à son audition lors de la séance du 17 avril 2018.

La méthodologie de travail du CSST et son rapport ont été structurés en prenant pour référence la partie « *Evaluation du bénéfice/risque* » du modèle de rapport d'évaluation d'AMM de l'EMA (<Co->Rapporteur day<60*><80> critical assessment report - <http://www.ema.europa.eu>).

Documents mis à disposition des membres du CSST

- Intégralité du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché versé par le laboratoire Ethypharm : qualité pharmaceutique, données non-cliniques, données cliniques (rapports des essais cliniques ALPADIR et BACLOVILLE, Clinical overview, résumé des données d'efficacité clinique et résumé des données de sécurité clinique), RCP, bibliographie ;
- Rapport d'évaluation de l'ANSM sur le dossier de demande d'AMM déposé par Ethypharm ;
- Réponses d'Ethypharm aux questions soulevées par l'ANSM dans le cadre de l'évaluation du dossier de demande d'AMM ;
- Réponses d'Ethypharm aux questions soulevées par le CSST au cours de ses travaux ;
- Etude CNAMTS/ANSM/INSERM « *Le baclofène en vie réelle en France entre 2009 et 2015. Usages, persistance et sécurité, et comparaison aux traitements des problèmes d'alcool ayant une autorisation de mise sur le marché.* » Rapport juin 2017, 58 p. Département des études en santé publique. Direction de la stratégie, des études et des statistiques. CNAMTS ;

- Rapport du Groupe de travail Epidémiologie des produits de santé de l'ANSM sur l'étude CNAMTS/ANSM/INSERM ;
- Résumé des données de sécurité collectées pendant la RTU ;
- Données du suivi national de pharmacovigilance du baclofène dans son utilisation hors AMM ;
- Ligne directrice de l'EMA "*Development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence (EMA – adopted by CHMP 18 February 2010)*" ;
- Autres articles scientifiques sur les données cliniques d'efficacité et de sécurité du baclofène publiés dans des revues à comité de lecture.

3. Contexte thérapeutique

3.1. Maladie

La dépendance à l'alcool se caractérise par un niveau élevé de consommation dans une situation de dépendance chronique qui est généralement définie comme le stade le plus grave des troubles liés à l'alcoolisme, et constitue le seul stade d'abus d'alcool pour lequel une approche médicamenteuse est indiquée pour favoriser l'abstinence ou une consommation modérée, en association avec un soutien psychosocial adapté (Rolland et al. *Pharmacotherapy for Alcohol Dependence: The 2015 Recommendations of the French Alcohol Society, Issued in Partnership with the European Federation of Addiction Societies. CNS Neurosci Ther* 22 (1): 25-37, 2016). Une telle dépendance à l'alcool a des conséquences délétères sur la santé physique et mentale et la vie sociale des individus.

Environ 2 milliards de personnes consomment des boissons alcoolisées dans le monde. Les conséquences sur la santé de la consommation d'alcool comptent pour 5,5 % de la charge de morbidité globale, 4,6 % des années de vie en bonne santé perdues (DALY) et 3,8 % de la mortalité mondiale. La consommation d'alcool est une des composantes de plus de 200 maladies et états pathologiques, notamment la dépendance à l'alcool, la cirrhose du foie, les cancers et les blessures (OMS, *Global status report on alcohol and health, 2014*).

La dépendance à l'alcool est courante dans les pays européens ; en France, l'alcoolisme est un problème majeur de santé publique avec un pronostic sévère à long terme. Selon l'Observatoire français des drogues et toxicomanies, environ 2 millions de personnes en France sont considérées comme dépendantes à l'alcool et l'alcool est la cause d'un nombre de décès estimé à 49 000 par an (ODFT 2015, *Synthèse thématique: alcool*. <http://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/alcool>). Cette population est très hétérogène et il est habituel de considérer que le comportement de chaque personne présente des caractéristiques particulières. Sa gestion par le système de santé privilégie les approches psychosociales pour prendre en compte ces spécificités.

La Société Française d'Alcoologie (SFA) a récemment publié une mise à jour des recommandations nationales de bonnes pratiques pour les cliniciens en partenariat avec la Fédération Européenne des Sociétés de Dépendance (SFA, *Mésusage de l'alcool: dépistage, diagnostic et traitement. Recommandation de bonne pratique. Alcoologie et Addictologie* 37 (1): 5-84, 2015; Rolland et al. *Pharmacotherapy for Alcohol Dependence: The 2015 Recommendations of the French Alcohol Society, Issued in Partnership with the European Federation of Addiction Societies. CNS Neurosci Ther* 22 (1): 25-37, 2016). Dans ces dernières, la SFA recommande soit la modération de la consommation d'alcool, soit le maintien de l'abstinence ou la prévention des rechutes définies par la reprise d'une consommation à haut risque selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS *WHO/MSD/MSB/00.4, 2000*). Les recommandations précisent que, dans tous les cas, l'objectif thérapeutique doit être le résultat d'une décision conjointe entre le médecin et le patient.

L'identification de cibles spécifiques prend tout son sens si l'on considère la prise en charge pharmacologique en complément des approches psycho-comportementales, en tenant compte du développement important des connaissances dans le domaine des mécanismes biologiques sous-jacents.

3.2. Traitements disponibles et besoins médicaux non couverts

La première étape du traitement de la dépendance à l'alcool nécessite une assistance médicale lorsqu'elle est modérée ou sévère (questionnaire SADQ : de 15 à 30 ou plus). Le traitement de référence est une combinaison de thérapie médicamenteuse et d'interventions psychosociales.

L'ajout d'une approche pharmacologique à la thérapie psycho-comportementale a reçu une autorisation de mise sur le marché pour 4 molécules qui visent différentes voies pharmacologiques et présentent des indications non superposables : Disulfirame, Acamprosate, Naltrexone et Nalméfène.

Le Disulfirame est un inhibiteur de l'ALDH qui induit l'accumulation d'acétaldéhyde après la consommation d'alcool, entraînant le développement d'un certain nombre de symptômes indésirables.

Le mécanisme d'action exact de l'Acamprosate est inconnu ; on pense qu'il interagit avec les systèmes glutamatergique et GABAergique.

La Naltrexone est un antagoniste mu-opioïde également utilisé contre la dépendance à l'alcool. Les effets de l'Acamprosate et de la Naltrexone étant modestes, leur efficacité a été étudiée en association mais les résultats ne montraient pas de différence.

Le Nalméfène est un modulateur du système opioïde approuvé par l'EMA en 2013 pour les patients qui souhaitent réduire leur consommation d'alcool mais ne pas nécessairement s'abstenir. Cette indication est controversée et a été critiquée (*Fitzgerald et al. Weak evidence on nalmefene creates dilemmas for clinicians and poses questions for regulators and researchers. Addiction 111(8): 1477–1487, 2016*).

L'efficacité de ces molécules est considérée comme limitée par les spécialistes de l'addiction, et le maintien du sevrage ou la réduction de la consommation demeure un besoin non couvert. Malgré des recherches récentes sur les circuits neurologiques de récompense à l'alcool qui indiquent la possibilité de nouvelles cibles, comme le système dopaminergique mésolimbique et le système des peptides opioïdes, aucun médicament n'a été autorisé avec ces mécanismes d'action.

En outre, les maladies du foie sont l'une des principales causes de morbidité et de mortalité chez les patients dépendants à l'alcool. Un besoin médical non satisfait existe donc également pour traiter les patients présentant une insuffisance hépatique induite par l'alcool ou avec d'autres comorbidités.

Le Disulfirame est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie hépatique grave, d'une neuropathie périphérique, d'une névrite optique ou d'une psychose. La Naltrexone est contre-indiquée chez les patients atteints d'hépatite aiguë ou d'insuffisance hépatique et ne peut pas être co-administrée avec des opioïdes. Parmi les limitations à l'utilisation de la Naltrexone, on peut citer la mauvaise observance due aux effets de pic de PK comme la nausée, la sédation et le mal de tête (pour cette raison une formulation à libération prolongée IM a été développée). L'Acamprosate peut être utilisé sans danger chez les patients atteints de maladies du foie. Cependant, il est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère et son utilisation à fortes doses est limitée en raison du risque de réactions allergiques, de dépression et de troubles du sommeil.

Il faut également noter que la réalisation d'essais cliniques de médicaments pour le traitement de la dépendance à l'alcool présente un certain nombre de difficultés spécifiques. La définition des mesures de résultats cliniquement pertinents, le choix des critères d'inclusion et des méthodes de détection de la rechute de consommation entre les visites en cours d'essai soulèvent de nombreux défis. Une réponse importante au placebo, une mauvaise observance et des taux élevés d'abandon sont fréquemment rencontrés ainsi que des questions de sécurité et de tolérance en particulier à la suite de potentielles interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre la consommation d'alcool et les médicaments étudiés (*Koob et al. Development of pharmacotherapies for drug addiction: a Rosetta stone approach. Nat Rev Drug Discov. 8(6):500-15, 2009*).

3.3. Principaux essais cliniques

La littérature scientifique fournit peu d'essais cliniques de qualité acceptable pour évaluer l'efficacité du baclofène sur les changements des paramètres de comportement de la consommation d'alcool chez les patients alcoolo-dépendants. La méta-analyse récemment publiée dans la revue "Addiction" sur ce sujet (*Rose et al. Baclofen: its effectiveness in reducing harmful drinking, craving, and negative mood*.

A meta-analysis Addiction First published: 26 February 2018, doi:10.1111/add.14191) concerne 11 essais contrôlés contre placebo réalisés depuis 2012 dans différentes populations de patients hospitalisés et de patients ambulatoires, généralement de taille réduite (moins de 100 sujets), avec des doses le plus souvent fixées et inférieures à 100 mg/jour. Pour chaque paramètre d'efficacité, la méta-analyse ne concerne qu'un sous-ensemble de ces études.

La demande d'autorisation de mise sur le marché soumise par le laboratoire Ethypharm présente le protocole et les résultats de deux essais multicentriques réalisés en France. Il s'agit d'essais de phase III randomisés, en double insu et contrôlés contre placebo : ALPADIR (ALP 2011007/002) et BACLOVILLE (P 110112), incluant plus de 600 patients au total (environ 300 patients chacun). A ce jour, seule l'étude ALPADIR a fait l'objet d'une publication scientifique (*Reynaud et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients-The ALPADIR Study. Alcohol and alcoholism 52, 439-46, 2017*).

3.3.1. Étude ALPADIR

L'étude ALPADIR (promoteur Ethypharm) a été réalisée dans 39 centres français de prise en charge de l'addiction à l'alcool. Il s'agissait de patients ambulatoires dépendants à l'alcool (selon les critères DSM IV) recrutés après un sevrage thérapeutique 3 à 14 jours avant la randomisation. L'objectif était de comparer le taux de maintien de l'abstinence continue après 6 mois de traitement (critère principal d'efficacité) à une dose cible de 180 mg/jour de baclofène par rapport au placebo. Les patients ont été randomisés le premier jour du traitement, pour recevoir soit le traitement de l'étude (comprimés de baclofène 20 mg) soit un placebo, à prendre par voie orale 3 fois par jour.

La phase de traitement (6 mois) comprenait trois périodes : une période de titration de 7 semaines avec une augmentation graduelle de la dose de 20 à 180 mg, suivie d'une période de maintien de 17 semaines, puis d'une réduction de la dose de 2 semaines et de l'arrêt du traitement. Afin d'améliorer l'observance au traitement, un programme d'accompagnement psychosocial (programme BRENDA) a été mis en place et 83 % des patients des groupes baclofène et placebo ont suivi 100 % des visites avec une session BRENDA.

Le critère principal de l'essai était la comparaison, entre baclofène (à la dose maximale de 180 mg/jour) et placebo, du taux d'abstinence continue à partir de la 5^{ème} semaine de la phase de titration jusqu'à la fin de la période de maintien du traitement. L'étude a été construite en prenant comme hypothèse une différence de 20 % entre le médicament (taux d'abstinence de 45 %) et le placebo (taux d'abstinence de 25 %).

Conformément aux lignes directrices de l'EMA, la réduction du TAC (consommation totale d'alcool), du nombre de HDD (nombre de jours de consommation excessive) et du nombre de jours d'abstinence ont également été évalués. Plusieurs paramètres secondaires ont été examinés. Parmi ceux-ci, l'échelle OCDS (*Obsessive Compulsive Drinking Scale*) a été utilisée dans le but de mesurer l'appétence alcoolique des patients et divers marqueurs biologiques ont été mesurés pendant la phase de traitement.

158 patients ont été randomisés dans le bras le baclofène et 162 dans le bras placebo. 130 patients (40,6 %) sont sortis prématurément de l'essai : 59 dans le groupe baclofène vs 71 dans le groupe placebo. La plupart d'entre eux sont sortis de l'essai par manque d'efficacité (groupe placebo) ou par retrait du consentement (groupe baclofène).

3.3.2. Étude BACLOVILLE

L'étude BACLOVILLE (promoteur AP-HP) a concerné des patients consultant un médecin généraliste spécialisé en addiction, pour une consommation excessive d'alcool. Selon le protocole initial de l'étude, les patients pouvaient recevoir une dose de baclofène (ou placebo) jusqu'à 300 mg/jour, pendant un an. L'objectif thérapeutique initial était de comparer la proportion de patients présentant en fin de traitement une consommation d'alcool nulle ou une consommation à faible risque selon les critères de l'OMS. Les données de BACLOVILLE ont été transmises contractuellement par l'AP-HP à Ethypharm. L'analyse de l'étude BACLOVILLE soumise dans le dossier de demande d'AMM a été réalisée par le

laboratoire Ethypharm. Elle s'écarte fortement du protocole initial puisque le critère principal d'efficacité finalement retenu est la réduction de la consommation moyenne d'alcool après 6 mois de traitement.

Aucun calcul de puissance n'a été réalisé malgré le changement d'objectif et de critère principal par le laboratoire Ethypharm, alors que le nombre de sujets avait été fixé en fonction du critère principal de l'étude BACLOVILLE dans sa conception initiale.

La phase de traitement, d'une durée de 1 an, s'est déroulée en deux périodes : une période de titration de 12 semaines maximum avec une augmentation progressive du nombre de comprimés de 10 mg (baclofène ou placebo) administrés trois fois par jour pour atteindre un maximum de 30 comprimés/jour et une période de maintien d'environ 40 semaines avec une éventuelle diminution de la dose en cas d'intolérance.

320 participants ont été randomisés et 294 patients ont été inclus dans l'analyse d'efficacité (145 dans le groupe baclofène vs 149 dans le groupe placebo). Un arrêt prématuré du traitement est observé chez 208 patients (65% des patients randomisés) (83 dans le groupe baclofène vs 125 dans le groupe placebo), dans le bras baclofène les principales raisons étant des événements indésirables.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité (défini *a posteriori* par Ethypharm) était la variation de la consommation totale d'alcool (TAC) en g/jour à 6 mois par rapport au TAC initial.

Les critères secondaires évalués au cours de chaque période de 28 jours étaient le TAC en g/jour, le nombre de jours de consommation élevée d'alcool (HDD), le nombre de jours d'abstinence et le pourcentage de patients sans HDD. Les autres critères secondaires étaient le taux de répondeurs (abstinents ou consommation à faible risque) à 6 et 12 mois, les résultats psychométriques (HAD, OCDS et SF36) à 3, 6 et 12 mois, le taux de patients avec 1 à 7 critères DSM-IV ainsi que la mesure de certains biomarqueurs (γ GT, CDT, ASAT, ALAT, MCV).

En ce qui concerne la consommation quotidienne d'alcool, les quantités initiales étaient élevées et similaires dans les deux groupes : 128 g (\pm 88) dans le groupe baclofène et 129 g (\pm 79) dans le groupe placebo.

La dose d'entretien a été calculée individuellement en tant que moyenne/médiane de la dose après titration selon le protocole jusqu'à la fin du traitement. Elle était disponible pour 110 patients du groupe baclofène et chez 100 patients du groupe placebo. La dose médiane d'entretien était d'environ 180 mg/jour dans le groupe baclofène (moyenne 161 mg/jour SD = 76) et de 240 mg/jour dans le groupe placebo (moyenne 204 mg/jour SD = 72).

4. Effets favorables

4.1. Étude ALPADIR

Le critère principal de l'étude ALPADIR n'était pas statistiquement significatif : à 6 mois, le taux d'abstinence continue dans le groupe placebo était de 10,5 % contre 11,9 % dans le groupe baclofène avec un OR_{95% CI} ajusté de 1,20 [0,58 ; 2,5] ($p = 0,6186$).

Une réduction du TAC a été observée, à la fois dans le groupe baclofène et dans le groupe placebo au 6^{ème} mois par rapport à la valeur initiale : -55,1 g/jour contre -44,2 g/jour respectivement. Cette différence de 10,9 g/jour ([-23,7 ; 1,9]) en faveur du baclofène n'était pas statistiquement significative ($p = 0,095$).

La réduction du nombre de HDD était plus importante dans le groupe baclofène indépendamment de la période. Cependant la différence de -1,29 jours avec le groupe placebo n'a pas atteint la signification statistique ($p = 0,2283$).

Une augmentation du nombre de jours d'abstinence a été observée au mois 6 par rapport au départ dans les deux groupes (+12,7 vs +10,4 jours). La différence entre les groupes était en faveur du baclofène (+2,3 jours) mais elle n'était pas statistiquement significative ($p = 0,099$).

Parmi les autres critères secondaires, le score de l'échelle OCDS a été significativement réduit chez les patients traités par baclofène ($p = 0,017$) avec une taille d'effet estimée à 0,41.

Lors de la dernière visite, le niveau des gamma-GT - biomarqueur des lésions hépatiques - était significativement plus réduit dans le groupe baclofène ($p = 0,012$).

Analyses en sous-groupes (décidées *a posteriori*) :

Dans une analyse en sous-groupe de patients avec un sevrage d'alcool ≤ 7 jours au démarrage de l'étude, le pourcentage de patients ayant un taux d'abstinence continu pendant 20 semaines (critère principal) était statistiquement en faveur du baclofène, 15,1 % contre 3,3 % dans le groupe placebo, avec un $OR_{95\% IC}$ de 6,48 [1,12; 37,49] ($p = 0,0371$).

Une analyse en sous-groupe de patients présentant une consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé a montré que la réduction du TAC entre le début de l'étude et le 6^{ème} mois était importante dans les deux groupes (-89,3 g/jour dans le groupe baclofène et 73,7 g/jour dans le groupe placebo), mais la différence en faveur du baclofène (-15,6 g/jour n'était pas statistiquement significative ($p = 0,0895$)). En outre, toujours dans le même sous-groupe de patients, une diminution importante du nombre de HDD a été observée au mois 6 par rapport au départ dans les deux groupes (-17,5 jours dans le Groupe baclofène et -15,8 jours dans le groupe placebo). Cette diminution était plus importante que celle observée dans l'ensemble de la population de l'étude. La différence entre les groupes était en faveur du baclofène (-1,72 jours) mais n'était pas statistiquement significative ($p = 0,2364$).

4.2. Étude BACLOVILLE

Le critère principal de l'étude BACLOVILLE (variation de la consommation totale d'alcool (TAC) entre le premier et le sixième mois de traitement) a montré une diminution du TAC plus marquée dans le groupe baclofène, estimée à 6,01 g/jour (-14,4; -2,4), mais la signification statistique semble être limitée à la seule analyse non paramétrique (qui n'est pas l'analyse principale prévue au protocole remanié par Ethypharm).

L'analyse des résultats sur les critères secondaires a montré des effets statistiquement significatifs sur le nombre de HDD (2 jours de moins par mois sous baclofène) et un taux plus élevé de patients sans HDD sous baclofène (2 jours d'abstinence en plus par mois sous baclofène). Le nombre de HDD du mois 5 au mois 6 est de 10,50 dans le groupe baclofène et de 11,85 dans le groupe placebo. La différence de 1,35 était statistiquement non significative ($p = 0,200$).

Le baclofène a eu un effet sur la composante obsessionnelle-compulsive de l'habitude de boire (Craving). La diminution du score OCDS dans le temps était significativement plus grande en faveur du baclofène pour le score global à 6 mois (différence = 2,86, $p = 0,0174$) avec un effet de taille de 0,59.

Les résultats des analyses en sous-groupes prévues dans le protocole n'ont pas montré de différence significative par rapport à l'analyse principale. C'était particulièrement le cas pour le sous-groupe de patients très dépendants.

En conclusion, les résultats d'efficacité des deux essais français ont surtout souligné l'importance d'un « effet placebo » chez les patients, en comparaison duquel l'effet propre du baclofène, quand il a pu être significativement mis en évidence par rapport au placebo, était incontestablement très faible.

Malgré leur taille d'échantillons relativement importante, les résultats des deux essais ne clarifient guère les résultats très hétérogènes rencontrés dans la littérature, comme en témoigne la méta-analyse citée auparavant. Cette dernière a montré un effet du baclofène sur le seul taux d'abstinence mais pas sur les autres critères, y compris le niveau de « Craving », tout en soulignant l'extrême variabilité des tailles d'effet entre les études prises individuellement.

5. Incertitudes et limites concernant les effets favorables

Les incertitudes concernant l'efficacité du baclofène sont essentiellement créées par les limitations méthodologiques importantes de chacune des deux études ALPADIR et BACLOVILLE.

5.1. Puissance statistique des études

Le protocole ALPADIR prévoyait d'inclure 330 sujets pour assurer une puissance suffisante pour démontrer une différence entre le taux de maintien de l'abstinence à 6 mois de 45 % dans le groupe baclofène versus 25 % dans le groupe placebo, soit une taille d'effet de 0,48 classiquement considérée comme modérée.

Les résultats rapportés à 6 mois invalident définitivement ces hypothèses avec une taille d'effet du baclofène de 0,04. Cette erreur d'appréciation dans les hypothèses de départ conduit à une puissance statistique bien trop faible pour assurer la robustesse du résultat sur le critère principal de l'étude.

La décision d'inclure le même nombre de patients dans l'étude BACLOVILLE pour un critère d'évaluation principal complètement différent n'était pas justifiée. Aucun calcul de puissance n'a été effectué lors de la modification du protocole pour le critère finalement sélectionné (consommation d'alcool après 6 mois). L'étude BACLOVILLE n'a pas permis dans ces conditions de fournir une estimation robuste de l'efficacité du baclofène sur ce critère.

5.2. Données manquantes et sorties d'études

Classiquement, les études sur le traitement de l'alcoolisme ont une forte proportion de patients sortant des essais avant la date prévue pour différentes raisons, dont l'arrêt fréquent du traitement. Ainsi, 20 à 40 % des sujets sont généralement exclus des analyses dans les études identifiées dans la méta-analyse précitée. Cette proportion de sorties d'essais est particulièrement élevée dans les deux essais français : 41 % dans ALPADIR et 65 % dans BACLOVILLE. Dans chacun d'eux, cette proportion est plus élevée dans le groupe placebo que dans le groupe baclofène : 44 % contre 37 % dans ALPADIR, 81 % contre 56 % dans BACLOVILLE.

L'inclusion dans l'analyse de ces sujets sortis d'essais avec une technique statistique appropriée pour estimer les données manquantes est nécessaire dans ce cas pour éviter un biais dans la mesure de l'effet du traitement « actif ». Dans les deux études, l'imputation multiple avec comme référence le groupe placebo dans le modèle pattern-mixture a été choisi par Ethypharm comme méthode principale. Elle est généralement utilisée en comparaison avec une technique alternative afin de vérifier la sensibilité des principaux résultats. Cependant, la planification de ces analyses de sensibilité n'est pas claire car les techniques disponibles n'étaient pas uniformément utilisées et leurs résultats indiquaient souvent des différences relativement importantes. Toutefois trois techniques d'imputation différentes ont abouti à des résultats similaires (tous non significatifs) pour le critère principal dans ALPADIR (taux d'abstinence à 6 mois).

Quoi qu'il en soit, des résultats biaisés ne peuvent pas être totalement exclus dans le cas de sorties d'étude non aléatoires (missing non at Random). Cela est vraisemblablement le cas dans les deux études puisque le taux de sorties dépend non seulement du groupe de traitement (plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe baclofène) mais à l'intérieur de chaque groupe les motifs d'exclusion ont une répartition entièrement différente. En conséquence, il existe une certaine incertitude quant à l'ampleur des effets du traitement, en particulier dans l'étude BACLOVILLE, où la proportion de patients sortis d'essai est la plus élevée.

5.3. Autres limites

Dans l'étude ALPADIR, le critère d'évaluation principal (le taux d'abstinence continue (CAR) pendant 20 semaines de traitement) ne permet pas de distinguer le groupe baclofène (11,9 %) du groupe placebo (10,5 %). Fait intéressant cependant, le CAR était significativement différent dans le sous-groupe de patients abstinents depuis moins de 7 jours avant la randomisation. Indépendamment de la nature *post-hoc* de cette analyse, ce résultat intrigant semble toutefois être principalement dû à l'évolution « atypique » du groupe placebo (3,3 %) plutôt qu'à celle du groupe baclofène (15,1 %). En dépit des

données antérieures indiquant que le taux d'abstinence pouvait être influencé par la durée de l'abstinence avant la randomisation, cette observation pourrait aussi bien être une « découverte fortuite ».

Une autre limitation est qu'aucune relation entre la dose d'entretien de baclofène et la diminution de la consommation totale d'alcool n'a pu être démontrée dans le groupe baclofène, et cela dans les deux études. En conséquence, aucune hypothèse concernant une gamme de doses thérapeutiques optimale ne peut être établie.

6. Effets défavorables

Il est maintenant bien connu que la prise de baclofène entraîne très souvent de nombreux événements indésirables (EI), touchant différents « systèmes organes » indépendamment de son indication thérapeutique (selon son AMM ou en dehors). Dans l'analyse du rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool, la fréquence des événements indésirables considérés comme graves (EIG) est d'une importance particulière.

Le dossier de demande d'AMM déposé par Ethypharm rapporte des observations de sécurité suite à la prise de baclofène dans les deux essais cliniques ALPADIR et BACLOVILLE. Dans ces deux études, bien que différentes sous plusieurs aspects (investigateurs, populations cibles, critères d'efficacité, participation ou non à un programme de prise en charge psychosociale, etc...) la dose de traitement est ajustée individuellement (baclofène ou placebo) pendant une période de titration de 7 semaines ciblant la dose de 180 mg/jour dans ALPADIR et de 12 semaines jusqu'à 300 mg/jour maximum dans BACLOVILLE. L'éventail des doses effectivement reçues dès le premier mois est donc important dans les deux essais, avec une dose moyenne de respectivement 153 mg/jour et 161 mg/jour.

De plus, le nombre de personnes traitées par baclofène en France en dehors de son autorisation de mise sur le marché (contractions musculaires d'origine neurologique) a fortement augmenté entre 2009 et 2015. La CNAMTS a réalisé en collaboration avec l'ANSM et l'INSERM une étude pharmaco-épidémiologique en vie réelle sur cette période à partir des données du SNIIRAM, comparant le pronostic clinique (y compris le décès) des patients commençant un traitement par baclofène à celui de patients commençant l'un des trois principaux traitements autorisés dans le traitement des problèmes d'alcool (CNAMTS, ANSM, INSERM. « *Le baclofène en vie réelle en France entre 2009 et 2015. Usages, persistance et sécurité, et comparaison aux traitements des problèmes d'alcool ayant une autorisation de mise sur le marché.* » Rapport juin 2017, 58 p. Département des études en santé publique. Direction de la stratégie, des études et des statistiques. CNAMTS). L'évaluation du rapport bénéfice/risque prend en compte les résultats de cette étude.

6.1. Étude ALPADIR

La population étudiée pour l'analyse de sécurité (SAF) était de 316 patients (patients ayant reçus au moins une dose, placebo N = 159 et baclofène N = 157). 62 % des patients ont terminé l'étude. Le nombre relativement élevé d'abandons est compatible avec ce type d'essai clinique. Le nombre de déviations au protocole est également celui attendu (15 % dans le bras placebo, 10 % dans le bras baclofène). 65,5 % (groupe baclofène) et 88,8 % des patients (groupe placebo) ont atteint la dose maximale.

1245 événements indésirables (dont 40 EIG) ont été signalés dans le bras baclofène par rapport à 863 (dont 43 EIG) dans le bras placebo.

Il y avait une proportion plus élevée de patients ayant présenté au moins un EI relié au traitement dans le groupe baclofène (85,4%), comparativement au groupe placebo (70,4%), et le nombre d'EI reliés au traitement dans le groupe baclofène (n = 672) était deux fois plus élevé que dans le bras placebo (n = 342).

Il y avait plus d'EIG rapportés dans le bras placebo que dans le bras baclofène (n = 40/1245 dans le bras baclofène, n = 43/863 dans le bras placebo). Le nombre de patients ayant connu au moins un EIG relié au traitement (n = 6) était similaire dans les deux groupes.

Parmi les EI reliés au traitement (672 dans le bras baclofène, 342 dans le bras placebo), les plus fréquemment rapportés dans les deux bras étaient : somnolence (44,0% vs 23,9%), asthénie (29,3% vs 21,4%), vertiges (28,7% contre 10,7%) et insomnie (19,7% contre 13,8%). Paresthésie (12,7% vs 3,14%) et maux de tête (12,1% vs 8,8%) étaient également très fréquents dans le bras baclofène.

Les données montrent une diminution significative du nombre d'EI au cours de la phase de réduction progressive de la dose, à l'exception de l'anxiété et de l'insomnie, qui pourraient être attribuables au sevrage du baclofène.

Les chutes étaient plus fréquentes chez les patients non abstinents (10/127) que chez les patients abstinents (1/30) chez les patients recevant du baclofène mais également dans le groupe placebo (0/25 chez les abstinents et 9/134 chez les non abstinents). L'influence de la consommation d'alcool pourrait être évoquée.

Il y avait un total de 83 EIG au cours de la période de traitement : 40 EIG (dont 14 reliés au traitement) dans le bras baclofène et 43 EIG (dont 11 reliés au traitement) dans le bras placebo. Les EIG rapportés sont des chutes (2 cas dans le bras baclofène contre 1 cas dans le bras placebo) et un surdosage/surdosage intentionnel (2 cas dans le bras baclofène contre 0 dans le bras placebo).

Les effets indésirables suivants sont également rapportés sous baclofène : trouble du mouvement oculaire (1), plaie (1), trouble du sommeil (1), faiblesse musculaire (1), coma (1), convulsions de sevrage (1) et paresthésie (1).

Aucune conclusion claire ne peut par ailleurs être tirée sur le risque de suicide et de dépression : 21 patients atteints de troubles dépressifs dans le groupe baclofène contre 27 dans le groupe placebo ont été enregistrés. 3 cas graves de dépressions ont été notés dans le groupe baclofène contre 3 dans le groupe placebo ; ont également été enregistrés 1 cas d'idée suicidaire dans le bras baclofène contre 4 cas dans le bras placebo, et aucun cas de tentative de suicide dans le bras baclofène contre 2 dans le bras placebo.

Un cas d'apnée du sommeil dans le bras baclofène doit être noté.

Aucun cas mortel n'a été signalé dans le groupe baclofène (1 dans le groupe placebo).

Aucun signal n'est ressorti des résultats des examens biologiques.

6.2. Étude BACLOVILLE

Un total de 303 patients (154 dans le bras placebo et 149 dans le bras baclofène) ont reçu au moins une dose de traitement à l'étude et ont été inclus dans l'analyse de sécurité. 209 patients ont terminé l'étude (110 dans le bras baclofène, 99 dans le bras placebo) mais seuls 95 patients ont reçu le médicament expérimental tout au long de l'étude (66 patients dans le bras baclofène et 29 dans le bras placebo).

La durée d'exposition était plus longue dans le groupe baclofène que dans le groupe placebo : environ 8 mois contre environ 4 mois (valeurs médianes).

La dose médiane d'entretien du traitement à l'étude était ≥ 180 mg/jour chez environ 50% des patients recevant du baclofène (respectivement 11, 21, 25, 32 et 21 patients recevaient des doses <60 mg/jour, ≥ 60 à 120 mg/jour, ≥ 120 à 180 mg/jour, ≥ 180 à <240 mg et ≥ 240 mg/jour). Aucune autre donnée concernant les doses reçues par les patients n'est disponible, ce qui peut être considéré comme une carence majeure.

Pour de multiples raisons, les données de sécurité sont difficiles à interpréter : le petit nombre de patients (95) ayant poursuivi leur traitement tout au long de l'étude ; le nombre de patients perdus de vue (45) ; le nombre d'écarts majeurs au protocole (80) (utilisation de baclofène commercial y compris dans le bras placebo) ; la proportion élevée de données manquantes sur la dose et sur le traitement effectivement reçu.

En conséquence, seules les données de sécurité pendant la période en double aveugle ont été évaluées.

1301 EI (dont 185 EIG) ont été signalés dans le bras baclofène contre 812 EI (dont 75 EIG) dans le bras placebo.

Il y avait une proportion nettement plus élevée dans le bras baclofène que dans le bras placebo : de patients ayant présenté un EI (96% vs 78%), d'EI relié au traitement (92% vs 70%), de patients ayant eu un EI grave (39% vs 18%) et d'EI graves reliés au traitement (17% vs 3,2%).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la somnolence (119 cas dans le bras baclofène contre 63 dans le bras placebo), l'asthénie (96 contre 50 pour le placebo), les vertiges (63 contre 26 pour le placebo) et l'insomnie (65 contre 43 pour le placebo).

Au total, 260 EIG ont été observés pendant la période de traitement à l'étude chez 39% des patients recevant du baclofène (185 EIG, dont 93 reliés au traitement) et 18% des patients recevant le placebo (75 EIG, dont 17 reliés au traitement). Les événements indésirables graves reliés au traitement les plus fréquemment rapportés étaient l'insomnie (8 dans le bras baclofène contre 0 dans le bras placebo), la somnolence (7 dans le bras baclofène contre 2 dans le bras placebo), la perte de l'attention (5 dans le bras baclofène contre 0 dans le bras placebo), les vertiges (4 dans le bras baclofène vs 0 dans le bras placebo) et des troubles de la mémoire (4 dans le bras baclofène vs 0 dans le bras placebo).

La dépression, les idées suicidaires et le suicide étaient les événements indésirables graves les plus fréquemment rapportés dans le groupe baclofène, et plus fréquemment que dans le groupe placebo (dépression : 11 vs 8 ; idées suicidaires 6 vs 0 ; suicide : 1 vs 0).

Les accidents de la route ont été plus souvent observés dans le groupe baclofène (5 contre 3 dans le groupe placebo). Cependant, les chutes et les fractures étaient plus fréquentes dans le groupe placebo (15 contre 13 dans le groupe baclofène).

4 cas d'apnée du sommeil ont également été observés.

Les données ont montré que les patients présentant une consommation d'alcool à risque élevé/très élevé semblent plus enclins à subir un EIG sous baclofène par rapport au placebo. Comme il y avait cependant un petit nombre de patients «abstinents» et «à risque faible» ou «à risque moyen», aucune conclusion claire n'a pu être tirée sur ces groupes.

10 décès ont été observés dans l'étude BACLOVILLE. 1 décès chez un patient inclus dans le bras baclofène a été observé avant le début du traitement. 6 décès ont été signalés chez des patients traités par baclofène (dose comprise entre 60 mg/jour et 180 mg/jour), dont 2 décès après la période d'étude (respectivement 2 et 7 mois après), et 3 chez des patients sous placebo. Plus de deux fois plus de décès ont été observés dans le groupe baclofène et le promoteur a considéré 5 d'entre eux (5 sur 6 décès observés dans le groupe baclofène) liés au traitement. (*ETHYPHARM. Responses to Questions on Module 5 – Complementary questions. 22/02/2018. p 45/52*).

Aucun signal n'est ressorti des résultats des examens biologiques.

6.3. Pharmacovigilance

Les cas suspects liés au baclofène ont été signalés par Sanofi, Novartis ou rapportés à l'ANSM dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance du baclofène et du suivi de la RTU.

Par exemple sur la période septembre 2016-novembre 2017, 297 observations codées « événement indésirable » (dont 53 graves) se sont traduites en 549 EI (dont 117 graves). Pour les 4 observations mentionnant l'inclusion du patient dans la RTU, il s'agit de 5 EI (dont 1 grave).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés pendant cette période étaient des effets neurologiques (32%) parmi lesquels la somnolence était prédominante, suivie d'effets psychiatriques (21%) parmi lesquels la confusion et les vertiges étaient prédominants. Suivent ensuite les troubles généraux (10%), les troubles gastro-intestinaux (9%) et les troubles musculo-squelettiques (5%).

La plupart des événements rapportés sont déjà listés dans le RCP du baclofène ou le protocole de la RTU. Cependant, certains ne sont pas encore répertoriés mais ont été confirmés, comme la tachycardie, les palpitations, l'énurésie et l'incontinence par impériosité.

D'autres événements méritent d'être suivis avant de pouvoir arriver à une conclusion définitive, soit parce que leur nombre n'est pas encore suffisant (alopécie, jeu pathologique, trouble obsessionnel-compulsif), soit parce qu'il peut y avoir des facteurs confondants (dysfonction érectile).

Trois cas d'inefficacité avec rechute de la consommation d'alcool doivent être notés. Ces cas ont été rapportés après la recommandation de l'ANSM de réduire de la posologie (juillet 2017), modifiant le protocole de la RTU.

Ont également été observés les événements suivants :

- 40 cas de surdosage, 11 cas de syndrome de sevrage, 12 cas graves de dépendance au médicament,
- 3 décès liés au baclofène (dont 1 cas d'intoxication volontaire),
- 37 cas de tentative de suicide et 1 suicide,
- 7 cas d'attaques de sommeil brutales et 2 cas d'apnée du sommeil,
- Des cas de mésusage (notamment titration inappropriée et prescriptions non respectées) ont été rencontrés chez 69 patients.

6.4. Étude de pharmaco-épidémiologie CNAMTS/ANSM/INSERM

Cette étude décrit le pronostic clinique (hospitalisation, décès) tel qu'il a pu être établi dans la population française ayant débuté un traitement par baclofène en dehors de son indication en neurologie (personnes sans code CIM10 correspondant à une pathologie évocatrice d'une utilisation neurologique de baclofène, 47614 patients) sur la période 2009-2015. L'échantillon sélectionné a été comparé dans un second temps avec un échantillon témoin sélectionné de la même manière, mais pour des patients ayant débuté dans la même période un traitement par Disulfirame, Acamprosate, Naltrexone ou Nalméfène (11720 patients). L'ajustement des deux échantillons a été effectué sur les caractéristiques individuelles disponibles dans la base de données médico-administratives.

Comparativement aux patients du groupe contrôle, le risque d'hospitalisation toutes causes confondues dans le groupe baclofène a augmenté de 13 % ($p < 10^{-4}$). Cette augmentation affecte de manière significative de nombreuses classes pathologiques de la CIM10 et en particulier les maladies du système nerveux (+ 124 %). L'augmentation du risque d'hospitalisation pour des raisons appartenant à la classe des tumeurs, des systèmes circulatoire et digestif et des traumatismes et empoisonnements n'était pas significative. Le seul cas pour lequel le risque d'hospitalisation sous baclofène était significativement inférieur à celui des patients témoins (inférieur de 21% ; $p < 10^{-4}$) concernait la catégorie des troubles mentaux et du comportement.

Bien que non systématiquement, les risques d'hospitalisation ont augmenté avec la dose de baclofène reçue, atteignant + 231 % pour les troubles du système nerveux et + 114 % pour les lésions traumatiques et les empoisonnements chez les patients recevant plus de 180 mg/jour.

Par rapport aux patients contrôles, le risque de décès toutes causes confondues dans le groupe baclofène a augmenté de 31% ($p < 0,05$) ; il augmente régulièrement avec la dose de baclofène pour atteindre + 127 % ($p < 0,05$) chez les patients ayant consommé plus de 180 mg/jour. Bien qu'elles n'aient pas été statistiquement significatives (quoique à la limite), les causes de décès classées dans les troubles du système nerveux (+ 169 %) et les troubles mentaux et du comportement (+ 103 %) étaient préoccupantes.

6.5. Littérature scientifique

Il est à noter que les essais cliniques rapportés dans la littérature sont généralement de trop faible effectif pour documenter valablement les événements indésirables graves et concernent le plus souvent des doses limitées de baclofène (< 90 mg/jour par exemple).

Les résultats de sécurité observés dans les études ALPADIR et BACLOVILLE ont un certain degré de cohérence et semblent compatibles avec ceux d'un essai récemment publié comparant deux groupes de baclofène à des doses différentes à un groupe placebo (*Müller CA et al. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol 2015; 25:1167-77*) et de deux études rétrospectives réalisées en France (*De*

Beaurepaire R The use of very high doses of baclofen for the treatment of alcohol dependence: a case series. Front Psychiatry 2014; 10; 143. Rigal et al. Tolerability of high-dose baclofen in the treatment of patients with alcohol disorders. A retrospective study. Alcohol Alcohol 2015; 50; 551-7), suggérant un risque croissant avec la dose de baclofène. Toutefois, des événements indésirables graves peuvent aussi être observés à de faibles doses, en particulier dans la phase d'ajustement progressif du dosage (titration).

Les résultats de l'étude de pharmaco-épidémiologie sont cohérents avec les observations de séries de cas publiées dans la littérature (souvent en provenance de France) rapportant des cas d'événements indésirables graves à fortes doses de baclofène. Les cas les plus fréquemment décrits concernent des sous-groupes de population pour lesquelles une attention particulière est accordée et la plupart d'entre eux sont rapportés dans le RCP pour l'indication autorisée de baclofène (personnes âgées, insuffisance hépatique ou rénale...).

Globalement, les données des études ALPADIR, BACLOVILLE et CNAMTS/ANSM/INSERM fournissent peu d'informations complémentaires sur ces sous-populations compte-tenu de la sélection des patients inclus dans les deux essais, qui ont exclu les sujets âgés et ceux ayant une pathologie psychiatrique. Des choix similaires ont été délibérément faits pour des raisons méthodologiques dans l'étude pharmaco-épidémiologique.

Une éventuelle interaction de la dose de baclofène avec le niveau de consommation d'alcool n'a pas été mise en évidence de façon cohérente dans les deux études. Dans l'essai ALPADIR, la proportion d'événements indésirables (en particulier dans le cas de troubles du système nerveux) augmente plus chez les sujets sous baclofène que sous placebo chez les patients restant abstinents comparativement aux patients qui reprennent une consommation d'alcool. Dans l'essai BACLOVILLE, les événements indésirables (et en particulier les événements indésirables graves) sont plus fréquents avec le baclofène qu'avec le placebo chez les consommateurs à risque élevé/modéré. Cependant, le petit nombre de consommateurs à risque faible ne permet pas de conclure sur la part de l'interaction alcool-dose de baclofène dans le déterminisme des événements indésirables.

7. Incertitudes et limites concernant les effets défavorables

La connaissance des effets indésirables des médicaments est construite à partir de diverses sources d'information qui présentent toutes leurs difficultés méthodologiques.

Le présent dossier de demande d'AMM rapporte des observations provenant de deux essais cliniques dont la taille d'échantillons, non calculée sur des critères de sécurité, n'est pas suffisante pour fournir une bonne description des effets secondaires et en particulier des effets graves. Par exemple, certains événements indésirables identifiés par le système de pharmacovigilance (idées suicidaires, dépression, chutes et accidents) n'ont pas été observés dans l'étude ALPADIR, alors que les événements graves type dépression et idées suicidaires ont été observés dans le groupe baclofène de l'étude BACLOVILLE (mais en faible nombre). De plus, dans l'étude BACLOVILLE, le nombre de sorties d'étude et le nombre de déviations au protocole rendent les résultats peu instructifs. Il est alors difficile d'arriver à une conclusion claire.

Quant à elles, les limites méthodologiques des études de cohorte rétrospectives effectuées sur les données du SNIIRAM sont d'une façon générale bien documentées. Elles ont été discutées dans l'étude CNAMTS/ANSM/INSERM qui compare les hospitalisations et les décès sous baclofène aux traitements autorisés : i- sélection rigoureuse des deux populations en l'absence de relevé de l'indication de la mise sous traitement ; ii- estimation approximative des doses de baclofène à partir des seules données de remboursement ; iii- caractère limité des informations médicales utilisables, par exemple la consommation d'alcool individuelle n'est pas disponible ; iv- imprécision des motifs d'hospitalisation ou de décès (par exemple pour causes insuffisamment précisées de la CIM10).

La causalité des associations ne peut être établie sur la base des données actuelles. Cependant, la puissance statistique de cette étude pharmaco-épidémiologique permet, en dépit de ses limitations d'utiles confrontations avec les connaissances pharmacologiques et de fournir des informations

quantitatives sur le poids possible des effets indésirables sévères dans la population telle qu'elle est traitée dans les conditions réelles.

8. Évaluation du rapport bénéfice/risque et discussion

8.1. Importance des effets favorables et défavorables

Parmi les nombreux critères d'efficacité utilisés dans la littérature, trois sont considérés comme des indicateurs intermédiaires valides, à défaut de mesurer directement l'ensemble des conséquences physiques, psychologiques et sociales (morbidité – mortalité) associées aux troubles de consommation d'alcool :

- le maintien de l'abstinence a été évalué dans ALPADIR : la proportion d'abstinents continus après 20 semaines de traitement n'a augmenté que de 1,4 % (valeur observée par rapport au placebo ; résultat non statistiquement significatif).
- le nombre de jours de forte consommation d'alcool/mois sous baclofène n'a baissé que de 1,3 jour et de 1,4 jour (valeurs observées) respectivement dans ALPADIR (non statistiquement significatif) et BACLOVILLE (non statistiquement significatif) par rapport au placebo.
- la baisse de la consommation moyenne d'alcool a été plus forte sous baclofène que sous placebo de 11 g/j (ALPADIR – non statistiquement significatif) et de 6 g/j (BACLOVILLE – signification statistique limitée à la seule analyse non paramétrique).

Compte-tenu de la modeste taille de l'effet (sans ou avec une faible signification statistique), la pertinence clinique des résultats semble discutable. Nous rappelons que dans l'essai ALPADIR, une augmentation absolue de 20 % de la proportion de patients maintenus abstinents était attendue sous baclofène par les investigateurs cliniciens. Il ne fait aucun doute qu'un tel succès sur une longue période aurait eu un impact très positif en termes de morbidité et de mortalité, mais cela n'a pas été le cas.

Les estimations quantitatives mentionnées ci-dessus sont sujettes à de nombreuses incertitudes spécifiquement liées à la nature même de la pathologie de la dépendance à l'alcool. C'est sans doute la raison du grand nombre de sorties d'essais, que l'on peut rapprocher de la faible « persistance » de la consommation de baclofène dans la population (la première délivrance de baclofène n'est suivie d'une seconde que chez 45 % des patients dans la population de l'étude CNAMTS/ANSM/INSERM).

C'est également dans ce contexte que l'effet placebo, trouvé pour la plupart des critères d'efficacité, peut être interprété (audition d'Ethypharm le 17/04/2017 : *"However, results lack of statistical robustness due to [...] important placebo effect on alcohol consumption endpoints."*; *"The difference with placebo is modest due to an important placebo effect on alcohol consumption. It could be explained by a unique "baclofen case" in France"*).

Dans ces conditions, il peut sembler paradoxal que l'analyse des résultats n'ait pas pris en compte les effets du suivi psychologique des patients, reconnu comme ayant une certaine efficacité. Un tel suivi psychologique n'a pas été mentionné dans le protocole de l'étude BACLOVILLE présenté par Ethypharm.

Les effets indésirables sous baclofène sont communs et le plus souvent réversibles et sans gravité. Sur la base des données individuelles disponibles dans les deux essais, aucune conclusion définitive ne peut être tirée sur l'existence d'une association entre les effets indésirables et la dose de baclofène. En effet, la fixation individuelle de la posologie, en particulier lors du premier mois de traitement durant lequel la moitié au moins des effets indésirables est apparue, rend difficile l'établissement d'une relation claire entre la dose de baclofène et les événements indésirables identifiés. La non identification d'une association ne signifie cependant pas qu'elle n'existe pas ; à titre d'exemple nous pouvons remarquer, dans une analyse agrégeant les données des essais ALPADIR et BACLOVILLE (n = 306), que la proportion des effets indésirables, qualifiés de sévères parmi tous les effets indésirables, augmente avec la dose de maintenance passant de 5,5% pour une dose ≤ 80 mg/jour à 16% pour une dose > 240 mg/jour, soit une multiplication par 2,9 (BACLOCUR®. *National procedure. Overview Rev .1. P119/135. ANSM*).

Cette relation est reprise mais sous une forme différente dans l'étude CNAMTS/ANSM/INSERM, qui décrit une augmentation régulière avec la dose de baclofène du risque relatif d'hospitalisations et de décès par rapport aux patients traités avec l'un des produits ayant l'AMM dans l'indication. Cette association existe quel que soit le traitement « contrôle » et reste stable lorsque la population étudiée est restreinte aux seuls patients ayant dans leurs antécédents médicaux une mention de « problèmes avec l'alcool ». Le manque d'informations précises sur les causes d'hospitalisation et de décès représente cependant le plus grand inconvénient pour interpréter ces associations : par exemple, il est possible que derrière l'excès relatif de décès de causes mal définies se cachent des cas de suicides. De même, un risque relatif d'hospitalisation pour troubles mentaux et du comportement, diminué sous baclofène reste difficile à interpréter.

Les études analysées lors de l'évaluation de cette demande d'AMM ne permettent pas d'identifier des sous-groupes de patients pouvant bénéficier d'un traitement par baclofène que ce soit sur le plan de l'efficacité thérapeutique ou celui du risque d'effets indésirables.

8.2. Rapport bénéfice/risque

Concernant l'efficacité du baclofène dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes présentant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé, la diminution de la consommation d'alcool à 6 mois attribuée au baclofène par rapport au placebo a été estimée à 11 g/jour (critère secondaire de l'étude ALPADIR, résultat non statistiquement significatif) et à 6 g/jour (critère principal de l'étude BACLOVILLE, résultat statistiquement significatif), ce qui représente environ 7 % de la consommation initiale moyenne.

Compte tenu des limites méthodologiques importantes de ces 2 études, y compris leur faible puissance statistique, la forte proportion de données manquantes et le nombre important d'abandons en cours d'étude, la robustesse de ces résultats ne peut pas être garantie. Par conséquent et compte tenu de la taille modeste de l'effet, la pertinence clinique de ces résultats est discutable.

De plus, aucune relation dose-effet permettant de définir une plage thérapeutique optimale n'a été montrée. Parmi les autres résultats d'efficacité, aucune différence par rapport au placebo n'a pu être établie, en particulier pour l'abstinence continue après 6 mois de traitement (critère principal de l'étude ALPADIR).

La composante obsessionnelle/compulsive de l'envie de boire ('craving') était le seul résultat qui a montré une amélioration significative avec le baclofène dans les deux études comparativement au placebo.

Concernant la sécurité du baclofène, la fréquence des événements indésirables a été plus élevée avec le baclofène qu'avec le placebo, et cela concernait les principaux événements indésirables généralement associés à son utilisation : troubles psychiatriques et du système nerveux, asthénie, troubles gastro-intestinaux. La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable considéré comme grave était deux fois plus élevée avec le baclofène qu'avec le placebo dans l'essai BACLOVILLE mais pas dans l'essai ALPADIR, dans lequel ils étaient similaires dans les deux groupes. Il en a été de même pour la proportion de sujets qui ont abandonné prématurément le traitement à cause d'effets indésirables.

Sur la base des données disponibles des études ALPADIR et BACLOVILLE, aucune conclusion définitive ne peut être tirée sur l'existence de lien entre les événements indésirables et la dose de baclofène, étant donné le schéma de l'étude à posologie variable. Cependant, par exemple, la proportion observée d'événements indésirables graves parmi tous les événements indésirables augmente en fonction de la dose de baclofène reçue.

Dans l'étude BACLOVILLE, 7 décès dans le bras baclofène (dont 1 avant le début du traitement) et 3 décès dans le bras placebo (dont un patient sous placebo décédé ayant reçu du baclofène commercial après la période de traitement à l'étude) ont été enregistrés. Cinq décès dans le bras baclofène ont été considérés par le promoteur comme liés au traitement (*ETHYPHARM. Responses to Questions on Module 5 – Complementary questions. 22/02/2018. P 45/52.; Audition d'Ethypahrm le 17/04/2018: "In the CIOMS I, the 7 deaths were assessed by the Sponsor: as Related (n=5)"*).

Une étude pharmaco-épidémiologique a été réalisée en « vie réelle » par la CNAMTS/ANSM/INSERM, indépendamment du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ses résultats montrent que l'utilisation du baclofène est fortement associée à un risque accru, augmentant avec la dose, d'hospitalisation et de décès en comparaison de l'utilisation des traitements des problèmes d'alcool disposant d'une AMM.

En ne regardant que le seul traitement sur six mois, il semble que les changements de comportement vis-à-vis de l'alcool (en raison du traitement) sont en moyenne faibles, et par conséquent ces changements ne peuvent pas conduire à un bénéfice clinique satisfaisant en moyenne pour la population de patients dépendants avec forte consommation d'alcool.

Il résulte de l'ensemble des considérations qui précèdent que, dans les présentes conditions, le traitement par baclofène ne remplit pas les conditions pour assurer à long terme une réduction sûre de la consommation d'alcool conduisant à une diminution de la morbidité et de la mortalité.

Bien entendu, une telle conclusion ne signifie nullement qu'il ne puisse exister un sous-ensemble de patients qui connaîtrait une amélioration marquée sous baclofène, ce qui pourrait expliquer un effet moyen observé au niveau du groupe de manière assez systématique en sa faveur. Cette notion de patients « répondeurs » est certainement attrayante sur le plan intellectuel. Le principe d'ajustement des doses pour chaque patient revendiqué par les cliniciens va dans ce sens et semble logique. Il est à noter cependant qu'il n'existe aucun fait scientifique pour justifier cette hypothèse.

Toujours limitée à une période de 6 mois de traitement, l'observation des effets indésirables (en particulier neurologiques ou psychiatriques sous baclofène) était attendue du fait des propriétés pharmacologiques de la molécule. En revanche, l'augmentation probable du risque d'effets dose-dépendants sévères, en cohérence avec les observations de l'étude menée en vie réelle attirent l'attention sur les risques d'hospitalisation et de mortalité qui augmentent également avec la dose reçue.

9. Conclusion

En conclusion et en l'état des données évaluées par le CSST, l'efficacité du baclofène dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes présentant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé, telle que présentée dans le dossier de demande d'AMM, a été jugée cliniquement insuffisante. Ceci, ajouté à un risque potentiellement accru de développer des événements indésirables graves (y compris des décès) en particulier à des doses élevées, conduit à considérer que le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du baclofène dans le traitement de patients alcoolo-dépendants est négatif.