

Commission mixte *ad hoc*
Evaluation de l'utilisation du baclofène
dans le traitement de patients alcoolo-
dépendants

Compte rendu de la séance du 3 juillet 2018

Membres de la Commission présents :

Nicolas AUTHIER, président
Marc BARDOU, vice-président
Antoine PARIENTE, vice-président
Francis ABRAMOVICI
Marie-Alix ALIX
Marie BONNET
Jean-Michel DELILE
Pascale DUGAST
Muriel GRÉGOIRE
Fabrice OLIVET
Véronique OLIVIER
Marie-Christine PERAULT-POCHAT
Hélène POLLARD
Claude SICHEL
Albert TRINH-DUC

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Dominique MARTIN, directeur général
Philippe VELLA, directeur des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (DP-NEURO)

Secrétariat de la Commission:

Corinne CHARDAVOINE
Marie-Lise MIGUERES
Magali RODDE

Personnel de l'ANSM :

Nathalie RICHARD, directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (DP-NEURO)
Roxane FORNACCIARI, direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (DP-NEURO)
Mélanie LEPLAY, direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (DP-NEURO)
Rose-Marie TUNIER, directrice de la communication et de l'information (DIRCOM)
Alban COUDOUEL, direction de la communication et de l'information (DIRCOM)
Maxime PICHONNIER, direction de la communication et de l'information (DIRCOM)

Intervenants externes :

Pierre DUCIMETIERE, président du CSST Baclofène

Participants auditionnés :

Marion GAUD, AUBES

Bernard JOUSSAUME, AUBES

Renaud DE BEAUREPAIRE, BACLOHELP

Thomas MAES-MARTIN, BACLOHELP

Sylvie IMBERT, Baclofène

Samuel BLAISE, Baclofène

Jean-Claude AMEISEN, Olivier Ameisen

Didier SICARD, Olivier Ameisen

Aram KAVCIYAN, Fédération Addiction (FA)

Xavier AKNINE, Fédération Addiction (FA)

Benjamin ROLLAND, Fédération française d'Addictologie (FFA)/Collège universitaire des Enseignants d'Addictologie (CUNEA)

Maurice DEMATTEIS, Société française d'Alcoologie (SFA)

Christophe BUREAU, Société française d'Hépatologie (AFEF)

Alexandre LOUVET, Société française d'Hépatologie (AFEF)

Patrick DAIME, Conseil national de l'Ordre des Médecins (CNOM)

Jean-François BERGMANN, Société française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT)

Kamel MASMOUDI, Société française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT)

Auguste CHARRIER, Coordination des Associations — Aide et Accompagnement des Personnes en Difficulté avec l'Alcool (CAMERUP)

Jean-Claude TOMCZAK, Coordination des Associations — Aide et Accompagnement des Personnes en Difficulté avec l'Alcool (CAMERUP)

Georges BROUSSE, Association française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie (AFPBN)

Nicolas BALLON, Conseil national professionnel de Psychiatrie (CNPP)

Bernard GRANGER, Conseil national professionnel de Psychiatrie (CNPP)

Jean-François AUBERTIN Réseau Addictions Baclofène (RESAB)

Philippe JAURY, Réseau Addictions Baclofène (RESAB)

Autres participants : prestataires vidéo et rédacteur

Adeline JOUAN, société Codexa, rédactrice

François-Marie LELAY, société 3.0. Production

Gérald LOBIDEL, société 3.0. Production

Ordre du jour réalisé

1	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS	4
2	INTRODUCTION DU DIRECTEUR GENERAL	4
3	COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE (CSST) BACLOFENE : TRAVAUX ET AVIS RENDU	4
4	ASSOCIATIONS DE PATIENTS :	9
	4.1 Aubes et BACLOHELP	9
	4.2 Baclofène et Olivier Ameisen	11
	4.3 CAMERUP (Coordination des associations des mouvements d'entraide reconnus d'utilité publique)	17
5	SOCIETES SAVANTES (1ERE PARTIE – PSYCHIATRIE)	20
	5.1 AFPBN (Association française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie)	20
	5.2 CNPP (Conseil national professionnel de psychiatrie)	21
	5.3 RESAB (Réseau addictions baclofène)	22
6	SOCIETES SAVANTES (2E PARTIE – ADDICTION)	25
	6.1 FA (Fédération Addiction)	25
	6.2 FFA/CUNEA (Fédération française d'Addictologie/Collège Universitaire des Enseignants d'Addictologie)	27
	6.3 SFA (Société française d'Alcoologie)	28
7	SOCIETES SAVANTES (3E PARTIE)	31
	7.1 AFEF (Société française d'Hépatologie)	31
	7.2 CNOM (Conseil national de l'Ordre des Médecins)	33
	7.3 SFPT (Société française de Pharmacologie et de Thérapeutique)	34
	7.4 CMG (Collège de médecine générale) et ADDICTOLIB (Regroupement des addictologues libéraux)	37
8	DEBAT ET VOTE	39

Le Président ouvre la séance à 9 heures 15.

1 Annonce des conflits d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts qui justifierait l'exclusion d'un des membres des débats n'a été retenu ni déclaré pour la présente séance.

Philippe VELLA précise que toutes les personnes qui seront auditionnées au cours de la journée ont effectué une déclaration de leurs liens d'intérêts. Ces déclarations sont publiées sur le site Internet de l'ANSM.

2 Introduction du directeur général

Dominique MARTIN remercie l'ensemble des participants pour leur présence à cette première réunion d'une commission *ad hoc*, composée d'un tiers de chacune des trois commissions consultatives permanentes de l'ANSM et constituée spécifiquement pour traiter de l'utilisation du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolodépendance. Une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été déposée par le laboratoire Ethypharm, pour un médicament psychotrope déjà utilisé par des dizaines de milliers de personnes dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU). Pour ces raisons, ce dossier implique la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque, la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque, et la Commission des stupéfiants et psychotropes.

Les auditions qui seront réalisées durant cette journée seront publiques et diffusées en direct sur la chaîne Dailymotion de l'ANSM. La presse a également été conviée à assister à ces débats. Cette diffusion publique des auditions apparaît en effet particulièrement justifiée au regard de la dimension sociétale de ce sujet.

Le traitement de la dépendance alcoolique représente en effet un enjeu majeur de santé publique, et l'utilisation du baclofène dans cette indication soulève des questions à la fois scientifiques et sociétales. Pour y répondre, l'ANSM a décidé de mobiliser plusieurs outils de concertation. Un Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) regroupant des experts européens s'est ainsi réuni pour se prononcer sur le rapport bénéfice/risque intrinsèque du produit, cette approche étant complétée par les travaux de cette commission *ad hoc* avec une analyse de l'utilisation du baclofène en vie réelle, avec l'audition des usagers, des praticiens et des sociétés savantes, afin de disposer de la vision la plus complète possible de ce produit et de son utilisation.

La Commission rendra un avis, dont une synthèse sera diffusée dans les jours à venir. Un travail d'évaluation interne restera cependant à réaliser, et l'ANSM n'émettra donc pas de réponse à la demande du laboratoire avant le mois de septembre.

Les débats sur l'utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance sont en outre vifs, polarisés, voire conflictuels. Dominique MARTIN émet donc le vœu que la Commission puisse travailler en toute sérénité. Aucun autre produit de santé n'a bénéficié d'autant de temps d'instruction, d'échange, d'écoute et d'espaces de discussions que le baclofène. L'ANSM a en effet décidé de laisser toute sa place au débat. Pour autant, le baclofène reste un médicament, faisant l'objet d'une demande d'AMM, dont l'évaluation doit être traitée dans un cadre rigoureux, transparent et ouvert.

Dominique MARTIN quitte la séance.

Pierre DUCIMETIERE rejoint la séance.

3 Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) Baclofène : travaux et avis rendu

Pierre DUCIMETIERE rappelle que le CSST s'est réuni à deux reprises, en février puis en avril. L'instance était composée de cinq personnes :

- Mme CORNU, spécialiste de la méthodologie des essais cliniques ;
- M. GUINHOUYA, épidémiologiste en recherche clinique ;
- Mme LASLOP, pharmacologue à l'agence autrichienne du médicament ;
- Mme MANTUA, psychiatre à l'agence italienne du médicament ;
- Pierre DUCIMETIERE, épidémiologiste honoraire et président du CSST.

Ce dernier a fondé son travail sur des documents, incluant essentiellement la demande d'AMM déposée par Ethypharm, avec deux rapports d'essais cliniques randomisés contre placebo, les essais Alpadir et Bacloville. Ce dossier d'AMM a fait l'objet d'une évaluation par les services de l'ANSM, dont le CSST a disposé. Ethypharm a également émis des réponses aux questions posées par l'ANSM puis par le CSST, qui s'est d'ailleurs conclu par une audition du laboratoire. Le CSST a en outre analysé le rapport d'étude pharmaco-épidémiologique CNAMTS/ANSM/INSERM de juin 2017 et portant sur les risques associés à la prise de baclofène hors AMM en France, en situation réelle. L'instance s'est par ailleurs appuyée sur le résumé des données de sécurité collectées pendant la RTU, et sur d'autres articles scientifiques. Pierre DUCIMETIERE précise que le CSST n'a pas mené une analyse bibliographique de l'utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance, mais a souhaité compléter son information au regard de la demande d'AMM présentée.

Il ajoute que le travail du CSST s'inscrit dans un contexte particulier. L'alcoolodépendance et la consommation d'alcool à risque constituent en effet un énorme problème de santé publique, particulièrement en France. D'autres traitements médicamenteux dans ces indications disposent d'une AMM, même si les avis quant à leur efficacité restent mitigés. Enfin, les besoins médicaux non couverts existent de manière évidente.

Le CSST a fondé ses travaux, sur le modèle d'évaluation du rapport bénéfice/risque de l'Agence européenne du médicament (EMA). Il a analysé les effets favorables liés à l'efficacité du produit, avec leurs limites et leurs incertitudes, puis ses effets défavorables liés à la sécurité, avec là encore les limites et incertitudes afférentes. Ces éléments ont permis de conclure sur le rapport bénéfice/risque du produit, à l'unanimité de ses membres.

S'agissant tout d'abord de la synthèse des données d'efficacité, Pierre DUCIMETIERE indique que le critère principal de l'essai Alpadir fut le maintien de l'abstinence à six mois. Il fait état de 10 à 12 % de maintien d'abstinence sur des patients déjà abstinentes, ce qui constitue un résultat non significatif. De nombreux critères secondaires ont en outre été examinés, dont celui de l'abaissement de la consommation d'alcool à six mois. Un abaissement de 10 g/j de consommation d'alcool, non significatif, a ainsi été mis en évidence pour le groupe médicament par rapport au groupe placebo. Parmi les autres critères secondaires, le seul résultat significatif concernait le *craving*, tel qu'il est ressorti du questionnaire OCDS (*Obsessive Compulsive Drinking Scale*) soumis aux participants.

Le critère principal de l'essai Bacloville portait sur la consommation d'alcool à six mois, qui a baissé de 6 g/j, avec une signification statistique limite. Les critères secondaires incluaient le nombre de jours à consommation élevée, qui a diminué à raison d'un jour par mois, ce qui constitue un résultat non significatif. En revanche, la diminution du *craving* à partir du questionnaire OCDS a été jugée significative.

La littérature se caractérise quant à elle par une extrême hétérogénéité des résultats concernant l'efficacité du baclofène dans l'alcoolodépendance. Les essais Alpadir et Bacloville ne portent ainsi pas sur les mêmes critères d'appréciation, et la dernière méta-analyse d'essais cliniques met en évidence un maintien prolongé de l'abstinence après baclofène, qui n'a pas été observé dans les études françaises. En revanche, la diminution de la consommation à six mois, observée en limite de signification dans l'essai Bacloville, ne ressort nullement de la méta-analyse. Le même constat vaut pour le *craving*, sur lequel aucun effet n'a été observé dans la méta-analyse.

Un faible effet sur la consommation d'alcool à six mois est donc constaté, en comparaison d'un effet placebo extrêmement important dans les deux études.

L'estimation de l'efficacité du baclofène est en outre peu robuste. L'étude Alpadir se caractérise tout d'abord par une puissance statistique insuffisante, en raison de l'hypothèse de départ de l'importance des gains attendus sur le maintien de l'abstinence à six mois : passer de 25 % à 45 %. Or, il s'est limité à 10 %, sans différence statistiquement significative entre les groupes placebo et baclofène.

Le protocole de l'étude Bacloville a quant à lui connu plusieurs remaniements, et le rapport du CSST comporte plusieurs critiques sur la manière dont cet essai a été mené puis analysé. Aucune robustesse n'a pu être accordée aux estimations fournies par l'essai Bacloville, qui n'a d'ailleurs pas fait l'objet d'une publication scientifique, à sa connaissance.

Ces essais se caractérisent en outre par un nombre extrêmement important de données manquantes et de sorties d'essai, ce qui entache les analyses statistiques de doutes sur la validité des résultats. Au vu des différences observées entre le groupe placebo et le groupe traité par baclofène s'agissant des sorties d'essai, Pierre DUCIMETIERE doute en effet que tous les biais liés aux données manquantes puissent être évités. Les sorties d'essai ont ainsi concerné 60 % des participants à l'essai Bacloville.

Les données de sécurité font quant à elles apparaître une fréquence accrue des effets indésirables neurologiques et psychiatriques dans les deux essais, ainsi qu'une fréquence accrue des événements graves dans l'essai Bacloville. Aucune association entre la dose de maintien du baclofène et la survenue d'événements indésirables n'a en revanche été observée. Ce constat s'explique notamment par le protocole des essais, qui n'ont pas été menés à doses fixes. En revanche, une augmentation de la proportion d'événements graves avec la dose reçue a été recensée. Ces éléments sont cohérents avec des observations cliniques publiées sur la fréquence augmentée des effets indésirables sous baclofène *versus* placebo.

L'étude de pharmaco-épidémiologie, qui porte sur des dizaines de milliers de sujets en vie réelle révèle un risque d'hospitalisation et de décès plus élevé parmi les patients commençant un traitement de baclofène hors AMM que chez les patients commençant leur traitement avec un des quatre médicaments disposant d'une AMM. En outre, le risque croît fortement avec la dose reçue, notamment en matière d'affections neurologiques et de troubles du comportement.

Ces résultats de sécurité portent sur des observations et non sur des données expérimentales, ce qui soulève des difficultés d'interprétation. Les essais n'étaient en outre pas calibrés pour étudier les effets indésirables. L'absence de relation entre la dose administrée et les effets indésirables observés reste difficile à interpréter. S'agissant enfin de l'étude CNAMTS/ANSM/INSERM, les limitations des études de cohortes rétrospectives à partir des données médico-administratives sont bien connues. Elles portent sur les informations médicales disponibles, qui sont limitées, sur la validité des diagnostics concernant les événements détectés par le système, et sur la difficulté à établir un lien de causalité entre le produit et les risques observés.

Pierre DUCIMETIERE conclut donc qu'en l'état des données évaluées par le CSST, l'efficacité du baclofène dans l'indication demandée par le laboratoire a été jugée cliniquement insuffisante. Aucune robustesse ne semble en tous les cas pouvoir lui être attachée. Ce constat, ajouté à un risque potentiellement accru de développer des effets indésirables graves, en particulier à des doses élevées, conduit à considérer que le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du baclofène dans le traitement des patients alcoolodépendants est négatif.

Francis ABRAMOVICI constate que les résultats obtenus dans les deux études, s'ils se situent effectivement à la limite de la significativité, s'orientent dans le même sens, ce qui semble tout de même fournir une indication, qui correspond d'ailleurs à celle de la clinique. Il s'enquiert de l'avis de Pierre Ducimetière sur ce point.

Il souhaite en outre savoir si l'effet placebo s'avère aussi élevé dans les autres études internationales. La forte médiatisation du baclofène pourrait en effet avoir créé, en France, un engouement pour ce médicament, susceptible de renforcer son effet placebo.

S'agissant du *craving*, le rapport de la Société française d'Alcoologie (SFA) cite l'étude Addolorato, qui conclut à une efficacité du baclofène. Francis ABRAMOVICI demande si les autres études incluses dans la méta-analyse incluaient le questionnaire OCDS.

Pour ce qui est des données de sécurité, il relève que, dans le cadre de la RTU, le baclofène devait être administré en deuxième intention, c'est-à-dire à des patients plus graves que ceux initiant leur premier traitement, ce qui aurait pu introduire un biais de sélection des patients. Francis ABRAMOVICI souhaite par ailleurs s'assurer que les données de l'étude CNAMTS/ANSM/INSERM ont bien été corrigées en fonction de l'âge, du sexe, etc.

Enfin, il relève que le CSST ne prend pas en compte les données ressortant de la méta analyse de Pierce, parue le 26 juin 2018, et qui conclut à une corrélation positive entre la consommation de baclofène et le délai de reconsommation, le pourcentage de maintien de l'abstinence, et la consommation quotidienne d'alcool.

Pierre DUCIMETIERE confirme que l'importance de l'effet placebo a constitué une surprise, y compris pour le laboratoire, qui l'a attribué à la situation socio-psychologique caractérisant la France. L'étude Alpadir avait d'ailleurs fixé correctement, sur la base des données de la littérature, le nombre de sujets à inclure dans le protocole pour démontrer un passage de 20 % à 45 % du maintien de l'abstinence à six mois. Le fait que ces résultats n'aient pas été atteints montre bien que la force de l'effet placebo du produit n'avait pas été anticipé.

Pierre DUCIMETIERE assure par ailleurs que l'âge, le sexe et les antécédents ont bien été pris en compte dans l'étude CNAMTS/ANSM/INSERM, mais il n'y a hélas pas de données médicales et démographiques dans ces études dont on puisse tenir compte. Il explique en revanche que cette étude a justement porté sur les patients ayant utilisé le baclofène en première intention. Ces sujets ne s'étaient vu prescrire aucun médicament disposant d'une AMM durant les cinq ans précédant la prise de baclofène.

S'agissant des données d'efficacité, le fait que l'ensemble des résultats aillent dans le même sens a effectivement frappé les membres du CSST. L'instance n'a cependant pu en tirer aucune interprétation. Au vu de la faiblesse des effets moyens observés dans les groupes étudiés, il paraît en effet possible qu'une minorité de sujets retire un réel bénéfice du baclofène, ce qui expliquerait qu'en moyenne, les effets observés restent très faibles. La manière dont les doses ont été fixées dans ces deux études, avec des doses variables selon les réponses des sujets, va d'ailleurs dans ce sens, on ne peut ainsi écarter cette possibilité. En revanche, la littérature ne fait état d'aucune donnée scientifique permettant de valider une telle hypothèse.

Pour ce qui est du rapport de la SFA et de la méta analyse du 26 juin, Pierre DUCIMETIERE rappelle que le CSST a émis son avis en avril 2018, et s'est fondé sur la méta-analyse de Rose parue le plus récemment à cette époque. Il constate que les doses administrées dans le cadre des essais furent extrêmement variables, et qu'aucune corrélation n'a été observée entre la baisse de consommation d'alcool et la dose reçue par les patients pendant la période de maintenance. Cette constatation ne plaide pas en faveur d'une efficacité croissante du baclofène en fonction de la dose. Une telle corrélation semblait néanmoins quasiment impossible à démontrer, au vu de la fixation très souple des doses administrées, qui n'étaient en outre pas très précisément connues dans l'essai Bacloville. Aucune relation entre les doses administrées et les effets indésirables n'a non plus été observée.

Marc BARDOU remarque que le plan d'analyse statistique de l'étude Bacloville a évolué entre l'étude promue par l'Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) et le dossier présenté par Ethypharm. Il demande si le CSST a pu accéder à l'analyse telle qu'elle avait été menée dans l'essai promu par l'AP-HP. En outre, le fait que le CSST ait procédé à une analyse non systématique de la littérature soulève la question d'un éventuel biais de sélection des études par l'instance.

Pierre DUCIMETIERE répond n'avoir eu aucun accès au protocole initial de l'étude Bacloville. Le CSST a travaillé sur la base des données transmises par le laboratoire Ethypharm. Il ne lui était cependant pas possible de s'abstraire complètement de la littérature, d'où sa volonté de consulter la dernière méta-analyse disponible au moment de ses travaux.

Albert TRINH-DUC évoque la possibilité de mener un nouvel essai clinique, les essais déjà réalisés n'apportant pas de réels enseignements, au vu par exemple de la forte proportion de sorties d'essai pour l'étude Bacloville, ou encore de la mésestimation initiale de l'effet pour l'étude Alpadir. Le signal qui semble ressortir sur le *craving*, notamment, mériterait d'être approfondi.

Il souligne par ailleurs que la méta-analyse qui vient d'être publiée ne constitue pas une revue systématique de la littérature. Elle porte en effet sur dix essais seulement, et n'est donc pas elle-même dénuée de certaines limites.

Pierre DUCIMETIERE explique que le CSST n'était nullement missionné pour réfléchir aux actions à venir, au-delà de son rapport, qui porte sur le dossier qui lui a été soumis. Il ne s'est d'ailleurs réuni que durant deux journées. À titre personnel, il estime toutefois que le contexte français n'est pas propice au lancement d'une étude sérieuse sur le baclofène. L'effet placebo mis en évidence dans le cadre des essais Alpadir et Bacloville lui semble d'ailleurs aller en ce sens. Les essais n'ont pas été menés dans un contexte de sérénité, propice à l'examen scientifique rigoureux des protocoles des essais cliniques.

Marie BONNET souligne qu'un des enjeux consiste à savoir si l'utilisation du baclofène serait susceptible d'assurer un plus grand succès aux psychothérapies. Or, le rapport du CSST stipule que « l'analyse des résultats n'a pas pris en compte les effets du suivi psychologique ».

Pierre DUCIMETIERE explique que dans le protocole de l'essai Alpadir prévoyait, afin d'améliorer l'adhésion des sujets au traitement, une série de sessions BRENDA, qui ont été proposées à environ 90 % des participants. Il ne s'agit donc pas d'un suivi psychologique à proprement parler, mais plutôt d'une attention particulière portée à la problématique de l'adhésion des sujets au traitement. Dans l'étude Bacloville, en revanche, aucune intervention psychologique n'a été mentionnée pour ces patients, dont il rappelle qu'ils étaient recrutés dans des cabinets de médecins généralistes spécialisés dans la prise en charge des dépendances à l'alcool. Le CSST en a donc déduit qu'aucune intervention psychologique n'avait été mise en place.

Fabrice OLIVET s'interroge sur la composition du CSST, et notamment sur l'absence, en son sein, de représentants des patients.

Pierre DUCIMETIERE explique que le rôle du CSST a consisté à juger des données présentées par un laboratoire dans le cadre d'une demande d'AMM. Sa composition incluait précisément l'éventail de compétences et d'expertise nécessaires pour répondre à la question posée par l'ANSM. L'avis du CSST porte exclusivement sur la qualité scientifique des résultats qui lui ont été présentés, et revêt donc une dimension purement scientifique. Il ne constitue qu'un des éléments de la décision que prendra l'ANSM.

Hélène POLLARD relève que le CSST n'a pas cité l'étude observationnelle Obade, qui évalue le lien entre prescription du baclofène dans les services hospitaliers et consommation d'alcool, et tire des conclusions moins pessimistes que celles mises en avant par le CSST.

Pierre DUCIMETIERE souligne que le CSST ayant été appelé à rendre un avis méthodologique sur une demande d'AMM, il s'est appuyé sur les documents qui lui ont été fournis. L'absence de spécialistes de l'addictologie au sein de l'instance visait justement à faire en sorte que ses travaux portent exclusivement sur la méthodologie des essais présentés. Il n'y avait d'ailleurs aucun spécialiste en addictologie au sein du Comité. Or, les éléments présentés au CSST ont conduit ce dernier à conclure à la faiblesse de l'efficacité du produit, et à une proportion préoccupante d'effets indésirables graves à doses élevées.

Hélène POLLARD estime que la grande hétérogénéité des résultats observés s'explique par la grande hétérogénéité des patients concernés. Elle souhaite par ailleurs savoir comment la distinction entre les effets indésirables liés au baclofène et ceux liés à la consommation excessive d'alcool a pu être effectuée, par exemple s'agissant des crises d'épilepsie.

S'agissant de la problématique de l'interaction entre la consommation d'alcool et celle du médicament, Pierre DUCIMETIERE indique que les résultats des études Alpadir et Bacloville restent extrêmement flous, voire contradictoires. Ainsi, dans l'essai Bacloville, les sujets buvant le plus d'alcool présentant davantage d'effets indésirables graves, mais le faible nombre de petits buveurs ne permet pas d'en tirer de conclusions. À l'inverse, l'étude Alpadir met en avant un moindre nombre d'effets indésirables graves chez les sujets dépendants que chez les sujets non dépendants. La conjonction de ces résultats ne démontre donc pas clairement que les effets indésirables graves sont liés à une interaction avec la consommation d'alcool. Plus généralement, la méthodologie des deux essais ne permet pas d'en tirer des conclusions robustes.

Claude SICHEL souhaite savoir pourquoi aucune étude comparant le baclofène aux autres produits actifs disposant de l'AMM dans cette indication n'a été menée.

Pierre DUCIMETIERE n'est pas en mesure de répondre à cette question.

Nicolas AUTHIER souhaite savoir si l'Agence dispose d'informations sur la façon dont la problématique du baclofène se manifeste dans les autres pays notamment européens.

Philippe VELLA indique que l'ANSM a interrogé au début de l'année 2018 l'ensemble des États membres à propos de l'utilisation du baclofène. Sur les 22 pays ayant répondu, aucun n'est concerné par une demande d'AMM pour le baclofène dans la prise en charge des patients alcoolodépendants. L'utilisation du baclofène dans ces autres États membres reste en outre très limitée, voire inexistante.

Jean-Michel DELILE s'interroge sur la signification du terme employé par le CSST en conclusion de son avis, qui juge l'efficacité du baclofène « insuffisante », et non pas faible ou médiocre. Il souhaite en effet savoir par rapport à quels éléments de comparaison cette insuffisance a été établie.

Il est par ailleurs frappé par le contraste entre la perception de certains cliniciens qui peuvent juger la prescription de baclofène utile dans certains cas, et les données scientifiques qui présentent une taille moyenne d'effets faible. Une des pistes d'explication de cette dichotomie lui semble en effet résider dans l'hétérogénéité des patients. Ce constat, qui avait déjà été dressé pour la naltrexone aux États-Unis, avait d'ailleurs conduit à adopter un modèle de médecine personnalisée, avec des études pharmacogénétiques menées pour tenter d'identifier les patients répondeurs.

S'agissant enfin de l'effet placebo évoqué précédemment, Jean-Michel DELILE précise que les études menées sur le sujet à propos du nalméfène avaient mis en évidence le fait que l'efficacité du traitement, qu'il s'agisse du médicament ou du placebo, était essentiellement attribuable aux sessions BRENDA, c'est-à-dire à l'intervention psychosociale.

Pierre DUCIMETIERE observe qu'au vu des médicaments déjà existants et de leur faible efficacité, l'attente de nouveaux médicaments est forte. Dans ce contexte, le terme « insuffisante » visait à souligner le fait que les effets moyens observés pour le baclofène ne sont pas de nature à atténuer la morbidité et la mortalité liées

à la consommation à risque d'alcool. Cette insuffisance s'exprime au regard des groupes étudiés, et non des individus, et les données présentées ne mettent pas en évidence des variations de consommation d'alcool susceptibles de modifier le paysage de santé publique des problèmes liés à la consommation d'alcool en France. Le constat d'insuffisance résulte donc du contexte d'attente vis-à-vis de ce médicament, et de l'importance de l'effet placebo, qui pose la question de la méthodologie des essais et des modalités de suivi des patients.

Pierre DUCIMETIERE quitte la séance.

Marion GAUD, Bernard JOUSSAUME, Thomas MAES-MARTIN, Renaud DE BEAUREPAIRE, Samuel BLAISE, Sylvie IMBERT, Jean-Claude AMEISEN et Didier SICARD rejoignent la séance.

4 Associations de patients :

4.1 Aubes et BACLOHELP

Thomas MAES-MARTIN souligne que c'est un combat de faire comprendre que l'alcoolisme est une maladie mortelle, qui entraîne une souffrance physique et psychique. Cette lutte est également celle de la défense des droits des victimes d'alcoolodépendance à bénéficier du seul médicament efficace contre cette maladie. Or, depuis dix ans, la situation n'a pas évolué. L'ANSM l'a même, récemment, fait régresser.

Le baclofène, correctement prescrit, pris et suivi, est pourtant efficace et sûr pour vaincre l'alcoolisme. Il a sauvé la vie de milliers de personnes désespérées et leur a rendu leur dignité. Une littérature scientifique abondante, ainsi que les études Baclad et Bacloville, ou encore les études en vie réelle Obade-ANGH et Pinot *et al* démontrent l'efficacité et la sécurité du baclofène à haute dose lorsqu'il est correctement prescrit, ce que le Conseil d'État a également confirmé. La ministre chargée de la Santé avait ainsi signé, le 13 juin 2014, un décret de prise en charge du baclofène par l'Assurance maladie.

Le consensus du symposium de Gagliari de mai 2018 ainsi que les nouvelles études australiennes, et américaines présentées confirment indiscutablement l'efficacité et la sécurité du baclofène à haute dose et doivent également être prises en compte pour répondre honnêtement à la demande d'AMM déposée par le laboratoire. Il en va de même des recherches australiennes (Logge), allemandes (Pelz) et américaines (Rentsch et Garbutt) présentées au colloque de San Diego en juin 2018.

S'y ajoutent les milliers de témoignages de patients et les centaines d'attestations de professionnels de santé, qui sont essentiels pour mesurer la détresse des patients sans baclofène, constater son efficacité inégalée, et mesurer l'enjeu de la mission de la Commission. Malgré les demandes répétées des associations de patients, ces données de vie réelle n'ont pas été intégrées par l'ANSM.

Thomas MAES-MARTIN appelle également les membres de la Commission à exclure de leur analyse l'étude CNAMTS/ANSM/INSERM, dont les conclusions ont été invalidées par de nombreuses contre-expertises et études plus récentes. Cette étude se caractérise en effet par des biais disqualifiants et des conclusions contraires à celles ressortant de toutes les autres études. Le rapport interministériel de mai 2017 accorde d'ailleurs un crédit réduit à ce type d'études, de même que la Haute Autorité de Santé (HAS).

Les conclusions rendues par le CSST constituent quant à elle une réelle mascarade. Cette instance n'a en effet nullement intégré les éléments scientifiques cités précédemment, et n'a pas expliqué la partialité de sa composition. Ce CSST n'était en effet composé de cinq membres, n'ayant jamais utilisé le baclofène, un seul médecin, et aucun psychiatre ou addictologue.

Muriel GRÉGOIRE rejoint la séance.

Thomas MAES-MARTIN ajoute que le CSST ne comprend que trois membres français sur cinq, alors même que le directeur général de l'ANSM a affirmé, en 2017 que le baclofène constituait une affaire purement française, démontrant d'ailleurs par là même son manque de culture quant à l'ensemble des publications internationales parues sur ce sujet. Il relève en outre que le CSST qui avait été composé pour examiner la demande de RTU, censée ne concerner que 5 % des patients, était composé de neuf membres. La désignation d'un CSST limité à cinq membres pour examiner une AMM susceptible de concerner 100 % des patients apparaît donc particulièrement surprenante, sauf à considérer qu'il s'avère plus facile de contrôler une instance si ses membres sont peu nombreux.

Par ailleurs, alors que le Conseil d'État reconnaissait le 23 mai 2018 l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance et consacrait la validité des études Bacloville, Obade-ANGH et Pinot, le CSST concluait à son inefficacité, sur une base documentaire cinq fois plus réduite, sans prendre en considération l'étude Baclad et sans questionner la validité de l'étude CNAMTS/ANSM/INSERM. Les spécialistes ont pourtant officiellement contesté les inexactitudes proférées par le CSST sur les études Alpadir et Bacloville. Ni ces remarques, ni le communiqué de l'AP-HP du 17 mars 2017 confirmant l'efficacité du baclofène, ni la prise de position de la SFA n'ont été versés au dossier. Le CSST disposait pourtant d'une latitude d'universalisation documentaire, dont il n'a fait qu'un usage partial. Les limitations méthodologiques, les notions de non-significativité et de non-systématicité, ou encore les informations quantitatives n'ont ainsi été évoquées que pour certaines études.

Malgré ces éléments, le rapport du CSST reconnaît que les autres médicaments disponibles sont inefficaces, qu'aucun décès n'a jamais été imputé au baclofène, que la causalité des associations ne peut être établie, et que les effets indésirables sous baclofène sont le plus souvent réversibles et sans gravité. Les associations de patients rejettent donc les conclusions du CSST, et transmettent aux membres de la Commission 90 pièces scientifiques venant supporter cette opinion (*une clé USB est remise à chaque membre*).

Les associations Aubes et BACLOHELP sont donc favorables à l'utilisation du baclofène dans le traitement des patients alcoolodépendants à haute dose, jusqu'à 300 mg/j, sans limitation de durée. Les conditions d'utilisation suivantes doivent être mises en place pour garantir une administration pertinente et sécurisée :

- tous les patients souffrant d'un alcoolisme faible, modéré ou sévère doivent avoir accès au traitement. Les personnes ayant déjà dégradé certains de leurs organes, mais également celles souffrant de pathologies psychiatriques doivent également accéder aux traitements. Les troubles psychiatriques prédestinent en effet souvent les patients aux addictions, qui enrayent à leur tour l'efficacité des traitements médicamenteux ;
- afin de limiter les risques d'effets secondaires, il convient de commencer le traitement à des doses infimes et de les augmenter très lentement. Les effets secondaires survenant généralement dans les jours suivant l'instauration du traitement pour ensuite s'atténuer et disparaître rapidement, le suivi doit être particulièrement rapproché en phase d'initiation ;
- les patients présentant des fragilités rénales, cardiaques, respiratoires ou psychiatriques doivent faire l'objet d'un suivi pluridisciplinaire supplémentaire ;
- l'indifférence à l'alcool doit être l'objectif poursuivi. Une fois cette indifférence atteinte, certains patients pourront lentement réduire les doses de baclofène.

S'agissant de la gamme des doses quotidiennes à retenir, Thomas MAES-MARTIN rappelle qu'il est impossible de définir de manière générale la dose qui permettra au patient d'atteindre cette indifférence à l'alcool, cette dose pouvant varier de 30 à plus de 300 mg/j. La moitié des patients ont ainsi besoin de consommer plus de 180 mg/j pour ressentir un effet bénéfique. Les études sérieuses menées jusqu'à présent se sont fondées sur des doses pouvant atteindre 300 mg/j et ont démontré l'efficacité et la sécurité du médicament si ce dernier est correctement prescrit.

La sortie de l'alcoolisme étant un chemin de croix, le patient doit être accompagné par une personne de confiance assurant le lien avec les professionnels de santé. Un accompagnement psychologique et social paraît également indispensable pour que le retour à la vie s'effectue dans les conditions les moins brutales possible. La prise en charge sécurisée du patient implique ainsi un profilage très précis de ce dernier, des visites médicales préparatoires au traitement, un engagement solennel entre patient et médecin, une prise en charge pluridisciplinaire, et un protocole de seuils et de phases à aborder lentement jusqu'à la stabilisation du traitement. Les coûts liés à cette prise en charge doivent être mis en regard des coûts humains, sanitaires et sociaux de l'alcoolisme.

Le prescripteur de baclofène, de ville ou hospitalier, devra impérativement avoir suivi une formation spécifique, telle que celle proposée par le Réseau Addictions Baclofène (RESAB), ou encore un tutorat long avec un confrère expérimenté. Il doit maîtriser les fondamentaux de psychiatrie, d'addictologie, de cardiologie et de pneumologie, se rendre totalement disponible pour son patient en phase d'initiation, et savoir l'orienter rapidement vers les spécialistes adéquats en cas de survenue d'effets secondaires.

Thomas MAES-MARTIN se désolé enfin de constater que certains des membres de la Commission présentent des liens d'intérêt non négligeables avec les laboratoires Lundbeck et Indivior, qui commercialisent ou développent des concurrents du baclofène. Il souligne que le président de la Commission n'a pas déclaré ces liens.

Dans ces conditions, et alors que la communauté scientifique internationale apporte chaque semaine de nouvelles preuves d'efficacité du baclofène, rien ne semble pouvoir justifier que l'ANSM puisse en priver les malades, alors même que des produits comme le Subutex® ou la méthadone sont autorisés. Thomas MAES-MARTIN conclut en déclarant que l'histoire retiendra que des personnes se sont levées contre des travaux biaisés, des lobbys pharmaceutiques, des positions dogmatiques, une procédure truquée, et une perte de chance considérable pour les patients.

Au-delà des procédures contentieuses et pénales à venir, il demande donc la démission du directeur général et du directeur scientifique de l'ANSM, le report de la procédure d'examen, et sa réinitialisation.

4.2 Baclofène et Olivier Ameisen

Samuel BLAISE indique que, 14 ans après la découverte du Pr Ameisen, et après plus de 10 ans d'efforts menés par les associations de patients, de médecins, mais également de controverses, après plus de 250 000 patients ayant essayé le baclofène hors des indications de l'AMM, deux CSST et trois RTU, et une enquête CNAMTS/ANSM/INSERM ayant réuni contre elle l'ensemble de la communauté médicale, les associations Baclofène et Olivier Ameisen sont elles aussi convaincues de la nécessité d'accorder au baclofène une évaluation éclairée, indépendante et exhaustive. La saga du baclofène est en effet parvenue à son moment le plus critique, qui décidera de l'officialisation ou non du médicament dans le traitement de l'alcoolodépendance, et définira son cadre.

Samuel BLAISE souligne que l'enjeu qui réunit la Commission n'est pas uniquement celui du baclofène, mais également, pour la première fois de l'histoire de la médecine, de la suppression du *craving*. Ce nouveau concept médical constituerait une révolution thérapeutique. Lorsqu'un patient rencontre son indifférence, à l'alcool, l'addiction disparaît en effet soudainement et totalement de sa vie, lui rendant sa capacité à redevenir libre, et à objectiver son rapport avec un produit ayant guidé son existence pendant parfois des décennies. Cette nouvelle réalité thérapeutique correspond ainsi à une capacité renouvelée à se projeter dans un avenir reconstructible. Ce traitement génère bien évidemment des effets secondaires, et se caractérise également par la nécessité de fixer une dose sur mesure. En outre, l'indifférence survient brutalement, ce qui, après plusieurs décennies, peut s'avérer perturbant et soulever de nombreux questionnements, qui portent, au-delà de la molécule du baclofène, sur les modalités de réinscription d'un malade dans une nouvelle vie. Elle suppose donc un accompagnement global des patients.

Dès lors, le baclofène se prescrit à toute personne présentant une dépendance ou un *craving* à l'alcool. Les données disponibles ne mettent malheureusement pas en évidence de corrélation démontrée entre la dose efficace et le sexe, l'âge et le poids du patient. Samuel BLAISE identifie néanmoins trois facteurs clefs de succès :

- le traitement étant très contraignant, la motivation du patient constitue un élément essentiel durant la phase de titration pour atteindre l'indifférence ;
- le traitement étant complexe, le patient doit être informé et documenté pour s'appropriier son traitement et les notions de pharmacocinétique correspondantes ;
- le médecin doit être formé et disposé à engager une alliance thérapeutique ferme et forte avec son patient.

Une enquête menée en 2015 par l'association Baclofène auprès de 1 400 patients répondeurs au traitement montre que 90 % des patients devenus indifférents ont consommé des doses supérieures à 80 mg/j. 10 % d'entre eux ont eu besoin de plus de 300 mg/j, la moyenne posologique efficace s'établissant à environ 180 mg/j. Cette distribution se confirme d'ailleurs en analysant les quatre grandes études cliniques européennes, dont les résultats ont été présentés à Berlin en 2016. Les études Bacloville et Baclad, reposant sur des doses adaptables avec un plafond fixé respectivement à 300 et 270 mg/j, ont ainsi donné des résultats positifs, tandis que l'essai hollandais et l'étude Alpadir, reposant sur des doses fixes de 30, 150 ou 180 mg/j, se sont avérés négatifs. Le débat entre basse et haute dose n'a donc pas lieu d'être, l'enjeu consistant à identifier, pour chaque patient, la dose efficace.

Le processus thérapeutique des patients ayant répondu positivement au traitement est celui d'une titration lente, à raison d'environ 10 mg tous les trois jours, pour parvenir, en 63 jours, à une dose moyenne de 185 mg et à l'indifférence. Il convient ensuite de stabiliser le patient, puis d'entamer une diminution régulière des doses. À l'issue de cette phase, 30 % des patients sortent totalement du traitement, les 70 % restants conservant une dose résiduelle de baclofène. Samuel BLAISE précise que ce schéma thérapeutique fait partie d'un guide

destiné aux médecins et aux patients, publié en octobre 2017 et librement accessible sur les sites Internet des associations.

Le baclofène étant un supprimeur de *craving*, trois objectifs peuvent lui être assignés :

- la suppression du *craving* et l'atteinte de l'indifférence à l'alcool, qui peuvent se traduire par une abstinence passive, ou par la conservation d'une consommation résiduelle, non pathologique ;
- une consommation inférieure ou égale aux normes de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ;
- la durabilité de long terme.

D'après l'enquête de 2015 citée précédemment, 24 % des patients indifférents depuis deux ans indiquaient ainsi ne plus boire d'alcool, tandis que la moitié buvait moins d'une fois par semaine.

Pour obtenir ces résultats, l'attention doit être portée sur les précautions d'emploi pour anticiper, gérer et atténuer les effets secondaires qui sont la première cause d'échec du traitement. Ces derniers ont été présentés de façon exhaustive dans un guide édité par l'association Baclofène sur commande de l'ANSM. Ils touchent 80 % des patients et présentent un caractère aléatoire, ce qui complique le traitement et met à mal la motivation des patients. Ceux-ci doivent donc faire preuve de régularité, s'approprier leur traitement, rester en forte proximité avec leur médecin en phase de titration, adopter une bonne hygiène de vie, et consulter les forums. Les effets secondaires deviennent alors gérables, comme l'illustre le fait que, jusqu'à 300 mg/j, 90 % des patients ont pu conserver leur activité professionnelle. Ce constat est confirmé par l'étude en vraie vie BacloPhone, menée par l'hôpital de Lille sur 792 patients et n'observant aucun problème de sécurité majeur lié à l'utilisation du baclofène.

En revanche, l'alcool potentialise les effets secondaires du baclofène, qui est donc beaucoup mieux toléré par patients qui parviennent à contrôler leur consommation.

Le profil du patient susceptible d'être traité par baclofène est donc celui d'un patient informé, documenté, de préférence ambulatoire, et s'inscrivant dans des groupes de paroles. Le médecin doit quant à lui être formé à partir d'un contenu universitaire, être disposé à s'investir, et s'engager à fournir des consultations régulières en phase de titration. Par ailleurs, au seuil de 180 mg/j, qui correspond à la dose moyenne efficace, un rendez-vous en centre spécialisé pour un avis consultatif par un expert en addictologie pourrait être proposé, voire une cure de sevrage visant à maximiser les chances d'effet du baclofène.

Enfin, Samuel BLAISE pointe l'absence de stratégie thérapeutique alternative, au moins à court ou moyen terme. En l'état actuel des connaissances, ne pas soigner un patient revient à le condamner au silence et à le laisser dans une dérive physique, psychique, affective et sociale contraire aux exigences des valeurs de solidarité et de fraternité qui fondent le contrat social français. Il importe donc de dépasser les intérêts personnels et de permettre aux trois millions de personnes malades en France de se soigner. Pour la première fois, l'ANSM dispose de la possibilité d'autoriser le développement d'une découverte médicale dont les industriels s'empareront en tous les cas, et de définir les meilleures conditions d'utilisation pertinentes et sécurisées d'un médicament agissant contre une maladie responsable d'un mort toutes les dix secondes dans le monde.

Francis ABRAMOVICI pose la question de l'identité possible avec le traitement de la maladie d'Alzheimer, où il est finalement apparu que les médicaments, un temps perçu comme efficaces, s'avéraient beaucoup moins utiles que les mesures psychosociales. Ce constat pourrait-il être étendu au baclofène, compte tenu des résultats des études scientifiques disponibles ?

Didier SICARD rappelle avoir été un des premiers à s'opposer à la diffusion et au remboursement des médicaments contre la maladie d'Alzheimer, en raison de leur inefficacité, de leur dangerosité, et de la situation de conflit d'intérêts qui caractérisait leur promotion. Par contraste, il s'est engagé dans l'association Olivier Ameisen car, pour avoir présidé la conférence de consensus française sur le sevrage de l'alcool, il a longtemps été désespéré par l'absence totale de solution proposée aux malades. Didier SICARD a ainsi pu constater par lui-même l'effet du baclofène sur certaines personnes, qui découvriraient soudainement et à leur propre surprise l'indifférence à l'alcool. Il a alors été bouleversé de constater que la médecine se trouvait enfin en capacité d'aider ces personnes, avec un protocole thérapeutique dénué de tout conflit d'intérêts, plaçant le malade au centre. Or, ce progrès se trouve mis à l'encan en vertu d'effets secondaires mis en évidence par des études à charge, qui ne prennent pas en compte le caractère totalement novateur du baclofène. Les conditions d'utilisation du médicament doivent certes être mises en exergue, mais cette vision sécuritaire, exprimée dans la dernière RTU, a semblé constituer un recul, et non un progrès.

Albert TRINH-DUC lui demande s'il est interpellé par les interrogations qui subsistent sur la qualité scientifique des études françaises et leurs limites méthodologiques.

Didier SICARD relève que toute étude scientifique peut être critiquée en raison de ses biais. Le baclofène a toujours fait l'objet de prises de positions idéologiques. En l'occurrence, l'enjeu consiste à concevoir une étude prenant réellement en compte la spécificité des conditions de prescription du médicament, sans ignorer le bénéfice individuel et collectif du médicament.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir si les associations de patients ont envisagé de mettre en place un comité scientifique interne, qui proposerait une étude répondant aux standards internationaux tout en prenant en compte la complexité de la prise en charge telle qu'elle a été décrite précédemment.

Renaud DE BEAUREPAIRE estime que ce type de demande, répétée depuis des années, vise à retarder la reconnaissance du baclofène. L'étude Bacloville est à son sens parfaitement bien menée, et aurait été publiée si les éditeurs de journaux ne refusaient pas de prendre la responsabilité de la publication d'une étude à hautes doses de baclofène. Il rappelle que toutes les études se sont avérées positives, à l'exception de l'étude hollandaise, dans laquelle tout a été mis en œuvre pour empêcher les patients sous placebo de rechuter, et de l'étude Alpadir, qui a été mal conçue et mal menée du fait de l'incompétence des investigateurs. L'étude CNAMTS/ANSM/INSERM est quant à elle unanimement reconnue comme inacceptable. Au-delà, dès lors que 10 000 patients témoignent avoir été guéris par une molécule, leur parole devrait être prise en considération.

Bernard JOUSSAUME ajoute que 450 000 personnes sont mortes de l'alcool en dix ans, alors qu'aucun décès n'a été attribué au baclofène durant cette période.

Thomas MAES-MARTIN juge tout à fait légitime de s'interroger sur la limitation des études françaises. Les associations de patients demandent justement à la Commission de prendre également en compte les études américaines, australiennes, italiennes, ou allemandes, qui n'ont pas été versées au dossier. Garbutt, par exemple, après avoir été un fervent détracteur du baclofène, a reconnu ses effets au cours du symposium de Cagliari. Thomas MAES-MARTIN appelle donc la Commission à ne pas précipiter son jugement.

Il ajoute avoir transmis aux membres de la Commission une pétition ayant recueilli plus de 37 000 signatures, ainsi que des témoignages de milliers de patients, des témoignages judiciaires, et une centaine d'attestations de médecins évoquant plus de 5 000 patients pour lesquels le baclofène a fonctionné.

Albert TRINH-DUC demande si le laboratoire Ethypharm possède tous ces documents, et si les associations de patients l'ont rencontré pour porter ces informations à sa connaissance.

Thomas MAES-MARTIN explique qu'Ethypharm n'est plus en mesure de verser d'autres documents à l'ANSM. Les associations de patients ne se trouvent pas en contact avec le laboratoire, Thomas MAES-MARTIN ayant simplement rencontré son directeur scientifique et commercial à une occasion pour savoir s'il comptait se montrer agressif dans sa demande d'AMM. Elles ne sont en tous les cas nullement financées par Ethypharm. Thomas MAES-MARTIN souligne d'ailleurs que, le baclofène étant déjà utilisé, les associations de patients seraient légalement fondées à contester un refus d'AMM, indépendamment du laboratoire concerné. Ce refus mettrait en effet en péril la capacité des patients à utiliser le baclofène, car il ferait tomber la RTU.

Fabrice OLIVET relève que, comme le montre le précédent des traitements substitutifs aux opioïdes (TSO), l'expérience des usagers ne doit pas être considérée comme antinomique de la notion d'expertise. Il serait impensable de l'exclure de l'analyse. Les témoignages des associations d'usagers mettent en avant la mobilisation de la communauté concernée à la fois par une dépendance et par un éventuel remède. Une des différences majeures avec la problématique des opiacés réside cependant dans la place du produit.

À ce titre, Fabrice OLIVET souligne que le baclofène gagnerait probablement en crédibilité à condition de prévenir le danger qui consisterait, pour les usagers dépendants, à tout miser sur une solution pharmacologique. Une infinité de facteurs sont en effet en jeu dans les parcours de vie des patients, à commencer par les questions sociales, culturelles, psychologiques, et politiques. Entretenir l'illusion d'un baclofène fonctionnant pour tous les patients desservirait énormément la cause des associations de patients et pourrait créer des déceptions terribles, susceptibles d'être instrumentalisées.

Marion GAUD assure que les associations n'ont jamais prétendu que le médicament seul suffirait à traiter l'alcoolisme, mais ont toujours insisté sur l'importance du suivi psychosocial, qui pourrait simplement être optimisé par la prise d'un produit permettant d'arrêter de boire. Seuls les médias font la promotion d'une « molécule miracle ».

Bernard JOUSSAUME, qui prescrit à la fois des TSO et du baclofène, observe toutefois que les profils psychologiques des patients concernés diffèrent totalement, les personnes alcooliques étant plus souvent motivées pour se libérer de leur addiction.

Fabrice OLIVET dénonce également la centralité du produit pour les TSO. La différence avec l'alcool apparaît quand ce dernier est décrit comme constituant lui-même le problème, alors que ce dernier réside en réalité dans la dépendance. Il rejoint en tous les cas les représentants des associations sur le fait que la multiplication des études à charge ou à décharge brouille la perception du traitement, et sur la nécessité de remettre la parole des personnes concernées au centre.

Marion GAUD ajoute que le seul suivi psychosocial, même associé aux traitements actuels, s'avère insuffisant. L'INSERM montre ainsi qu'après quatre ans, seuls 10 à 20 % des patients restent abstinents.

Samuel BLAISE confirme que le baclofène est un excellent catalyseur mais ne permettra pas, à lui seul, de soigner trois millions de malades. Lorsque l'alcoolodépendance est devenue un parcours de vie, parfois ancré depuis les plus jeunes années, les patients atteignant leur indifférence doivent soudainement gérer l'effondrement de tout un univers fantasmagorique, et faire face à une vie détruite, avec des liens sociaux et familiaux distendus. L'accompagnement psychosocial présente donc un caractère essentiel pour certains patients. L'étude publiée en 2016 par Benjamin Rolland sur l'origine des patients entamant un traitement au baclofène démontre que ces derniers sont souvent des malades naïfs, n'ayant jamais entamé le moindre parcours thérapeutique, et qui perçoivent le baclofène comme une opportunité de démarrer un traitement. Le médicament doit cependant s'accompagner d'une démarche psychothérapeutique. Il souligne d'ailleurs que les soignants doivent porter un regard adapté sur les patients traités au baclofène qui viennent les consulter, dans la mesure où ces derniers n'entretiennent plus de rapport de déni avec l'alcool, mais viennent pour trouver des réponses et se reconstruire.

Hélène POLLARD relève que l'administration de baclofène à des personnes alcoolodépendantes, notamment à des doses très élevées, n'est pas anodine, ne serait-ce qu'en raison du mode d'action de la molécule. Elle demande si le baclofène doit être contre-indiqué pour certains profils de personnes.

Samuel BLAISE répond que ce traitement n'est pas indiqué pour un malade qui ne serait pas réellement motivé et autoréférent. Le patient doit en effet avoir pleinement conscience qu'il devra s'approprier son traitement, apprendre certaines données de pharmacocinétique, et gérer en pleine conscience son *craving*.

Sylvie IMBERT rappelle qu'avant la dernière RTU, certains patients recevaient des doses de 300 mg/j, sans que cela génère des difficultés particulières. En outre, tous les malades ne présentent pas d'effets indésirables, tandis que d'autres en présentent dès 30 mg/j. Il est donc impossible de raisonner en termes de doses.

Renaud DE BEAUREPAIRE annonce que des recommandations sur l'utilisation du baclofène sont en cours de rédaction. Il confirme qu'aucun lien direct ne peut être établi entre les doses prescrites et la tolérance au médicament. L'enjeu réside donc en réalité dans les précautions qui doivent être associées à l'instauration d'un traitement par baclofène. Des pathologies, comme l'épilepsie, la maladie de Parkinson, les syndromes d'apnée du sommeil, les troubles cardio-vasculaires, les antécédents d'hémorragies cérébrales, ou les souffrances cérébrales, par exemple, nécessitent d'exercer une surveillance plus étroite ou d'augmenter les doses très lentement. Aucune contre-indication absolue n'existe cependant, à l'exception des allergies.

Nicolas AUTHIER précise que la demande d'AMM d'Ethypharm mentionne l'hypersensibilité, le premier trimestre de grossesse, les épisodes dépressifs caractérisés, les idées ou comportements suicidaires à risque de passage à l'acte, et les antécédents de tentatives de suicide.

Renaud DE BEAUREPAIRE souligne que 8 000 bébés naissent chaque année en France avec des malformations liées à l'alcoolisme de leur mère. Or, aucune étude n'a mis en évidence d'effets tératogènes du baclofène.

Le baclofène peut en outre déclencher, chez des patients présentant des antécédents familiaux et individuels de bipolarité, des états maniaques. Il convient donc de s'enquérir, lorsqu'un patient consulte pour la première fois, d'éventuels antécédents de bipolarité et faire preuve de prudence dans l'administration du traitement. S'agissant du versant dépressif, en revanche, il estime que les cas de suicides correspondent en réalité à des situations dans lesquelles le baclofène est utilisé comme mode de suicide, mais n'en constitue pas la cause.

Thomas MAES-MARTIN relève en outre qu'il paraît logique qu'un laboratoire assortisse sa demande d'AMM des précautions maximales pour tenter de l'obtenir. L'objectif des associations de patients, par contraste, consiste à permettre au maximum de patients d'accéder au traitement. Thomas MAES-MARTIN souhaite d'ailleurs savoir pourquoi Nicolas Authier n'a pas déclaré ses liens d'intérêts avec Indivior.

Nicolas AUTHIER assure que tous ses liens d'intérêts sont dûment déclarés à l'ANSM et sur les plateformes dédiées comme la base Transparence Santé.

Jean-Michel DELILE témoigne du fait qu'une des raisons l'ayant poussé à s'impliquer dans le dossier du baclofène résidait dans la demande pressante des patients concernés, et dans le fait que le lancement de cette molécule a contribué à faire voler en éclat la représentation, alors dominante, du déni des patients. Il est en effet apparu que certains d'entre eux refusaient de faire appel aux services de soins parce que l'offre qui leur était proposée ne correspondait pas à leurs attentes, et que, dès lors que des perspectives différentes leur étaient données, ils se manifestaient pour se faire soigner. Les données de *big data* ont évalué à plus de 200 000 le nombre de personnes concernées par ce phénomène, ce qui constitue un résultat remarquable.

Jean-Michel DELILE rappelle par ailleurs que la RTU initiale contre-indiquait le baclofène pour les personnes souffrant de troubles bipolaires, alors même que ces troubles constituent une comorbidité majeure et altèrent très nettement le pronostic de la dépendance à l'alcool. Il lui paraîtrait aberrant d'exclure ces patients du bénéfice de ce traitement, même si des précautions d'emploi doivent effectivement être prises. De la même façon, les personnes présentant des troubles anxieux doivent être considérées comme faisant partie des publics cibles du baclofène.

La RTU initiale recommandait par ailleurs la prise d'un avis collégial au-delà de 120 mg/j. Les associations de patients ayant fixé ce taux à 180 mg/j, Jean-Michel DELILE s'enquiert des raisons de cette évolution. Il insiste en outre sur la nécessité d'inclure à cet avis collégial une prise en charge psychosociale.

Jean-Michel DELILE souhaite en outre s'assurer que la mission confiée à la Commission par l'ANSM ne consiste pas à analyser de façon exhaustive la littérature scientifique, mais uniquement à étudier le dossier d'AMM déposé par Ethypharm, qui ne repose que sur quelques essais.

Philippe VELLA explique que les membres de la Commission sont invités à se prononcer sur les données qui leur ont été transmises. Le rapport du CSST, tout d'abord, constitue une expertise scientifique sur les données versées par Ethypharm, les résultats de l'étude CNAMTS/ANSM/INSERM, d'autres études fournies par l'ANSM, et les données de pharmacovigilance du baclofène. S'y ajoute le résumé des caractéristiques du produit (RCP) proposé par Ethypharm, et les éléments versés dans le cadre des auditions.

Muriel GRÉGOIRE juge très intéressante l'approche clinique présentée par les associations de patients, et rejoint les propos tenus sur l'importance d'associer le produit à un suivi étroit des patients, notamment pendant la période de titration. Elle s'interroge sur d'éventuels éléments mettant en avant des décès liés à l'usage de baclofène.

Samuel BLAISE observe que le baclofène est prescrit depuis 45 ans en neurologie. Des millions de patients le consomment dans le traitement de la spasticité musculaire, à des doses pouvant atteindre 300 mg/j, parfois pendant des années. Les systèmes de pharmacovigilance nationaux déployés dans le monde entier n'ont pas fait état, depuis, d'une mortalité qui ferait du baclofène un produit extrêmement dangereux. Le suivi de pharmacovigilance mis en place en France en 2012 rejoint ces constatations. Enfin, l'étude BacloPhone de phase IV, dirigée par le CHRU de Lille et incluant 792 patients suivis pendant un an à compter de leur première ordonnance de baclofène, recense depuis 2016, chaque mois, le parcours posologique et les effets indésirables. Son premier rapport d'étape, rendu public en 2017, ne fait état d'aucune dangerosité quant à l'utilisation du baclofène. Cette molécule est certes puissante, mais ne présente pas de danger particulier dès lors qu'elle est prescrite dans de bonnes conditions. Les effets indésirables graves résultent en effet de prises de médicaments erratiques.

Marion GAUD pointe en outre le fait que toutes les associations de patients défendent le baclofène, ce qui ne serait pas le cas si des effets secondaires gravissimes avaient été observés depuis dix ans. L'étude CNAMTS/ANSM/INSERM est en effet totalement contraire à l'expérience recueillie sur le terrain depuis 10 ans.

Renaud DE BEAUREPAIRE ajoute que le baclofène est d'ailleurs, en neurologie, injecté directement dans le cerveau, à fortes doses, ce qui n'a jamais généré d'effets indésirables.

Pascale DUGAST est interpellée par le nombre de comprimés que les patients doivent ingérer. Elle s'interroge sur un éventuel problème d'observance posé par ce nombre de comprimés, notamment dans une pathologie souvent associée à un terrain psychiatrique, et demande s'il ne pourrait pas créer une incertitude sur les doses réellement consommées par les patients dans le cadre des études de vie réelle.

Sylvie IMBERT explique que ces enquêtes s'appuient sur la réponse spontanée par e-mail des patients, qui n'ont aucune raison de mentir sur leur consommation.

Thomas MAES-MARTIN ajoute que le baclofène ne présente pas d'effet addictif. Il précise en outre que le nombre de comprimés à ingérer résulte d'une carence du marché, qu'Ethypharm souhaite combler en développant une formule plus concentrée, afin de faciliter la prise.

Samuel BLAISE assure que le taux d'observance du baclofène est exceptionnellement élevé. Le grand nombre de comprimés à prendre constitue effectivement une contrainte, mais le baclofène 10 mg permet également d'ajuster finement le dosage au cours de la journée afin de mieux cibler le *craving*, avec la prise d'une dose importante une heure avant qu'il ne survienne.

Renaud DE BEAUREPAIRE indique que ces sujets sont justement évoqués dans le cadre de l'alliance thérapeutique qui doit se mettre en place pour accompagner le traitement au baclofène. Les discussions qui ont lieu dans ce cadre portent essentiellement sur les modalités de prise du traitement par les patients, le nombre de comprimés, leur répartition dans la journée, etc. Un processus de ritualisation de prise du traitement se met ainsi en place, de telle sorte qu'après un certain temps, le nombre de comprimés ne revêt plus aucune importance.

Marc BARDOU constate que les représentants des associations ont entamé leur propos par une attaque relativement frontale contre les membres de la Commission, accusés de s'opposer de façon idéologique à la mise à disposition du baclofène, alors que leur rôle consiste à se prononcer sur un dossier d'AMM.

Il souhaite par ailleurs obtenir des précisions sur l'étude dans laquelle les patients auraient été empêchés de rechuter. De la même façon, des assertions ont porté sur les raisons de la non-publication de l'étude Bacloville. Il lui semble pourtant que, dans tout autre contexte, cette étude n'aurait pas même été évaluée dans le cadre de l'examen d'une demande AMM. La modification des critères de jugement entre la constitution de la base de l'étude et l'analyse de ses résultats aurait été considérée comme totalement rédhibitoire.

Renaud DE BEAUREPAIRE confirme que l'attitude de l'ANSM suscite, chez les représentants de patients, le sentiment d'un jugement non objectif porté sur le baclofène, et d'un manque d'écoute quant au langage de vérité porté par les associations.

Il ne souhaite pas se prononcer sur l'étude Bacloville, un autre interlocuteur auditionné au cours de la journée étant plus à même de répondre. S'agissant de l'étude néerlandaise, il explique que ses résultats n'ont mis en évidence, après quelques mois de traitement, aucune différence entre le groupe baclofène et le groupe placebo en termes de maintien de l'abstinence. Or, dans cette étude, moins de 30 % des patients alcooliques sous placebo avaient rechuté après quelques mois, ce qui contredit totalement toutes les études menées en alcoologie. Il se trouve en réalité que ces patients ont été conservés à l'hôpital, sous psychothérapie intensive, et sans accès à l'alcool, pour aboutir à un taux de maintien de l'abstinence équivalent à celui du baclofène. Ces données sont totalement irrecevables.

Samuel BLAISE confirme avoir le sentiment que l'ANSM refuse le baclofène. Depuis des années, des dizaines de milliers de malades ont témoigné du fait qu'après avoir essayé plusieurs molécules, seul le baclofène les a aidés à réduire leur consommation d'alcool. L'arrivée sur le marché de nouvelles molécules autorisées malgré leur manque d'efficacité voire des alertes lancées par l'EMA crée en outre le sentiment d'un traitement inégalitaire au détriment du baclofène.

Marie-Christine PERAULT-POCHAT s'enquiert de la proportion de mésusage du baclofène.

Samuel BLAISE répond que le mésusage reste très faible. L'étude BacloPhone relève quelques cas d'effets indésirables graves résultant d'une prise erratique du traitement par le patient, ne respectant pas les recommandations de la deuxième version de la RTU. Le rythme de la titration reste toutefois propre à chaque patient. Les effets secondaires surviennent par ailleurs, dans la plupart des cas, lorsque la posologie augmente, le temps que le corps s'habitue au nouveau dosage. Si ces effets ne s'estompent pas, il est toujours possible de diminuer légèrement le traitement, ou de ralentir l'augmentation des doses. La gestion des effets secondaires n'est possible que si le patient connaît la pharmacocinétique de la molécule et s'approprie son

traitement, en s'appuyant également sur le savoir expérientiel consolidé dans le guide de bonnes pratiques proposé par les associations.

Marie BONNET remarque que les approches psychocorporelles, telles que les massages ou la sophrologie, n'ont pas été abordées comme s'insérant dans le traitement et la prise en charge des patients alcoolodépendants.

Samuel BLAISE confirme que toutes les mesures permettant au patient de sortir de sa maladie constituent des pistes valables, y compris l'approche psychocorporelle, les exercices de *neuro-feedback*, le sport, les groupes de parole, les nouveaux contacts sociaux, etc.

Albert TRINH-DUC s'enquiert du positionnement des associations par rapport aux alternatives thérapeutiques médicamenteuses. En outre, l'alliance thérapeutique et la connaissance du médicament étant primordiales pour assurer son efficacité et sa sécurité, il demande si tous les collègues d'enseignants partagent le même avis sur la pertinence du baclofène. Dans le cas contraire, l'accès au traitement pourrait se trouver restreint en fonction du lieu de vie des patients.

Samuel BLAISE répond que le baclofène constitue un des éléments de l'arsenal thérapeutique existant. Sa spécificité réside dans la suppression du *craving*, contrairement aux autres médicaments, qui sont des réducteurs de *craving*. Ces derniers présentent une utilité pour recréer de la conscience chez les patients les plus durement touchés en réduisant temporairement la consommation d'alcool, offrant ainsi un sas de décompression avant de s'orienter vers une libération complète de l'alcool. En outre, tous les patients n'étant pas répondeurs au baclofène, la réduction du *craving* constitue une mesure de réduction des risques. Il confirme par ailleurs que les médecins doivent être formés au maniement du baclofène. Le contenu de ces formations devra reposer sur un support rédigé par un collège d'universitaires et de patients experts. Les associations de patients ne se sont pas encore rapprochées des organismes de formation, mais devront effectivement faire preuve, à l'avenir, d'une grande vigilance quant au contenu pédagogique qui sera proposé aux médecins.

Thomas MAES-MARTIN précise que le rapport de la HAS qualifie l'efficacité des autres médicaments disponibles de très faible.

Marion GAUD, Bernard JOUSSAUME, Thomas MAES-MARTIN, Renaud DE BEAUREPAIRE, Samuel BLAISE, Sylvie IMBERT, Jean-Claude AMEISEN et Didier SICARD quittent la séance.

La séance est suspendue de 13 heures à 13 heures 45.

Elle reprend en présence de Jean-Claude TOMCZAK et Auguste CHARRIER.

4.3 CAMERUP (Coordination des associations des mouvements d'entraide reconnus d'utilité publique)

Jean-Claude TOMCZAK indique que la CAMERUP regroupe des associations comme Alcool Assistance, la Croix Bleue, Addiction Alcool Vie Libre, Alcool Ecoute Joie et Santé, et la Fédération nationale des Amis de la Santé. Cette association recouvre 20 000 membres, et environ 100 000 bénéficiaires, en incluant l'entourage des malades.

Jean-Claude TOMCZAK précise que les consommateurs de baclofène restent relativement peu nombreux au sein de l'association. Les patients qui sollicitaient la CAMERUP à propos du baclofène, à l'époque de grande médiatisation du produit, étaient généralement orientés vers un CSAPA. La formation reçue par les membres de l'association à propos de ce médicament mettait en outre en avant ses effets indésirables, ainsi qu'une présentation de ce produit comme molécule « miracle ». Actuellement, la CAMERUP est essentiellement sollicitée par des personnes se trouvant sous traitement de baclofène et souhaitant l'interrompre pour engager une démarche de soins différente.

Les associations ne traitent pas directement de la molécule, mais s'efforcent d'orienter les patients, selon leurs souhaits, vers les structures compétentes en la matière, c'est-à-dire les CSAPA ou les centres d'addictologie. Après une période initiale de fort intérêt, durant laquelle des idées erronées ont d'ailleurs pu circuler, le produit semble de moins en moins évoqué par les malades. Certains pharmaciens expriment des incertitudes quant aux conséquences de ce produit à long terme. Jean-Claude TOMCZAK remarque d'ailleurs que l'usage du baclofène dans le traitement de la sclérose en plaques est limité à 80 mg/j à domicile, et que la tentative d'extension de son usage à des cures d'amaigrissement a été assortie d'avertissements très alarmants. Il

paraît donc surprenant, dans ce contexte, que le malade alcoolique soit autorisé à consommer 300 à 400 mg/j de baclofène sans aucune difficulté.

Auguste CHARRIER estime quant à lui que le baclofène constitue une béquille supplémentaire dans la prise en charge des patients alcoolodépendants. En revanche, l'accompagnement de la prise du médicament lui semble insuffisant. A titre personnel, il a été frappé par la souffrance des familles de malades qui, après une communication intensive sur le baclofène, ont pu croire que ce médicament produirait des miracles, ce qui n'a pas été le cas. Les accompagnants de terrain des personnes alcoolodépendantes ont pu ainsi assister à la montée des espoirs, suivie d'une chute assez rapide devant les effets réels du produit. Les entourages se sont trouvés désemparés, et notamment les enfants, ce qui a généré une grande souffrance. Il semble donc, vu du terrain, que la prescription de ce produit, qui présente certainement des propriétés vertueuses, n'ait pas été suffisamment accompagnée.

Jean-Claude TOMCZAK confirme que cette prescription a été, pendant un temps, systématisée, alors qu'elle ne constituait pas nécessairement la meilleure solution pour tous les patients. Ce mouvement semble depuis avoir reflué, et la plupart des patients reviennent vers les associations pour interrompre le traitement. Il songe notamment à des personnes abstinentes qui pensaient, grâce au baclofène, pouvoir consommer à nouveau, et ont rechuté.

Marc BARDOU souhaite savoir si les représentants de la CAMERUP ont pu identifier un profil de patients davantage susceptibles de bénéficier du baclofène, ou si, après l'engouement initial, ils considèrent l'effet du produit comme globalement décevant.

Auguste CHARRIER estime que les « addicts » pouvant espérer retrouver une vie équilibrée grâce au baclofène sont les patients bénéficiant d'un suivi global, incluant un suivi psychologique. Il est en revanche beaucoup plus réservé à propos des malades qui se contenteraient de consommer le baclofène sans mener un travail plus large.

Jean-Claude TOMCZAK précise que la CAMERUP travaille en collaboration avec la *European Mutual Help Network For Alcohol Related Problems* (EMNA). Il en ressort que les autres pays européens ne connaissent pas cet usage du baclofène.

Claude SICHEL s'interroge sur l'effectif de personnes ayant essayé le baclofène auxquelles la CAMERUP a été confrontée.

Auguste CHARRIER répond que ce panel reste restreint, compris entre 200 et 300 personnes.

Marie BONNET s'interroge sur les différents types de trajectoires, autres que le baclofène, que la CAMERUP accompagne.

Jean-Claude TOMCZAK explique que deux catégories principales de patients sont à distinguer, selon que les personnes recherchent l'abstinence ou la réduction de leur consommation. Ces patients se voient proposer des mesures de réduction des risques, le suivi par une structure spécialisée en addictologie, des cures de sevrages, etc. Ils choisissent ensuite entre ces différentes options, en fonction de leurs souhaits.

Nicolas AUTHIER rappelle que l'indication demandée par le laboratoire dans sa demande d'AMM est la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance, il ne s'agit pas du maintien de l'abstinence.

Jean-Michel DELILE remarque que les représentants de la CAMERUP ne se positionnent pas tant par rapport au baclofène que par rapport au ressenti des usagers qu'ils accompagnent, et qui semble assez nettement dominé par un certain désillusionnement. Il s'enquiert donc du ressenti des patients quant aux autres médicaments actuellement disponibles.

Jean-Claude TOMCZAK indique que le médicament le plus fréquemment évoqué est Esperal® (disulfirame). Revia® (naltrexone) n'est quant à lui pas consommé au même stade que le baclofène. Les patients expriment également des interrogations sur Alcover®, qui n'est pas sur le marché en France.

Nicolas AUTHIER souhaiterait obtenir des précisions sur la prise en charge globale proposée qui devrait être assurée pour que l'utilisation du baclofène soit un succès.

Auguste CHARRIER explique que les personnes ayant accepté, parallèlement à la prise de baclofène, un suivi psychologique ainsi que la mise en place de thérapies annexes comme le yoga, la relaxation, etc., et la participation à des espaces de parole, ont enregistré des résultats non négligeables.

Nicolas AUTHIER demande si la réalisation de cette prise en charge globale lui paraît réalisable dans toutes circonstances, ou si elle doit intervenir dans des structures spécifiques.

Auguste CHARRIER estime que cette prise en charge devrait intervenir dans une structure spécialisée. Une des difficultés réside d'ailleurs dans le fait que les délais d'attente en CSAPA, par exemple, sont excessivement longs.

Jean-Claude TOMCZAK ajoute que le rôle de l'association consiste également à présenter à l'entourage des patients la nature réelle du baclofène, en expliquant que ses résultats dépendent de la personne concernée, de la continuité des soins, etc.

Antoine PARIENTE évoque la possibilité que la communication initiale sur le baclofène, très positive, ait été portée par des patients très bien accompagnés, ou par des patients différents de ceux que la CAMERUP a l'habitude de suivre.

Auguste CHARRIER n'est pas en mesure de répondre précisément à cette question, il a cependant le sentiment que le baclofène a été enjolivé lors de sa présentation initiale. Chaque personne addictée est en effet différente l'une de l'autre. Lorsque l'association a pour la première fois eu écho du baclofène, présenté comme un produit miraculeux, elle a effectivement eu un mouvement de rejet quant à ces promesses qui ne semblaient pas réalistes. La communication initiale a souffert d'une forme de malentendu, certains paramètres comme l'entourage, ou la difficulté de continuer à consommer un produit après y avoir été addicté, semblant avoir été oubliés.

Francis ABRAMOVICI craint que dans une optique d'accès aux soins, qui reste problématique, réserver aux seuls CSAPA la prescription du baclofène génère une perte d'accessibilité du traitement. Il demande donc si, dans l'expérience des représentants de CAMERUP, le médecin généraliste peut constituer un relais pertinent.

Jean-Claude TOMCZAK indique que les associations qu'il représente sont assistées et sollicitées par de nombreux acteurs, mais pas par les généralistes. Lorsqu'elles orientent un patient vers un sevrage, en passant par un médecin généraliste, par exemple, elles ne disposent d'aucun retour sur le suivi des patients. Ce constat ne se limite d'ailleurs pas au baclofène. Les associations n'ont en outre pas de visibilité quant à la formation des généralistes aux produits comme le baclofène.

Auguste CHARRIER dresse quant à lui un constat plus nuancé. S'il est vrai que les médecins généralistes ne sont globalement pas très aidants, certains d'entre eux s'investissent réellement dans cette problématique et consacrent beaucoup de temps à l'accompagnement des patients.

Jean-Claude TOMCZAK convient par ailleurs du fait que le baclofène présente souvent le mérite d'inciter *a minima* le patient à initier une démarche de soins.

Fabrice OLIVET s'interroge sur la place de la pharmacologie et du produit dans la démarche de sortie de la dépendance, ce qui l'amène à soulever la question de l'abstinence. C'est une question qui s'inscrit en symétrie parfaite de celle posée plus tôt à l'association Olivier Ameisen sur la centralité du produit. Dans le cas présent il faut inverser la proposition et parler du risque de centralité de l'abstinence.

La démarche de développement des mesures de réduction des risques liés à la consommation de drogues a par exemple fait l'objet de combats très virulents avec des associations d'abstinents percevant l'abstinence comme la seule réponse possible. La place du combat moral pour l'abstinence a ainsi longtemps été écrasante, avant d'être quasiment remplacée par l'extrême inverse. Il souhaite donc savoir dans quelle mesure cette question de l'abstinence se pose dans les débats au sein des associations membres de la CAMERUP, et dans quelle mesure elle peut influencer le jugement qu'elles portent sur toute solution alternative.

Jean-Claude TOMCZAK explique qu'à ses yeux, l'abstinence représente la solution idéale pour une personne réellement alcoolodépendante, à condition d'être librement consentie. Toutefois, d'autres possibilités existent. Si une personne souhaite opter pour une réduction de sa consommation, elle sera accompagnée dans son choix.

Jean-Claude TOMCZAK et Auguste CHARRIER quittent la séance.

George BROUSSE, Bernard GRANGER, Nicolas BALLON, Jean-François AUBERTIN, et Philippe JAURY rejoignent la séance.

5 Sociétés savantes (1ère partie – Psychiatrie)

5.1 AFPBN (Association française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie)

George BROUSSE rappelle que les addictions sont des pathologies qui renvoient à un comportement incontrôlable de recherche de plaisir ou de soulagement, qui explique la consommation persistante d'un produit malgré la connaissance de ses conséquences négatives. Ces pathologies sont des maladies chroniques, d'évolution lente, avec des rechutes fréquentes et des prises en soins au long cours.

Elles sont définies par divers symptômes, définis à l'échelle internationale, et qui font l'objet d'autant de cibles thérapeutiques, qui peuvent être de nature psychothérapeutique, mais également chimiothérapeutique et médicamenteuse. Les syndromes de sevrage, ou encore l'envie irrésistible de reprendre le produit constituent des exemples de ces symptômes.

L'alcoolodépendance entraîne des conséquences sanitaires et sociales majeures, avec deux à trois millions de personnes touchées, des pertes d'années de vie, des handicaps sévères, ou encore des pathologies cancéreuses. L'alcool représente ainsi la deuxième cause de mortalité évitable en France, avec 49 000 morts par an, et un coût social évalué à 120 milliards d'euros. Les patients sont suivis à la fois en médecine générale ambulatoire, par des médecins spécialistes, et à l'hôpital, pour des comorbidités addictives ou en services de psychiatrie.

Le traitement des pathologies addictives repose d'abord sur la compréhension de la maladie et sur une action biopsychosociale, intégrant trois composantes :

- cibler des aspects pharmacologiques, par exemple sur les récepteurs GABA/GLUT ou la dopamine ;
- assurer une prise en charge socio-environnementale ;
- accompagner le patient dans une démarche, qui doit s'inscrire dans une dynamique de soins.

La réduction des risques constitue un autre pilier de cette prise en charge.

George BROUSSE précise qu'il s'agit là d'un soin difficile, du fait des patients, qui sont relativement peu nombreux à s'orienter spontanément vers le système de soins, mais également du fait des traitements. La gamme thérapeutique disponible est restreinte, ce qui suppose de l'étoffer, et il s'avère également nécessaire de conduire des études en populations réelles. Enfin, les soignants éprouvent eux aussi des difficultés, car ils sont trop peu nombreux, et parfois peu formés. Une étude anglaise publiée dans *Plos One* démontrait ainsi que, sur 50 000 patients ayant été diagnostiqués comme alcoolodépendants, seuls 13 % bénéficiaient d'une prise en charge médicamenteuse efficace.

37 % de ces patients présentent en outre des comorbidités psychiatriques, qui se manifestent souvent par des troubles de l'humeur, des troubles anxieux ou des troubles de la personnalité. Un tiers des patients hospitalisés en psychiatrie souffrent ainsi d'addiction, d'où une prise en charge complexe et un pronostic défavorable.

Le baclofène, dans ce contexte, a fait l'objet d'une attente importante de la part des patients, des familles et des professionnels, avec des résultats très importants enregistrés dans un premier temps. Certains patients ont notamment décrit l'atteinte d'un stade d'indifférence, qui n'a pas été questionné d'un point de vue scientifique. Les premières études montraient une aide au maintien de l'abstinence, une réduction du *craving* et de l'anxiété, des actions sur les syndromes de sevrage ou le syndrome de stress post-traumatique, ou encore une efficacité sur les patients cirrhotiques.

Les approches randomisées et contrôlées ont en revanche fait apparaître des résultats plus mitigés. Une méta-analyse récente a ainsi mis en évidence un apport non contestable du baclofène jusqu'à 80 mg/j, mais des difficultés à apprécier l'apport des hauts dosages, avec une efficacité sur les patients les plus sévères et la nécessité de mettre en place une approche biopsychosociale. Ces données comportent peu de données sur les comorbidités, car elles n'ont pas pu, pour la plupart, inclure les patients comorbides sévères dans leur protocole. Des questions sur la tolérance ont été posées par plusieurs auteurs, ainsi que l'étude CNAMTS/ANSM/INSERM, avec des paliers de posologie à questionner, et la nécessité d'assurer une surveillance étroite, prévoyant au besoin une décroissance des dosages pour certains patients. Les troubles psychiatriques associés au médicament conduisent en outre à exclure de l'accès à ce médicament les patients les plus sévères, qui pourraient en tirer un bénéfice important, à condition d'être accompagnés.

Le baclofène devrait donc occuper une place dans l'arsenal thérapeutique, avec la nécessité d'adapter la réponse au traitement, par exemple par le biais d'une échelle visuelle analogique au *craving*, et de savoir le titrer correctement. L'accompagnement assuré par les médecins doit se fonder sur les objectifs des patients, qui doivent être formalisés, par exemple dans un carnet. George BROUSSE recommande également de sensibiliser les prescripteurs, de réserver les situations complexes aux praticiens spécialisés, et surtout de ne pas exclure du médicament les personnes atteintes de pathologies mentales.

L'AFPBN considère donc que le baclofène doit être autorisé, sous réserve d'une prise en charge psychosociale, avec la rédaction d'un carnet de suivi Baclofène, d'une limitation des situations complexes aux praticiens spécialisés, et d'une inclusion des patients présentant des pathologies mentales, en organisant des rencontres pluriprofessionnelles. De nouvelles études devront d'ailleurs être réalisées concernant les patients psychiatriques et comorbides. Des données de suivi au long cours devront être obtenues, la question des doses d'efficacité devra être précisée, et une communication apaisée avec le grand public devra être organisée.

5.2 CNPP (Conseil national professionnel de psychiatrie)

Bernard GRANGER relève que le CNPP, qui regroupe l'ensemble des sociétés savantes et des syndicats de psychiatres, s'est déjà prononcé sur le baclofène dans le cadre de la première RTU. Il a alors salué la reconnaissance d'un produit intéressant pour la prise en charge des patients alcoolodépendants, en sus de la prise en charge psychothérapeutique. Le CNPP a en revanche formulé des critiques, qui ont été prises en compte dans la deuxième RTU :

- l'obligation de prendre des avis de spécialistes à compter d'une certaine dose et de rendre une décision collégiale à compter de 180 mg/j paraissait excessivement difficile à mettre en œuvre, et n'a d'ailleurs jamais été appliquée dans la réalité ;
- la contre-indication du baclofène pour les malades atteints de troubles mentaux graves constituait un non-sens, le baclofène présentant un intérêt majeur pour ces patients, à condition que le suivi psychiatrique soit renforcé à l'initiation du traitement : cette contre-indication a été transformée en précaution d'emploi dans la deuxième RTU ;
- le poids des comorbidités psychiatriques dans l'addiction à l'alcool rendant les psychiatres tout à fait aptes à prescrire le baclofène, il convenait de ne pas restreindre la prescription du médicament.

Bernard GRANGER souligne par ailleurs que l'expérience clinique rejoint le dossier scientifique, dans un cadre très particulier de repositionnement d'une molécule disposant déjà d'une AMM dans une autre indication. Le baclofène s'impose de façon ascendante, à partir de l'expérience des patients, contrairement au processus habituel selon lequel un laboratoire présente un dossier calibré, répondant à des procédures réglementaires clairement définies, mais présentant des failles. Le baclofène s'est imposé ainsi par le biais des associations de patients et des médecins prescripteurs, avec des données de suivi de cohorte, et relatives au mode d'action de la molécule, des données pré-cliniques et cliniques. Bernard GRANGER note d'ailleurs l'immense cohérence de ce dossier, le mode d'action du baclofène et son effet sur l'appétence à l'alcool étant clairement montrés par des études menées sur l'animal. Les études d'imagerie démontrent également son action sur le circuit de la récompense. Enfin, les études en double aveugle, même si elles n'ont pas été menées de façon totalement satisfaisante, montrent que le baclofène est efficace, ce que confirment les méta-analyses. L'étude Bacloville et l'étude récente de Garbutt, qui n'ont pas encore été publiées, devraient renforcer ce constat. La grande cohérence de ces données soulève un espoir thérapeutique très important.

Le CNPP estime donc que, compte tenu des données disponibles à ce jour, le baclofène devrait disposer d'une AMM. Bernard GRANGER rejoint les critiques exprimées sur l'étude CNAMTS/ANSM/INSERM, qui ne lui semble pas probante, et le rapport du CSST.

Le profil des patients répondeurs n'est en revanche malheureusement pas connu. Aucun critère biologique formel permettant d'identifier ces patients répondeurs *a priori* n'a pu être dégagé, le point majeur résidant en réalité dans la motivation du patient et du médecin. De la même façon, les doses quotidiennes à retenir doivent être personnalisées, car elles dépendent de la personne concernée.

L'objectif thérapeutique consiste à retrouver un rapport normal à l'alcool. Les précautions d'emploi à respecter sont parfaitement décrites dans la deuxième RTU, et le cadre de prise en charge doit être adapté à chaque patient. Enfin, s'agissant du profil des prescripteurs, Bernard GRANGER précise que ces derniers doivent être expérimentés et formés, indépendamment de leur spécialité.

Nicolas BALLON pointe quant à lui la difficulté, en addictologie, à démontrer l'efficacité d'un traitement par le biais des études habituelles. Un des éléments explicatifs des résultats divergents qui ressortent des différentes études réside dans l'hétérogénéité du phénotype addiction. Les personnes alcoolodépendantes ne constituent en effet pas un groupe homogène, d'où l'intérêt de faire émerger la démarche de soins à partir de la clinique, pour, dans un second temps, affiner l'identification *a priori* des patients répondeurs, grâce à des études complémentaires.

5.3 RESAB (Réseau addictions baclofène)

Jean-François AUBERTIN indique qu'il est médecin généraliste et que dans le cadre de sa pratique, il prend en charge des problèmes d'addiction depuis de nombreuses années. Il explique que le RESAB est une association de psychiatres, de médecins généralistes et de pharmaciens, qui s'est constituée lors de la commercialisation du baclofène et de la publication du livre d'Olivier Ameisen, dans le but d'assurer la formation des intervenants, médecins, pharmaciens, etc. Les premières formations ont débuté en 2013, 1 200 praticiens ont pu en bénéficier.

Jean-François AUBERTIN rappelle que les premières études du baclofène sur l'animal ont porté sur ses effets chez le rat cocaïnomanie ou alcoolique. Elles ont démontré un effet du baclofène sur la consommation d'alcool par le rat à partir de 0,4 mg/kg. Olivier Ameisen a rapporté ce résultat dose au poids de l'homme, ce qui l'a amené à conclure qu'une dose de 270 mg permettait d'atteindre l'indifférence. Il remarque cependant que la détermination de cette dose nécessaire reste très difficile, tant elle varie d'un patient à l'autre et dépend d'une multitude de facteurs.

Les patients concernés par l'utilisation du baclofène sont ceux qui présentent une consommation excessive d'alcool avec perte de contrôle. Une étude récente menée sur les maladies hépatiques comme la cirrhose décompensée montre par ailleurs l'intérêt du baclofène dans ces pathologies. L'indication initiale mentionnait également l'échec des autres traitements, et le volontariat du patient constitue un élément central. Jean-François AUBERTIN précise que la médiatisation de la molécule a généré, dans les cabinets de ville, un afflux de patients demandant à essayer le baclofène et a permis une libération de la parole. Cette demande n'existait pas avec les autres molécules, et elle constitue la première étape de l'alliance thérapeutique.

S'agissant des gammes de doses à appliquer, Jean-François AUBERTIN confirme que le protocole doit prévoir une progression lente de la posologie, sans limite de temps ni de posologie. La difficulté de la gestion des effets secondaires constitue donc effectivement une question fondamentale, qui crée la nécessité de prévenir et d'informer correctement le patient.

Les objectifs à long terme sont définis en fonction des souhaits du patient, qu'il s'agisse de l'abstinence, de l'indifférence à l'alcool, ou de la réduction de la consommation.

Les précautions d'emploi à appliquer résident dans la gestion des effets secondaires, ou encore la réalisation d'un bilan rénal avant la prescription. Une des difficultés majeures réside par ailleurs dans les problèmes psychiatriques, et notamment les virages maniaques que le baclofène peut favoriser. Les antécédents du patient doivent donc être connus précisément avant d'entamer le traitement. Jean-François AUBERTIN reste en revanche relativement dubitatif quant aux crises d'épilepsie décrites dans la littérature, ce symptôme étant également associé à la consommation d'alcool.

Pour ce qui est du cadre de prise en charge des patients, la recommandation centrale du RESAB consiste à former les médecins prescripteurs aux modalités d'utilisation de ce médicament, ainsi que les psychiatres. À titre personnel, Jean-François AUBERTIN était parvenu à mettre au point une consultation dans son cabinet, une microstructure, incluant l'intervention d'un psychologue, d'un éducateur spécialisé, ainsi qu'un temps dédié à un examen par Fibroscan pour les cas d'hépatites C ou les fibroses hépatiques. Cette approche psychosociale présente un caractère fondamental dans le traitement des addictions, qui impose de s'intéresser à la trajectoire de vie du patient davantage qu'à la substance consommée. Il lui apparaît indispensable de se donner les moyens de prendre en charge ces patients.

Philippe JAURY explique que la prescription du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance a débuté en raison du manque d'alternatives efficaces sur le long terme. Il a été impressionné par les effets de cette molécule sur certains patients, qui, alors que leur objectif consistait à diminuer leur consommation d'alcool, sont parvenus à l'abstinence sans l'avoir visée initialement. Malgré 225 000 consultations réalisées durant sa carrière, il n'a jamais connu d'autres produits présentant de tels résultats. Il publiera d'ailleurs prochainement

un suivi de cohorte portant sur 150 patients, portant sur 3 ans et faisant état de résultats cliniques remarquables.

Philippe JAURY précise que le RESAB dispense des formations agréées par l'Organisme gestionnaire du Développement professionnel continu (OGDPC) et a permis de former 1 149 médecins, dont 716 médecins généralistes, 258 psychiatres, 46 médecins travaillant en CSAPA, 21 gastroentérologues et 106 pharmaciens.

Il souligne ensuite que l'étude de Garbutt présentée au symposium de Cagliari fait état de résultats extrêmement positifs pour le baclofène à 90 mg/j. Une étude australienne présentée lors de ce même symposium commence en outre à cibler un génotype de patients répondeurs. Si l'AMM est accordée au baclofène, il se propose d'ailleurs de mener une étude génétique portant sur 1 000 patients.

Marc BARDOU s'interroge sur la capacité à conduire des études permettant de démontrer l'efficacité du baclofène, et éventuellement de définir le profil des patients susceptibles d'en bénéficier. Ce bénéfice est en effet largement remis en question, avec de nombreuses données contradictoires.

Nicolas BALLON n'estime pas nécessaire de mener des études supplémentaires. En revanche, la poursuite de la prescription et l'accès plus large à cette molécule permettront d'affiner les critères qui permettront par la suite de conduire des études pour déterminer les profils de répondeurs.

Philippe JAURY ajoute que les méta-analyses consolident des études portant sur des patients abstinents au début du protocole, et dont l'objectif consiste à maintenir l'abstinence, avec des titrations excessivement rapides, une exclusion de toutes les comorbidités, etc. Ces études ne correspondent nullement aux conditions de vie réelle. Le protocole de prescription, par exemple, ne doit pas se fonder sur un objectif de dose défini en amont, mais sur la stabilisation de la posologie lorsque le patient atteint l'indifférence. Il confirme qu'il ne paraît pas nécessaire de mener des études supplémentaires, à l'exception de celle qu'il proposait sur le génotype des patients répondeurs.

Marc BARDOU remarque cependant que le fait d'accorder une AMM avant de réaliser les études conduirait à inverser l'ordre de la preuve.

Philippe JAURY faisait référence aux études de suivi. Il remarque d'ailleurs que toutes ces précautions n'ont pas été prises pour autoriser la prescription de Subutex®, qui a été poussée par les patients, et a permis de sauver des centaines de milliers de patients. S'agissant du baclofène, les effets indésirables résultent essentiellement d'un manque de formation du médecin, ou d'un non-respect de son protocole de traitement par le patient. L'enjeu réel consiste donc à assurer le suivi de la prise en charge et la formation du médecin, indépendamment de sa spécialité. Il perçoit d'ailleurs un mépris pour les médecins généralistes dans l'argument selon lequel ces derniers seraient incapables de prescrire du baclofène, d'autant que ce médicament présente des risques bien plus limités que d'autres molécules comme la méthadone ou la prégabaline, qui sont largement distribués.

Bernard GRANGER observe que de très nombreuses études en double aveugle contre placebo ont été menées sur le baclofène. Certaines d'entre elles ont fait apparaître des effets positifs, qui auraient été de nature, pour d'autres médicaments, à octroyer une AMM. Les études de suivi de cohorte et l'expérience des patients, même si elles reposent sur un niveau de preuve plus faible, ne sauraient en outre être ignorées, de même que la position des addictologues et des psychiatres. Les preuves d'efficacité du baclofène existent donc, de manière indéniable, et il s'étonne que la Commission puisse suggérer le contraire. Les méta-analyses les plus récentes, qui ne prennent pas en compte les études positives en cours de publication, concluent en effet à l'efficacité du baclofène. Il signale en outre que, lors de l'évaluation du rapport bénéfice/risque du baclofène, le bénéfice en a été minoré, car les dommages entraînés par la prise chronique d'alcool n'ont pas été pris en compte.

Marc BARDOU explique que les membres de la Commission sont invités à se prononcer sur la demande d'AMM déposée par le laboratoire. Or, dans ce cadre, la discussion sur le niveau de preuve de l'efficacité du baclofène et la multiplication des méta-analyses prouve bien que les données disponibles suscitent des interrogations, tant en termes d'efficacité que de sécurité.

Bernard GRANGER relève cependant que ces interrogations se posent également pour les médicaments qui disposent déjà de l'AMM dans cette indication. En outre, le dossier soumis à la Commission porte sur le repositionnement d'une molécule ancienne, et d'un médicament générique depuis des années. Il s'inscrit dans un contexte très particulier de dérive de *l'evidence based medicine* vers la *finance based medicine*. Le cadre

réglementaire dans lequel s'inscrit la Commission n'est donc pas nécessairement le plus adapté pour traiter de ce sujet.

Il souligne que la France dispose d'une occasion unique de marquer une étape dans la lutte contre l'addiction à l'alcool, et que les travaux quelque peu bâclés mis en avant par l'ANSM ne sont pas à la hauteur de l'enjeu. Il avait adressé, dès 2011, une lettre au directeur général de l'ANSM dans laquelle il l'invitait à faire en sorte que le système de mise sur le marché et de pharmacovigilance français n'empêche pas le pays de se saisir de la découverte d'un médecin français en autorisant la mise sur le marché du baclofène. Ce dernier a en effet représenté, dans la prise en charge de l'alcoolisme, un changement considérable, que tous les cliniciens ont pu constater.

Antoine PARIENTE relève que la non-publication de l'étude Bacloville a été évoquée à plusieurs reprises par les associations de patients, qui ont suggéré que cette publication s'était heurtée à des obstacles surprenants. Il souhaite obtenir des précisions sur ce point de la part de Philippe Jaury. De la même façon, il souhaiterait savoir pour quelles raisons les conclusions de l'étude CNAMTS/ANSM/INSERM sont rejetées par ces associations.

Philippe JAURY indique avoir rencontré des difficultés avec les éditeurs de plusieurs revues scientifiques, qui souhaitaient apporter des modifications importantes à l'étude Bacloville. Les discussions se poursuivent avec la plus grande revue d'addictologie, dont les *reviewers* souhaitent publier l'étude, mais dont l'éditeur principal a demandé une modification du plan d'analyse statistique pourtant validé, et exigé l'ajout d'une analyse de sensibilité figurant déjà en annexe de l'étude.

S'agissant des résultats sur lesquels la Commission travaille, Philippe JAURY rappelle que l'AP-HP a vendu la base de données au laboratoire Ethypharm, qui a ensuite mené son propre plan d'analyse statistique, en modifiant le protocole en cours d'étude, pour tenter de le faire correspondre avec l'étude Alpadir. Cette modification ne résulte nullement de son initiative, qui a d'ailleurs présenté, dans le passé, les résultats de l'étude Bacloville, sur la base du plan d'analyse statistique de l'AP-HP.

Cette situation paraît extrêmement surprenante, et Philippe JAURY nourrit d'ailleurs quelques doutes sur les méthodes employées par l'ANSM. Par exemple, en réponse aux 4 200 déclarations d'effets indésirables survenus avec le Levothyrox®, dont 2 694 effets indésirables graves, 12 mises en jeu du pronostic vital, 10 décès et 92 invalidités, l'ANSM a demandé une étude d'imputabilité, alors qu'elle a mené, pour le baclofène, une étude de corrélation. Ces éléments créent la sensation que les produits ne sont pas jugés selon les mêmes critères.

Nicolas AUTHIER juge tout de même que les résultats présentés par Ethypharm s'avèrent relativement étonnants, au point de questionner la volonté réelle du laboratoire de commercialiser ce médicament.

Philippe JAURY rappelle que ce dernier a été amené à comparer les études Alpadir et Bacloville dans le cadre de sa demande d'AMM, ce qui n'était pas réalisable.

Albert TRINH-DUC note que les associations de patients, à la différence sociétés savantes, ont souligné que le baclofène n'était efficace qu'à des posologies élevées, et n'ont pas abordé la question du *craving* dans les mêmes termes. Ces divergences ne facilitent pas un positionnement sur la place du baclofène dans l'arsenal thérapeutique et le phénotypage des patients concernés.

Bernard GRANGER estime au contraire que les associations de patients ont tenu des propos relativement proches de ceux des sociétés savantes. Elles ont pointé la nécessité d'individualiser les posologies, en administrant d'abord des doses faibles, augmentées progressivement jusqu'à obtenir l'effet thérapeutique souhaité. Elles sont probablement sensibles au fait que la fixation d'une dose trop basse reviendrait à exclure certains patients répondeurs, mais rejoignent les sociétés savantes sur la nécessité d'administrer un traitement sur mesure.

Au-delà, tout patient présentant une consommation excessive ou une dépendance à l'alcool peut être aidé par le baclofène, sans qu'il soit possible d'identifier *a priori* les patients répondeurs. Le ressenti des patients varie lui aussi d'une personne à l'autre. Il convient simplement que le patient soit motivé et accepte le traitement.

George BROUSSE ajoute que le phénotypage de la réponse au traitement n'existe pas dans le champ de la maladie mentale. Il est par exemple très difficile de prédire quel traitement conviendra à un patient présentant un syndrome dépressif ou schizophrénique, en raison du caractère multifactoriel de ces pathologies. Tout patient présentant une pathologie mentale doit être traité à l'aide des traitements disponibles, et les stratégies thérapeutiques doivent être mises en place progressivement, en fonction de sa réponse au traitement.

Marie BONNET souhaite savoir si les représentants des sociétés savantes estiment possible de progresser dans la connaissance du soutien psychosocial le plus approprié pour les patients traités par baclofène.

Nicolas BALLON explique que cette question met en évidence les limites du modèle basé sur les essais randomisés contre placebo, qui ne fonctionne pas pour toutes les pathologies. Face à l'hétérogénéité du phénotype addiction et à la complexité de la pathologie, il convient de revenir à des études plus pragmatiques et proches de la réalité. Ces limites expliquent d'ailleurs les divergences de résultats pointées par la Commission.

George BROUSSE ajoute que l'attention portée au patient et l'empathie constituent des éléments déterminants dans l'accompagnement des personnes alcoolodépendantes. Des méta-analyses publiées dans les années 2010 sur les techniques psychothérapeutiques pouvant être associées à la prise en charge de l'alcoolodépendance ont mis en évidence l'intérêt des thérapies de type cognitivo-comportemental, mais également des thérapies systémiques et analytiques. En réalité, il convient que le thérapeute maîtrise la technique qu'il emploie pour accompagner ses patients en difficulté, en mettant en place les stratégies les plus variées possible.

Jean-Michel DELILE appuie les propos tenus par les représentants des sociétés de psychiatrie, notamment s'agissant de la contre-indication du baclofène pour les patients présentant des troubles psychiatriques. La comorbidité psychiatrique constitue en effet un facteur prédictif de l'addiction sévère, et ne saurait donc constituer un motif d'exclusion du baclofène.

Muriel GRÉGOIRE rejoint quant à elle les propos tenus sur l'hétérogénéité des phénotypes et la nécessité d'individualiser les traitements.

Albert TRINH-DUC demande si la Commission pourrait accéder aux résultats obtenus par Philippe JAURY dans le cadre de l'étude Bacloville.

Philippe JAURY indique avoir présenté un diaporama sur ses résultats à plusieurs reprises, dans le cadre de congrès mondiaux. Il ne s'oppose pas à transmettre à nouveau ce diaporama de présentation à l'ANSM, mais assure que cette dernière en dispose déjà.

Il ajoute que la prise en charge des patients alcoolodépendant est bio-médico-psychosociale. Cette prise en charge globale repose sur une coopération entre les praticiens.

George BROUSSE, Bernard GRANGER, Nicolas BALLON, Jean-François AUBERTIN, et Philippe JAURY quittent la séance.

Aram KAVCIYAN, Xavier AKNINE, Benjamin ROLLAND, et Maurice DEMATTEIS rejoignent la séance.

6 Sociétés savantes (2e partie – Addiction)

6.1 FA (Fédération Addiction)

Aram KAVCIYAN rappelle que l'abus et le trouble de l'usage de l'alcool sont à l'origine de 49 000 morts par an en France. La dépendance à l'alcool représente en outre un des facteurs aggravants des inégalités sociales de santé, et se caractérise par une grande difficulté d'accès aux soins. Le taux de personnes ayant effectivement accès aux soins parmi toutes celles qui devraient en bénéficier est ainsi estimé à 10 %.

Si des progrès importants ont été réalisés dans le domaine des interventions psychosociales depuis la fin du dogme de l'abstinence, notamment en ce qui concerne le repérage précoce, les entretiens motivationnels, le développement de programmes comme Alcochoix+, les actions de réduction des risques et la possibilité d'orienter les accompagnements thérapeutiques vers la réduction des consommations, les possibilités de traitement médicamenteux restaient toutefois limitées, compte tenu de leur efficacité modérée. Les controverses relatives au baclofène prennent place dans ce contexte particulier.

La FA a soutenu très activement la mise en place de la première RTU, notamment au travers d'un communiqué intitulé « Baclofène, assez tergiversé ». Il paraissait en effet impossible aux professionnels de soins de ne pas répondre à l'attente des patients, qui confirmait que le prétendu déni des alcooliques résultait bien souvent d'une offre de soins restrictive, orientée uniquement vers l'abstinence. Le baclofène bénéficiait alors de données encourageantes dans le domaine des addictions, notamment à la cocaïne et à l'alcool, du fait de son

action GABA-B. Il restait à établir sa sécurité d'emploi à des posologies parfois élevées nécessaires pour certains patients et à confirmer son efficacité.

Xavier AKNINE ajoute que, pour les cliniciens, l'efficacité du baclofène semble établie. Les dernières méta-analyses confirment cette impression favorable des cliniciens. Le débat sur le rapport bénéfice/risque des dosages élevés n'est cependant pas clos, et les cliniciens observent qu'une posologie réduite ne permet pas de répondre à toutes les situations, comme l'a montré l'expérience des médecins dans le cadre de la RTU révisée, limitant la prescription à 80 mg/j, et qui a pu entraîner des difficultés pour certains patients. Nombre de prescripteurs ont d'ailleurs refusé d'appliquer cette RTU révisée à leurs patients lorsque ces derniers étaient bien équilibrés à des posologies supérieures, afin de ne pas leur faire courir le risque d'une réalcoolisation. La plupart des pharmaciens ont accepté d'honorer ces prescriptions hors RTU.

Les données de sécurité ne peuvent être éludées, mais doivent être mises en perspectives avec ces avancées cliniques.

Xavier AKNINE relève qu'alors que l'étude multicentrique de Beraha n'a pas noté de supériorité du baclofène dans les doses élevées, mais une plus grande fréquence d'effets indésirables, l'étude de BACLAD conclut au contraire à une supériorité des hautes doses de baclofène par rapport au placebo sur le critère du nombre de jours cumulés d'abstinence sur une période de 12 semaines, avec une très bonne tolérance. Les études Bacloville et Alpadir mettent en avant une efficacité modérée sur la consommation d'alcool, mais confirment l'action du baclofène sur la réduction du *craving*. L'étude Obade montre que 77 des 103 patients suivis, traités par baclofène pendant 12 mois, ont pu atteindre un niveau de consommation à faible risque, dont 55 cas d'abstinence. 30 % de ces patients utilisaient une posologie supérieure à 90 mg/j, sans aucun effet indésirable grave ni aucun décès signalé. La fonction hépatique de l'ensemble des patients suivis s'est en outre améliorée. Enfin, l'étude du professeur Van Der Brink (Université d'Amsterdam) fait état d'un effet bénéfique du baclofène, principalement porté par les études sur les faibles doses, tandis que les effets indésirables surviennent avec des dosages élevés, ce qui devrait conduire à utiliser le baclofène en deuxième intention et à réserver les fortes doses aux plus grands buveurs.

Concernant les questions posées par l'ANSM, Aram KAVCIYAN précise qu'environ 200 000 personnes ont entamé un traitement au baclofène en France entre 2007 et 2013, avec dans 60 % des cas une primo-prescription en ville, par environ 9 000 médecins généralistes. La FA considère qu'il s'agit là d'une avancée considérable dans l'accès aux soins. La méta-analyse du Pr Van Der Brink rejoint par ailleurs l'avis des prescripteurs de la FA quant à l'efficacité de ce médicament. La FA est donc bien favorable à l'usage du baclofène dans le traitement des patients alcoolodépendants.

Elle considère en outre que ce médicament s'adresse surtout aux patients en situation de dépendance sévère.

S'agissant des gammes des doses quotidiennes à retenir, la FA jugerait inopportun de limiter la posologie en soin de premier recours. La posologie optimale doit en effet être déterminée au cas par cas, en fonction des bénéfices et des risques, et à chaque moment du parcours de soins du patient. Une dose maximale à ne pas dépasser d'environ 300 mg/j pourrait toutefois être retenue.

L'objectif thérapeutique à atteindre réside dans la réduction de la consommation d'alcool, et dans le nombre de jours de consommation massive sur une période donnée.

Enfin, parmi les précautions d'emploi à respecter, Aram KAVCIYAN souligne que le baclofène doit être prescrit à des doses progressives, avec des prises fractionnées et réparties pendant la journée en fonction des habitudes de consommation d'alcool des patients et de l'intensité de leur *craving*. L'information la plus large possible des patients constitue également un élément important, ainsi que la surveillance rapprochée des effets secondaires éventuels. La prise en charge devrait en outre faire l'objet d'un avis collégial impliquant un addictologue pour traiter des situations complexes, avec la possibilité de proposer au patient un accompagnement par des structures spécialisées dans l'addiction.

Xavier AKNINE confirme que la difficulté du maniement de ce traitement est liée aux événements indésirables qu'il peut entraîner, particulièrement à forte dose. Il convient donc de former les médecins généralistes de ville pour assurer ces prescriptions, et de prévoir la possibilité d'orienter les cas complexes ou justifiant un suivi transdisciplinaire vers les structures spécialisées en addictologie. Enfin, le baclofène constitue un excellent outil d'accès aux soins, qui a généré un enthousiasme chez de nombreuses personnes ne trouvant pas d'intérêt thérapeutique dans les outils préexistants. Il s'agit d'un médicament pertinent pour réduire le *craving*, conforter la réduction de la consommation d'alcool, et réduire les risques.

Aram KAVCIYAN conclut en soulignant que dans les pathologies complexes comme les addictions, il importe de produire une démarche clinique expérimentale rigoureuse, adaptant les traitements en fonction des effets attendus et observés au cas par cas, et s'appuyant sur une forte alliance thérapeutique avec les patients. Le baclofène, par ses modalités de prescription, favorise particulièrement cette alliance thérapeutique. Pour les cas complexes, les approches globales et intégratives sont par ailleurs fondamentales. Enfin, l'intégration de l'expertise des usagers de la santé doit constituer un élément primordial des décisions prises par l'ANSM.

6.2 FFA/CUNEA (Fédération française d'Addictologie/Collège Universitaire des Enseignants d'Addictologie)

Benjamin ROLLAND indique être, outre un prescripteur de baclofène, responsable, entre 2010 et 2014 du dispositif CAMTEA, qui a permis l'accès de plus de 500 personnes au baclofène en région Hauts-de-France, avant la première RTU. Ce dispositif a permis de colliger un certain nombre de données de cohorte qui ont permis des études sur la sécurité du produit dans cette utilisation. Il est également responsable scientifique de l'étude BacloPhone menée en 2016 par le CHRU de Lille. Il s'agit d'une étude de pharmaco-surveillance téléphonique qui vise à recruter plus de 700 patients, dont 217 ont déjà été recrutés à ce jour. Ces patients sont suivis pendant un an après initiation, avec l'étude systématique de l'imputabilité des événements indésirables survenus chez les patients traités par baclofène pour alcool-dépendance. Concernant ses liens d'intérêt, il précise qu'il a été expert indépendant devant l'EMA pour Ethypharm, ainsi qu'investigateur principal d'une étude PK/PD terminée en 2016.

Il rappelle que le baclofène obéit à deux modes d'utilisation principaux. Le premier mode consiste à l'utiliser en maintien de l'abstinence, après un sevrage encadré d'alcool. La plupart des études sur le baclofène reposent sur ce schéma.

La particularité française de l'utilisation de baclofène consiste à le prescrire en réduction de consommation chez des personnes qui restent souvent de forts consommateurs d'alcool, en utilisant des posologies variables, adaptées au patient, et pouvant parfois atteindre des doses supérieures à 300 mg/j. Dans cette utilisation, l'objectif consiste à atteindre l'arrêt de consommation, ou une consommation à faible risque. À défaut, un objectif intermédiaire de réduction des risques consistant à faire baisser le niveau de consommation de manière stable peut être fixé. La dose de baclofène constitue donc une équation permanente entre le niveau d'alcool du patient, son niveau de *craving*, et sa tolérance globale au traitement. Elle peut varier très fortement selon les patients, voire selon les périodes chez un même patient. Les fortes doses de baclofène sont d'ailleurs utilisées, par définition, chez les patients étant encore de forts consommateurs d'alcool, ce qui influence l'interprétation des études de sécurité.

La méta-analyse de Van Der Brink a mis en évidence une efficacité faible, mais significative pour les études ayant porté sur les faibles doses. Benjamin ROLLAND signale cependant qu'une autre méta-analyse parue très récemment, et portant sur des études différentes, a rendu une conclusion inverse. Certains traitements disposant de l'AMM en France, comme l'acamprosate ou la naltrexone font d'ailleurs également l'objet d'études négatives comme positives pour les faibles doses.

Aucune efficacité n'a par ailleurs été démontrée sur les fortes doses. La FFA et le CUNEA observent toutefois que les études publiées reposaient sur des protocoles d'augmentation de doses rigides, avec l'objectif d'atteindre une dose maximale imposée, ce qui a entraîné de nombreuses sorties d'étude et de patients n'ayant pas atteint la dose maximale. Ainsi, dans l'étude de Beraha, sur les 51 patients du bras 150 mg/j, seuls 9 ont atteint cette dose, qui devait être atteinte dans un délai très réduit de six semaines. Benjamin ROLLAND en conclut qu'aucune étude haute dose n'a réellement porté sur l'utilisation française du baclofène, fondée sur l'adaptation au patient. Ainsi, l'utilisation de ces protocoles rigides dans les études expose davantage les patients à des risques de sécurité, pose des problèmes éthiques, ne permet pas de reproduire les pratiques françaises, et ne poursuit pas un objectif de réduction de consommation.

L'absence de dose unique idéale reflète l'hétérogénéité clinique vis-à-vis de l'exposition au baclofène. Les études menées par Nicolas Simon à Marseille sur la pharmacocinétique montrent ainsi que des patients exposés à des doses chroniques similaires de baclofène affichaient des concentrations sanguines très variables. D'autres éléments, comme le passage de la barrière hématoencéphalique, les polymorphismes génétiques sur les récepteurs GABA-B ou l'exposition aux autres substances GABA pourraient également constituer des facteurs de variabilité de la réponse au baclofène entre les patients.

Un consensus est établi sur le fait que l'utilisation de fortes doses de baclofène expose à davantage d'effets indésirables sévères, notamment si les patients restent forts consommateurs d'alcool ou de psychotropes. Il

a en effet été montré que sur la cohorte CAMTEA que lorsque la dose de baclofène est augmentée, le risque de développer un épisode de sédation majeure est significativement plus important chez les patients qui consomment encore de l'alcool. L'étude CNAMTS/ANSM/INSERM a également mis en évidence un sur-risque de mortalité lié à la dose chez les patients traités par baclofène. Les données sur lesquelles elle repose n'intègrent cependant pas la consommation d'alcool des patients, et elles portent sur un nombre de décès suffisamment faible pour poser la question de sa significativité clinique. En l'état, il ne paraît donc pas possible de conclure de cette étude que les fortes doses de baclofène sont réellement dangereuses pour la vie des patients. Il importe avant d'assurer un encadrement et un suivi stricts des patients sous protocole à forte dose.

En réponse aux questions posées par l'ANSM, Benjamin ROLLAND conclut donc que, jusqu'à 80 mg/j, les données d'efficacité et de sécurité disponibles justifient la délivrance d'une AMM pour tout prescripteur, avec les règles de surveillance classique. Au-delà, afin de ne pas priver certains patients d'un accès aux hautes doses, mais en l'absence de preuve d'efficacité et de dangerosité, pour maintenir l'accès au produit il est proposé d'accorder soit une AMM restreinte à un cadre de prescription et de délivrance précise, soit une RTU en association avec l'AMM à faible dose. Cette solution permettrait une prescription par des prescripteurs formés, avec des dispositifs nominativement identifiés par l'ANSM, des protocoles de surveillance stricts, le maintien d'un registre plus simple d'utilisation que le portail RTU, et une implication médico-légale plus importante des prescripteurs. Elle pourrait perdurer jusqu'à la réalisation d'une étude européenne de bon niveau scientifique, avec des doses adaptées au modèle français.

6.3 SFA (Société française d'Alcoologie)

Maurice DEMATTEIS indique avoir adressé ses liens d'intérêts avec Ethypharm et d'autres laboratoires pharmaceutiques impliqués dans l'addictologie à l'ANSM. Il a en effet participé aux études Alpadir et Alpad.

Il explique que la SFA est favorable à l'utilisation du baclofène dans le traitement des patients alcoolodépendants, en raison du nombre important de patients souffrant de cette pathologie, du nombre élevé de décès qu'elle entraîne chaque année, et du coût qu'elle représente pour la société. L'offre de soins reste extrêmement limitée, et les médicaments présentent une efficacité modeste, avec peu de sujets traités. Il importe donc de disposer d'un outil supplémentaire. La difficulté réside dans la différence importante qui existe entre la pratique du terrain et les études cliniques. Ce médicament, qui apporte de réels effets sur le terrain, souffre en effet d'une mauvaise évaluation de ses bénéfices.

Si le profil des patients répondeurs ne peut pas être précisément défini, le baclofène semble plutôt réservé aux patients présentant une forme sévère de dépendance à l'alcool, en deuxième intention. Ces patients sont d'ailleurs ceux qui enregistrent les résultats les plus importants du fait de la consommation de baclofène à dose élevée, comme l'a montré l'analyse de sous-groupe de l'étude Alpadir.

Le projet thérapeutique doit être élaboré avec le patient, l'objectif consistant à lui permettre de restaurer le contrôle comportemental et à diminuer les conséquences liées à la consommation d'alcool. Cet objectif peut être atteint grâce à une diminution de consommation, ou grâce à un maintien de l'abstinence après un sevrage. La consommation ne constitue toutefois qu'un des aspects de la conduite addictive, de nombreux autres éléments méritant également d'être évalués. En prenant en considération la dimension psychologique ou psychiatrique, ainsi que les troubles co-occurrents (vulnérabilités sous-jacentes, poly-consommation, modalités de fonctionnement du sujet, routines comportementales, dimension socio-environnementale) il apparaît que le baclofène se positionne en deuxième intention, après une évaluation précise de ces autres éléments par un spécialiste.

La dose quotidienne de baclofène doit être déterminée à l'issue d'une titration personnalisée. L'augmentation progressive de la dose et la surveillance étroite des effets indésirables permettent d'atténuer ces derniers. La dose finale et la durée de traitement doivent également être personnalisées en fonction des observations cliniques. Un plafond de 300 mg/j paraît cependant pouvoir être fixé, en se posant toutefois systématiquement la question du rapport bénéfice/risque pour chaque patient.

Cette stratégie présente des similitudes avec les traitements par agonistes opioïdiques, avec toutefois deux différences essentielles, qui résident dans la longue durée d'action de la buprénorphine et de la méthadone, et dans le *craving*. Maurice DEMATTEIS souligne en effet que la demi-vie du baclofène est courte, avec un effet de pic survenant entre 30 et 60 minutes après la prise, et une action s'estompant après quelques heures. Le *craving* étant fluctuant, il est possible de distribuer la dose au cours de la journée de façon à cibler l'administration du baclofène en fonction des besoins du patient, permettant ainsi de réduire les doses quotidiennes et les effets indésirables. La SFA avait d'ailleurs déjà publié, en 2015, des recommandations de bonnes pratiques dans lequel elle insistait sur cette nécessité de personnaliser le traitement.

Les précautions d'emploi incluent :

- une titration progressive adaptée à chaque patient ;
- une surveillance étroite des effets indésirables ;
- les poly-consommations, les comorbidités psychiatriques, et les comorbidités somatiques.

La prescription semble pouvoir être ouverte à tout médecin entre 0 et 80 mg/j, sous réserve de la diffusion d'un guide de prescription. De 80 à 300 mg/j, cette possibilité devrait être réservée aux addictologues, avec toutefois la possibilité d'aller au-delà en fonction de la réponse du patient et du rapport bénéfice/risque. Le traitement doit faire l'objet d'une surveillance hebdomadaire pendant la phase de titration, puis mensuelle. La stratégie de délivrance fractionnée doit être appliquée aux patients présentant un risque d'instabilité et de prise compulsive. Une carte-patient mentionnant les contacts des professionnels, l'implication de l'entourage, et le travail en réseau constituent également des points essentiels. Maurice DEMATTEIS insiste enfin sur le besoin d'évaluation du rapport bénéfice/risque en vraie vie.

Il conclut donc à la nécessité de faire coïncider l'expérience du terrain et la science. La France étant le pays présentant la plus grande expérience de terrain, il importe d'en faire bénéficier les patients en définissant un cadre approprié de mise à disposition du baclofène et en évaluant précisément les pratiques. La FFA appelle donc à la réalisation d'une étude clinique appropriée, prenant en compte l'ensemble des particularités de la prise en charge des patients alcoolodépendants par du baclofène.

Pascale DUGAST s'enquiert des impacts pratiques de la diminution de la dose autorisée par la dernière RTU, et notamment du nombre de patients pour lesquels les doses ont dû être réduites. Elle s'interroge également sur l'impact en termes de récupération du médicament en ville pour les patients, et sur d'éventuels refus de remboursements par la Sécurité sociale à l'encontre de prescriptions de doses élevées.

Xavier AKNINE répond que la révision de la RTU étant intervenue soudainement pendant l'été, les prescripteurs de baclofène se sont trouvés confrontés à une contrainte nouvelle. Après avoir consulté les patients, ils ont décidé de maintenir les doses prescrites dans la majorité des cas, en contactant en amont les pharmaciens pour qu'ils acceptent de délivrer ces prescriptions. Après des difficultés initiales, la situation a donc pu se résoudre, en confortant le travail conjoint entre médecin et pharmacien.

Maurice DEMATTEIS confirme que cette expérience s'est avérée relativement brutale, et a nécessité une intervention auprès du CNOM et du CNOP. Le médecin-conseil de l'Assurance maladie a été contacté à ce sujet, et s'est montré très compréhensif. La majorité des patients à haute dose ont ainsi pu continuer à bénéficier de leur prescription, mais la révision de la RTU a suscité, pendant une période transitoire, des craintes et des incompréhensions sur le terrain.

Benjamin ROLLAND ajoute que, dans l'étude BacloPhone, dont le rythme d'inclusion s'élève à 5 à 10 patients par mois, la limitation de la dose a été suivie d'un arrêt complet des inclusions durant six mois, ce qui dénote un gel des initiations de traitement. Les prescriptions hors AMM ne sont en effet possible qu'à condition de justifier du rapport bénéfice/risque favorable. Or, cette dernière se trouve nécessairement impactée par la décision de l'ANSM, qui reposait sur une étude suggérant une surmortalité à forte dose et revêtait de fortes implications en termes de responsabilité des médecins.

Maurice DEMATTEIS remarque que le médecin prescripteur doit désormais systématiquement, pour les ordonnances supérieures à 80 mg/j, indiquer qu'il prend la responsabilité de ce dosage.

Xavier AKNINE relève en revanche que, dans la grande majorité des cas, les prescriptions supérieures à 80 mg/j ont été remboursées sans difficulté.

Nicolas AUTHIER précise qu'il ressort de l'étude CNAMTS/ANSM/INSERM que 80 % des patients utilisent une posologie inférieure à 75 mg/j.

Maurice DEMATTEIS indique que cette proportion ne vaut pas pour les structures CHU, qui se voient adresser les patients les plus complexes qui se voient prescrire des doses élevées.

Benjamin ROLLAND ajoute que cette constatation justifie l'encadrement du dispositif haut dosage, qui ne concerne qu'une minorité de patients.

Hélène POLLARD relève qu'environ un tiers des patients ne répondent pas au baclofène. Elle s'interroge sur les critères permettant au prescripteur de déterminer qu'un patient ne répond pas au traitement.

Xavier AKNINE confirme que certains patients ne répondent pas au traitement, malgré une adaptation progressive du traitement. Les patients peuvent demander eux-mêmes à abandonner le traitement s'ils ressentent des effets indésirables trop importants, comme des somnolences. Lorsque la montée des doses ne génère aucun effet, un constat d'inefficacité peut ainsi être dressé, généralement après environ trois mois.

Maurice DEMATTEIS ajoute qu'au-delà de la dose, il convient d'évaluer précisément les routines comportementales du patient, ses moments de *craving*, ses éventuelles comorbidités, etc., pour adapter le traitement, tout en réévaluant en permanence le rapport bénéfice/risque.

Benjamin ROLLAND explique donc qu'il est difficile d'apporter une réponse précise à cette question. Le rôle du médecin consiste à accompagner le patient et à l'informer pour qu'il puisse prendre sa décision de façon éclairée. Le choix de poursuivre ou d'interrompre le traitement revient donc avant tout au patient. Le médecin se doit en revanche d'intervenir s'il estime que la poursuite du traitement exposerait le patient à un risque.

Aram KAVCIYAN confirme que le traitement ne se limite pas à la pharmacologie et à la pharmacothérapie. Le fait d'initier une relation sur la base d'une molécule autour de laquelle le médecin peut échanger très finement avec les patients facilite cependant la mise en œuvre d'autres moyens, principalement d'ordre psychothérapeutique.

Nicolas AUTHIER relève que la demande d'AMM du laboratoire ne revendique pas une indication dans le maintien de l'abstinence, mais dans la baisse de la consommation d'alcool, pour laquelle l'efficacité du baclofène n'a pour l'heure pas été démontrée. Il s'enquiert en outre du type d'encadrement des prescriptions qui pourrait être mis en place, y compris d'un point de vue réglementaire.

Benjamin ROLLAND croit savoir qu'aucune étude publiée n'a fait de la réduction de consommation d'alcool son objet principal. S'agissant de l'encadrement des patients, il indique que le dispositif CAMTEA a démontré qu'un suivi régulier des patients, avec un accompagnement pluridisciplinaire et une traçabilité des données, améliorerait la sécurité du traitement. Il estime que les médecins généralistes peuvent être inclus dans de tels dispositifs, à condition d'accepter de s'y impliquer pleinement, avec un suivi régulier et fréquent du patient, un recueil des données.

Il souligne en outre que de nombreuses RTU, hors addictologie, concernent des spécialités qui ne feront probablement jamais l'objet d'une demande d'extension d'AMM. Le maintien d'une RTU pour encadrer les dosages les plus élevés reste donc une solution envisageable et adaptée.

Xavier AKNINE souligne quant à lui la nécessité de renforcer l'articulation entre les médecins généralistes et les CSAPA ou les services d'addictologie, afin de fluidifier l'orientation des cas complexes vers ces structures par le médecin généraliste. Il convient donc de définir précisément la notion de patients complexes.

Maurice DEMATTEIS ajoute que la SFA proposait d'orienter les patients nécessitant des doses plus élevées ou une compétence plus spécifique vers les médecins titulaires d'un diplôme en addictologie. Pour les dosages les plus importants, la vision multidisciplinaire constitue en tous les cas un prérequis indispensable.

Albert TRINH-DUC souligne que Philippe Jaury a fait part à la Commission du fait que les données mises à disposition par Ethypharm à propos de l'étude Bacloville ne correspondaient pas aux données initiales. Ces résultats initiaux, qu'il a présentés à de multiples reprises, mettent en évidence une réduction de la consommation d'alcool dans le groupe baclofène par rapport au groupe placebo, ce qui plaiderait en faveur de l'efficacité du baclofène sur des patients en vie réelle.

Benjamin ROLLAND confirme que la publication des résultats de cette étude sont très attendus. Il lui semble en revanche impossible de tirer des conclusions à partir des éléments de l'étude actuellement disponibles.

Muriel GRÉGOIRE souhaite connaître la position des différents intervenants quant aux conditions de mise à disposition du baclofène.

Benjamin ROLLAND explique qu'au vu de l'intérêt des patients et de l'état actuel des connaissances, l'enjeu consiste à trouver un équilibre entre la nécessité de donner accès au baclofène aux patients et de proposer une prise en charge étagée en fonction de la gestion des doses et de la sévérité des patients. À titre personnel, il est favorable à la prescription du baclofène de manière bien encadrée.

Maurice DEMATTEIS ajoute qu'il importe de permettre aux médecins généralistes d'initier les traitements, à condition de leur fournir un guide de prescription. Compte tenu d'un rapport bénéfice/risque beaucoup plus

défavorable à plus fortes doses, les prescriptions les plus importantes devraient être réservées aux médecins formés de façon à assurer un encadrement adapté.

Aram KAVCIYAN considère quant à lui que l'orientation des patients ne doit pas dépendre de la dose, mais des compétences du médecin généraliste et des effets indésirables du traitement sur le patient. Une personne présentant des résultats satisfaisants sans effets secondaires notables avec une prescription de 100 mg/j n'aurait pas vocation, par exemple, à être orientée vers un autre soignant, d'autant que la relation entre le médecin et son patient constitue un facteur important d'efficacité thérapeutique.

Benjamin ROLLAND propose donc de permettre une prescription des généralistes pour des doses supérieures à 80 mg/j, à condition que ces derniers assurent un recueil des données et un suivi très rapproché des patients.

Xavier AKNINE explique que certains médecins généralistes assurent déjà ce suivi, mais peuvent se trouver mis en difficulté par certaines comorbidités psychiatriques ou de fortes désocialisations. Ils doivent donc pouvoir bénéficier d'un lien avec les CSAPA ou les services d'addictologie. La délivrance d'une AMM pourrait ainsi représenter une opportunité de mettre en place ce travail de réseau, qui reste encore insuffisant.

Aram KAVCIYAN, Xavier AKNINE, Benjamin ROLLAND, et Maurice DEMATTEIS quittent la séance.

Christophe BUREAU, Alexandre LOUVET, Patrick DAIME, Jean-François BERGMANN, et Kamel MASMOUDI rejoignent la séance.

7 Sociétés savantes (3e partie)

7.1 AFEF (Société française d'Hépatologie)

Christophe BUREAU explique que les hépato-gastroentérologues rencontrent les patients souffrant d'un problème de consommation d'alcool lorsque ces derniers sont atteints de maladies hépatiques sévères, comme l'hépatite alcoolique aiguë ou la cirrhose décompensée, pour lesquelles la mortalité à trois ans dépasse 50 %. Ce pronostic ne peut être amélioré, à hauteur de 15 à 20 %, que lorsque les patients parviennent à interrompre leur consommation d'alcool. Or, les moyens médicamenteux correspondants restent peu nombreux, les options disponibles n'ayant généralement pas été évaluées dans la maladie hépatique sévère, ou n'étant pas bien supportés.

Le baclofène, dans ce contexte, offre le profil de sécurité le plus satisfaisant dans le traitement des maladies du foie, et constitue une bonne piste pour aider les patients à arrêter leur consommation d'alcool.

Alexandre LOUVET ajoute que les services d'hépatogastroentérologie reçoivent des patients présentant des pathologies cirrhotique ou pré-cirrhotique mais relativement peu de patients présentant plusieurs addictions. L'utilisation du baclofène dans la cirrhose décompensée a été étudiée dans le cadre de l'essai randomisé Addolorato publié dans la revue *The Lancet* en 2007. Les résultats de cette étude, qui incluait majoritairement des patients atteints d'une cirrhose décompensée, ont fait état non seulement d'une réduction de la consommation d'alcool, mais également d'une amélioration du statut de la fonction hépatique, qu'il s'agisse des transaminases, de l'albumine ou de la bilirubine plasmatique.

Une étude française ouverte portant sur 100 malades, dont deux tiers atteints d'une cirrhose, et qui ont reçu 40 mg de baclofène par jour, a également été publiée en 2007. Ses résultats font état d'un passage de la consommation médiane d'alcool de 80 mg/j à 0 mg/j, et d'une amélioration de la fonction hépatique et des marqueurs de la cirrhose, aucun cas de décompensation et une absence d'encéphalopathies hépatiques rapportées.

Enfin, l'étude de l'observatoire Obade a porté sur 100 malades admis dans des services d'hépatogastroentérologie français, qui ont reçu une dose médiane de baclofène de 60 mg/j. La consommation médiane d'alcool a diminué, au cours de l'étude, de 100 mg/j à 20 ou 30 mg/j, et une amélioration des tests fonctionnels hépatiques a été constatée.

En l'absence d'alternative, l'AFEF se déclare donc très favorable à l'utilisation du baclofène dans la cirrhose.

Alexandre LOUVET relève néanmoins que la fixation d'une dose précise à administrer reste délicate. Aucune étude n'a été menée, sur des patients cirrhotiques, pour les doses les plus élevées. La dose la mieux évaluée est en effet comprise entre 30 et 60 mg/j, et les signaux relatifs à la tolérance de ces doses semblent extrêmement positifs. Pour les doses plus élevées, les résultats d'efficacité et de sécurité varient en fonction

des études, et, si les doses élevées peuvent visiblement présenter une utilité, les très fortes variabilités interindividuelles empêchent de dégager un message clair.

L'objectif du traitement consisterait à obtenir un sevrage complet et définitif en boissons alcoolisées, pour limiter le risque de décompensation de la maladie hépatique. Alexandre LOUVET regrette qu'il n'y ait pas d'étude montrant l'effet de la réduction de la consommation d'alcool dans la cirrhose. Il précise toutefois que même si l'abstinence complète est souhaitable, des éléments démontrent désormais que la reprise d'alcool engage moins le pronostic vital si elle intervient à de faibles doses. La consommation de plus faibles doses d'alcool présente donc un intérêt.

L'utilisation du baclofène à des doses élevées doit s'accompagner d'une prudence particulière, au regard du caractère discordant des études. Il paraîtrait néanmoins délicat de restreindre la prescription du baclofène aux spécialistes en addictologie, les patients concernés pouvant être pris en charge aussi bien par des CSAPA que par des services d'hépatogastroentérologie, des services de médecine polyvalente, des services de psychiatrie, des médecins généralistes, etc., avec des disparités importantes entre les territoires. Alexandre LOUVET souligne également que, même hors addictologie, la prescription du baclofène ne saurait se concevoir seule. Il importe donc d'impliquer les médecins généralistes, les psychologues, les psychiatres et une prise en charge psycho-sociale. Enfin, la prescription, notamment chez le patient présentant une défaillance hépatique avancée, peut constituer un point d'accroche facilitant l'adhésion à une prise en charge et à des consultations régulières.

Marc BARDOU confirme que la question de l'interaction avec le patient présente un caractère essentiel. Il n'est cependant pas certain qu'il soit nécessaire de recourir au médicament pour établir cette relation.

Alexandre LOUVET confirme que cette observation ne repose pas sur des éléments scientifiquement prouvés. Il arrive cependant que le fait de proposer un traitement en y associant un programme de consultations régulières constitue un motif potentiel de motivation pour les malades. La prescription de baclofène ne permettrait pas de faire revenir en consultation un patient qui aurait fait le choix d'interrompre sa prise en charge, mais peut représenter une possibilité utile dans certains cas.

Marc BARDOU craint néanmoins que ce type de pratique contribue les praticiens à s'enfermer dans une logique de recours systématique au médicament, qui constitue déjà une spécificité française.

Christophe BUREAU relève que la titration peut commencer par une dose nulle. Il est tout à fait possible, en effet, de ne pas proposer le médicament durant les premières consultations, et de ne proposer le baclofène qu'aux patients se trouvant en échec avec les autres mesures. Le fait que cette possibilité existe facilite cependant la prise en charge et la relation avec le patient.

Alexandre LOUVET confirme que, dans certaines situations, la solution médicamenteuse permet de faciliter le programme thérapeutique. Il rappelle cependant que la vertu première du baclofène réside dans le fait qu'il permet de réduire la consommation d'alcool chez le malade présentant une cirrhose avancée, et d'améliorer les paramètres biologiques hépatiques, ce qui se traduit directement en termes de survie.

Pascale DUGAST observe que le pharmacien, dès lors qu'il délivre le médicament à une dose dépassée, engage sa responsabilité. Plutôt que de le percevoir comme un facteur limitant les délivrances, peut-être conviendrait-il de mieux le démarcher afin de l'intégrer au processus de protection du patient, qu'il rencontre mensuellement.

Alexandre LOUVET confirme que les pharmaciens jouent un rôle central dans la prise en charge des patients, au même titre d'ailleurs que les infirmiers. La collaboration avec ces derniers s'organise de façon quotidienne. En revanche, l'interaction avec les travailleurs sociaux et les addictologues peut s'avérer plus difficile en fonction des centres, ce qui explique pourquoi il les avait cités expressément.

Fabrice OLIVET quitte la séance.

Jean-Michel DELILE constate que le rapport bénéfice/risque du baclofène apparaît favorable pour les patients présentant un trouble cirrhotique. Il lui semblerait donc indispensable, dans une logique d'accès aux soins, que les hépatogastroentérologues et les services hospitaliers recevant ces patients soient habilités à prescrire directement ce médicament.

Alexandre LOUVET abonde en ce sens. Plus largement, dans plusieurs régions françaises, ne proposer cette prescription qu'aux hépato-gastroentérologues et aux psychiatres-addictologues constituerait un non-sens, au regard de l'extrême hétérogénéité de la prise en charge de ces patients.

Muriel GRÉGOIRE juge très intéressant cet éclairage sur les effets somatiques du baclofène, qui inscrit d'ailleurs ce dernier dans une démarche de réduction des risques, le premier contact avec le système de soins pouvant être généré par une défaillance somatique, avant de mener à une prise en charge plus globale. Elle rejoint également les propos relatifs au besoin de définir un champ de prescription suffisamment large.

Antoine PARIENTE relève quant à lui que les études présentées mettent en avant une efficacité avérée pour des posologies de baclofène relativement faibles, malgré les niveaux de consommation d'alcool a priori élevés des patients. Ces résultats semblent aller à l'encontre du lien qui avait été évoqué entre le niveau de consommation et la dose de baclofène requise.

Il remarque par ailleurs que la RTU la plus récente a réduit les possibilités théoriques de titration, la posologie maximale de baclofène ayant été plafonnée à 80 mg/j. La période de suivi étroit du patient s'en trouve ainsi raccourcie, ce qui pourrait contrevenir la possibilité d'effet thérapeutique du traitement. Parallèlement, toutefois, les posologies plus élevées ne semblent pas nécessaires pour la majorité des patients.

Christophe BUREAU confirme que les doses faibles à modérées agissent visiblement sur 70 à 75 % des patients. En cas comorbidités psychiatriques ou d'échec du traitement, un parcours plus spécialisé impliquant des doses moyennes plus fortes pourrait être imaginé, à condition d'impliquer des addictologues ou des personnes expérimentées dans la manipulation des fortes doses. Les doses modérées auraient donc vocation à être utilisées par tous les praticiens, les prescriptions plus importantes pouvant être réservées à des spécialistes.

Alexandre LOUVET note toutefois que la prédiction de la dose nécessaire et bien tolérée apparaît tellement difficile qu'il paraîtrait délicat de fixer un seuil précis.

Il souligne en outre que les hépato-gastroentérologues ne traitent pas le même profil de patients qu'en CSAPA, leur patientèle se composant de personnes plus âgées exposées de longue date à une consommation excessive d'alcool. Cette typologie spécifique doit être prise en compte dans l'analyse des résultats.

Christophe BUREAU quitte la séance.

7.2 CNOM (Conseil national de l'Ordre des Médecins)

Patrick DAIME relève que la consommation excessive d'alcool et l'alcoolodépendance constituent des enjeux majeurs de santé publique. Le CNOM se montre attentif aux débats scientifiques, cliniques, médiatiques, et passionnels portants sur le baclofène, et souhaite la meilleure prise en charge des patients. Il suit notamment les données issues des différentes études scientifiques ainsi que des pratiques de terrain.

Si tout traitement pouvant apporter une aide significative dans ce domaine est à prendre en considération, notamment en l'absence d'alternatives, il convient tout d'abord de ne pas nuire. L'intérêt et la sécurité des patients doivent constituer la priorité des médecins, dont les préoccupations éthiques et déontologiques ne sont pas à rappeler, tout comme la triple nécessité de prendre en charge le plus efficacement possible les patients en préservant leur sécurité et en assurant la sérénité des prescripteurs.

Le Code de déontologie médical rappelle que la liberté de prescription du médecin n'est pas absolue ou sans contrainte. Comme l'indépendance du médecin, elle est soumise aux données acquises de la science. L'application de ces données générales à un patient particulier peut amener un médecin à parfois nuancer la règle. Il est alors souhaitable que cet écart puisse être argumenté par des raisons objectives. La notion de liberté de prescription, qui reste un élément essentiel de la confiance portée par le patient à son médecin, a évolué avec le temps. Les restrictions à cette liberté tiennent notamment à la sécurité, aux médicaments nouveaux et aux considérations économiques, les médecins étant tenus, dans toutes leurs prescriptions, à la plus stricte économie compatible avec l'efficacité du traitement. La HAS diffuse des protocoles détaillés pour guider le médecin dans sa pratique clinique, mais ces derniers ne dégagent pas les médecins de leurs responsabilités ni les patients de leur liberté de refuser tout ou partie du protocole proposé.

Patrick DAIME rappelle par ailleurs que, dès lors qu'il a accepté de répondre à une demande, le médecin s'engage à assurer au patient des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science, en faisant appel au besoin à des tiers compétents, selon un contrat de soin établi avec le patient. Il agit alors en toute indépendance et engage sa responsabilité personnelle. La conscience professionnelle du

médecin implique attention, disponibilité et compétence, ainsi qu'une juste appréciation des limites de cette compétence.

S'agissant du baclofène, la littérature et les études mettent en évidence un rapport bénéfice/risque incertain, ainsi qu'une augmentation des effets indésirables graves avec la dose. La notion de patients répondeurs mérite d'être affinée.

Patrick DAIME énumère ensuite les conditions nécessaires à une éventuelle prescription du baclofène :

- une alcoolodépendance en échec thérapeutique ;
- l'inefficacité des médicaments disposant déjà d'une indication en alcoolodépendance ;
- une posologie quotidienne graduée et adaptée, avec la possibilité d'arrêter le traitement après quelques mois en l'absence de réponse positive, mais également d'augmenter les doses en cas de réponse insuffisante, dans le cadre d'une prescription en lien avec un dispositif spécialisé ;
- un accompagnement et un suivi médico-psychosocial ;
- le respect des indications, contre-indications et précautions d'emploi ;
- le dépistage et la prise en compte des effets secondaires potentiels ;
- une pharmacovigilance renforcée en cas d'AMM.

Il rappelle enfin que la prescription hors AMM a également un cadre.

7.3 SFPT (Société française de Pharmacologie et de Thérapeutique)

Jean-François BERGMANN relève que l'étude Alpadir s'avère négative sur son critère principal comme sur ses critères secondaires, tandis que l'étude Bacloville ne fait pas apparaître d'effet significatif sur le critère principal prédéfini. Seuls certains critères secondaires semblent enregistrer quelques frémissements, qui ne suffisent pas à rendre la quantité d'effets cliniquement pertinente. Concernant l'essai Bacloville, il regrette le nombre de patients perdus de vue, de données manquantes, l'imputation statistique de ces données, etc.

D'autres études sont regroupées dans le rapport de la SFA et certaines méta-analyses, qui concluent à un niveau de preuve trop faible pour disposer d'une vision sûre sur ce produit. S'y ajoutent les conclusions négatives du CSST quant au rapport bénéfice/risque du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolodépendance.

Jean-François BERGMANN souligne que les résultats des études sont davantage négatifs à mesure que leur méthodologie s'améliore et se rapproche des standards de l'essai contrôlé randomisé en double aveugle. Les discussions sur la pertinence des critères d'évaluation constituent en outre un indice du caractère peu efficace du médicament. Par ailleurs, l'analyse des résultats ne permet pas de définir des patients potentiellement répondeurs, une dose optimale en efficacité, ni l'objectif recherché par l'administration du médicament. Enfin, les données en vie réelle, bien que nombreuses, ne permettent pas d'apprécier précisément le rapport bénéfice/risque du médicament. L'efficacité du baclofène semble donc très faible, et non cliniquement significative.

Kamel MASMOUDI ajoute que l'analyse des données de pharmacovigilance, effectuée par le CRPV d'Amiens, met en évidence, malgré un taux de déclarations spontanées limité à 0,37 %, la survenance d'effets indésirables classiquement associés au baclofène. Les fortes doses font en outre apparaître des signaux comme les troubles du rythme cardiaque, ou encore des troubles affectant les SOC neurologique, gastro-intestinal et musculosquelettique. Ces effets sont parfois favorisés par une interaction médicamenteuse avec des psychotropes, par une titration trop rapide, ou par un surdosage au baclofène.

Les effets indésirables les plus fréquemment constatés incluent :

- des troubles de la vigilance, avec des accès d'endormissement brusques, des tableaux de confusions et de ralentissements idéatoires, mais également d'encéphalopathies, voire de comas ;
- des troubles de l'humeur : les dépressions et comportements suicidaires représentent plus de 10 % des cas, ces troubles étant plus répandus parmi les patients présentant des antécédents de dépression ou de tentatives de suicide ;
- des chutes, qui peuvent être dues à l'alcool, mais également à l'action du baclofène sur les récepteurs centraux et périphériques ;
- des syndromes d'apnée du sommeil, liés potentiellement à l'alcool, aux psychotropes, ou au baclofène ;
- des cas d'addiction et de mésusage ;
- des syndromes de sevrage, qui peuvent être liés non pas à l'arrêt de l'alcool, mais à un sevrage en benzodiazépines ou à une diminution rapide de la dose de baclofène.

Kamel MASMOUDI s'étonne enfin qu'une RTU autorisant la prescription de 300 mg/j de baclofène ait été accordée en 2014, avant que l'ANSM décide, après l'étude CNAMTS/ANSM/INSERM, de restreindre la posologie maximale à 80 mg/j. Il conviendrait, au vu de ce changement, de réexaminer toutes les données d'efficacité et de sécurité en fonction de la dose, pour délivrer une autorisation pertinente.

Jean-François BERGMANN estime donc qu'en l'état actuel des données disponibles, les preuves restent insuffisantes pour apprécier l'efficacité et la tolérance du baclofène. Il apparaît donc nécessaire de mener des études complémentaires consensuelles en termes de conception et de protocole, avec un suivi étroit, en particulier pour les effets indésirables, avec un suivi des décès, des sorties d'études, etc. Le calcul du nombre de sujets nécessaires doit offrir une puissance statistique suffisante et permettre un réel suivi des effets indésirables et des risques. Pour l'heure, la SFPT estime donc que les données disponibles ne sont pas suffisantes pour accorder une AMM.

Il relève en outre que la RTU initiale du baclofène a été accordée sans aucune preuve d'efficacité de ce médicament, ce qui a généré la crise actuelle. Par ailleurs, l'extrême gravité du problème, le grand désarroi des malades et de leurs proches, et l'absence d'alternative efficace ne légitiment pas la délivrance d'une AMM à un produit dont l'efficacité n'est pas prouvée et dont le rapport bénéfice/risque n'est pas bien défini. Le CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) n'accorderait probablement pas l'AMM à ce médicament.

Pour autant, dans l'hypothèse où l'AMM n'était pas accordée, Jean-François BERGMANN ne demande pas un retrait du médicament pour les patients déjà traités au baclofène. Il propose en revanche de ne plus inclure de nouveaux patients dans la RTU, mais plutôt dans des essais cliniques de qualité. Toutes les parties devront s'engager à respecter les résultats de ces nouvelles études, qu'ils soient positifs ou négatifs.

La SFPT estime donc que la délivrance d'une AMM entraînerait, pour l'heure, un risque sanitaire grave pour les patients eu égard aux connaissances actuelles sur le baclofène.

Albert TRINH-DUC, pour avoir participé à l'examen du dossier de RTU en 2013, explique que cette dernière a été accordée pour encadrer la prescription du baclofène, mieux connaître son usage, et apporter une réponse à des patients en grande souffrance.

S'agissant de la qualité de la preuve, il observe que l'étude Bacloville a fait l'objet de présentations contrastées par son auteur initial et par Ethypharm. Les résultats présentés par Philippe Jaury dans de multiples congrès apparaissent en effet clairement positifs sur le critère correspondant à l'indication revendiquée par le laboratoire, à savoir la consommation d'alcool. Il souhaiterait obtenir des précisions sur la méthodologie employée par l'AP-HP dans le cadre de cette étude, et notamment sur l'imputation des données manquantes.

Jean-François BERGMANN maintient qu'une RTU ne devrait être accordée que sur la base d'un commencement de preuve, ce qui n'était pas le cas pour le baclofène en 2013. Seuls 7 000 patients ont d'ailleurs été inclus dans la RTU, sur 120 000 consommateurs de baclofène, ce qui tend à prouver que cette RTU n'a pas été correctement gérée.

Il ne dispose pas, par ailleurs, d'informations complémentaires concernant la conduite de l'étude Bacloville. Il constate que l'imputation des données manquantes a généré des difficultés, et que cette étude n'a pas été analysée en intention de traiter, ce qui ne permet pas de disposer d'une vision fidèle de ses résultats.

Muriel GRÉGOIRE s'enquiert du nombre de décès et d'effets indésirables graves recensés en lien avec le baclofène. Elle souhaiterait également savoir si ces effets indésirables sont principalement constatés lorsque le traitement est associé à de fortes consommations d'alcool. Les interactions entre l'alcool et des doses importantes de baclofène semblent en effet dangereuses, tout comme d'ailleurs l'association entre benzodiazépines et alcool, qui apparaît encore plus problématique.

Kamel MASMOUDI répond que le pourcentage de décès imputables au baclofène a chuté, par rapport aux années précédentes, de plus de 2 % à 0,37 %, ce qui dénote probablement une sous-notification importante. Cette situation met en évidence la nécessité d'étudier plus précisément les causes des décès, notamment au regard de la proportion élevée de patients perdus de vue dans le cadre des études.

Les associations avec d'autres substances sont fréquentes, les patients alcoolodépendants présentant souvent des comorbidités psychiatriques ou continuant à consommer de l'alcool. Il n'est donc pas toujours aisé de conclure avec certitude à l'imputabilité du baclofène seul dans les effets indésirables constatés, les dossiers transmis n'étant pas toujours assez précis. En outre, s'agissant des suicides, la plupart des laboratoires de pharmaco-toxicologie ne sont pas en mesure de réaliser le dosage du baclofène.

Concernant les données de l'étude Bacloville, Jean-François BERGMANN suppose que le laboratoire a transmis les données sources à l'ANSM. Dès lors, une inspection pourrait être menée pour identifier et qualifier les éventuels manquements caractérisant la conduite et l'analyse des données de cet essai.

Nicolas AUTHIER répond que ces données ont été transmises par Ethypharm aux membres du CSST, le laboratoire ayant présenté les résultats à six mois, et non pas à douze mois, contrairement aux critères initiaux.

Antoine PARIENTE ajoute que les données de l'essai Bacloville font état de sept décès dans le bras baclofène, dont cinq dus à l'alcool, contre trois décès dans le bras placebo, un seul étant dû à l'alcool.

Francis ABRAMOVICI s'enquiert de la pertinence clinique du baclofène par rapport aux autres traitements disponibles.

Jean-François BERGMANN explique que la réponse à cette question supposerait de procéder à des comparaisons indirectes entre différentes populations, ce qui s'avère toujours délicat. Il apparaît cependant que le baclofène produit une quantité d'effets négligeable, comme pour les autres molécules, mais avec une marge d'incertitude plus forte.

Marie-Alix ALIX remarque que la suggestion consistant à maintenir la RTU uniquement pour les patients en cours de traitement se heurte au fait que les ordonnances ne mentionnent jamais l'inclusion du patient dans la RTU. L'intégration du patient dans la RTU lui impose en effet d'avancer les frais avant de se faire rembourser, pour permettre le suivi par la CPAM. Le fait de restreindre la RTU aux patients déjà inclus reviendrait donc à interdire le traitement à la majorité des patients qui en bénéficient.

Jean-François BERGMANN en convient. Dès lors que les pouvoirs publics considèrent que ce médicament, indépendamment de la preuve de son efficacité, est nécessaire pour répondre à la demande des malades, ils peuvent décider d'autoriser sa mise à disposition. En termes purement méthodologiques, cependant, il souligne qu'il ne sera pas possible de mener un essai de qualité permettant de déterminer de façon incontestable le rapport bénéfice/risque du médicament tout en laissant la RTU perdurer en son état actuel.

Kamel MASMOUDI ajoute que seuls 6 % des patients traités par baclofène dans le cadre de l'alcoolodépendance sont intégrés dans le portail RTU.

Jean-Michel DELILE relève que de nombreuses méta-analyses et rapports suggèrent un rapport bénéfice/risque acceptable pour les faibles doses. Même s'il rejoint le constat d'incertitude quant aux données d'efficacité et de sécurité disponibles, il souhaite donc obtenir des précisions sur le terme « d'erreur sanitaire grave » que constituerait la délivrance d'une AMM limitée à des doses faibles.

Jean-François BERGMANN estime qu'il est toujours possible de réaliser une étude prouvant l'efficacité d'un bon médicament afin qu'il obtienne l'AMM. En revanche, une fois l'AMM accordée à un mauvais médicament, il devient très difficile de revenir en arrière, comme de nombreux exemples l'ont montré par le passé. Or, si le baclofène présente un rapport bénéfice/risque défavorable et qu'il obtient l'AMM, il sera prescrit à des centaines de milliers de malades, qui courront des risques supérieurs aux bénéfices attendus, ce qui constituerait une erreur sanitaire grave. Les études disponibles et le rapport du CSST constituent, dans ce contexte, un faisceau convergent vers un rapport bénéfice/risque défavorable.

Jean-Michel DELILE remarque cependant que les représentants de la SFA se sont prononcés, dans le cadre de leur audition, en faveur d'une mise à disposition du baclofène.

Francis ABRAMOVICI ajoute que Monsieur Ducimetière nous a affirmé que le CSST avait disposé de peu de temps pour travailler, et avait limité son analyse aux données qui lui ont été fournies. En outre, les risques liés à l'usage du baclofène doivent être mis en regard des risques liés à la consommation d'alcool.

Philippe VELLA précise que, si les membres de CSST ne se sont réunis que durant deux jours, ils ont bien reçu en amont des réunions tous les documents listés précédemment, qu'ils ont donc pu étudier pendant plusieurs semaines avant chaque réunion.

Jean-François BERGMANN ajoute que la comparaison du profil de risque du baclofène avec celui de l'alcool ne présente une pertinence que si le baclofène permet effectivement de diminuer la consommation d'alcool, ce qui ne lui semble pas établi.

Muriel GRÉGOIRE évoque à nouveau la question des effets indésirables graves effectivement recensés.

Kamel MASMOUDI indique que, d'après le rapport de pharmacovigilance, les décès notifiés en lien avec le baclofène représentaient 4 % des cas en 2011, 2,7 % en 2012, 2,5 % en 2013, 1,3 % en 2014, 1,6 % en 2015 et 2,2 % en 2016, sans certitude sur l'imputabilité du baclofène seul.

Jean-François BERGMANN souligne, au vu de ces chiffres, la nécessité de mener un essai contrôlé randomisé en double aveugle *versus* placebo sur des effectifs importants, notamment pour assurer une surveillance des effets secondaires.

Albert TRINH-DUC relève que la réalisation d'un tel essai est largement compliquée par la difficulté à assurer un suivi à long terme des patients pris en charge par la médecine de ville.

Jean-François BERGMANN assure qu'il serait possible de mener une telle étude, en médecine générale, à condition toutefois d'interrompre la RTU actuelle.

Alexandre LOUVET évoque à nouveau l'étude Addolorato, qui correspond à un essai randomisé et fait apparaître des résultats clairement positifs, avec un bénéfice en termes de réduction de consommation d'alcool, sans décès constatés au cours de l'étude.

Kamel MASMOUDI n'a pas connaissance de cette étude. Il note simplement qu'elle porte sur un sous-groupe constitué des patients cirrhotiques, et que ses résultats ne sont donc pas extensibles à l'ensemble des patients alcoolodépendants.

7.4 CMG (Collège de médecine générale) et ADDICTOLIB (Regroupement des addictologues libéraux)

Nicolas AUTHIER précise que des contributions écrites ont été apportées par ces deux sociétés savantes, et seront prises en compte par la Commission.

Le Président clôt la séance à 18 heures 18.

Compte rendu de la séance du 4 juillet 2018

Membres de la Commission présents :

Nicolas AUTHIER
Marc BARDOU
Antoine PARIENTE
Francis ABRAMOVICI
Marie-Alix ALIX
Marie BONNET
Jean-Michel DELILE
Pascale DUGAST
Muriel GRÉGOIRE
Véronique OLIVIER
Marie-Christine PERAULT-POCHAT
Hélène POLLARD
Claude SICHEL
Albert TRINH-DUC

Membres de la Commission excusés :

Fabrice OLIVET

Personnel de l'ANSM :

Philippe VELLA, directeur des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (DP-NEURO)

Nathalie RICHARD, directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (DP-NEURO)

Julie CAVALIER, direction des affaires juridiques et réglementaires (DAJR)

Christelle DESITTER, centre d'appui aux situations d'urgences, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (CASAR)

Roxane FORNACCIARI, direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (DP-NEURO)

Mélanie LEPLAY, direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (DP-NEURO)

Secrétariat de la Commission

Corinne CHARDAVOINE

Marie-Lise MIGUERES

Magali RODDE

Le Président ouvre la séance à 9 heures 38.

Le quorum est atteint avec 14 membres présents, puis 12 membres présents (départs de Muriel Grégoire et Claude Sichel en cours de séance).

Nicolas AUTHIER tient tout d'abord à préciser, en réaction aux remarques formulées la veille sur son intégrité par certaines associations de patients, qu'il a adressé à l'ensemble des membres de la Commission un courrier du laboratoire Indivior attestant clairement qu'il n'a jamais perçu aucun avantage ni remboursement de frais d'hébergement, de transport ou de restauration de la part du laboratoire Indivior. Il a simplement participé à des réunions d'information organisées par ce dernier. Un remboursement de frais de restauration apparaît par erreur sur la base transparence.santé.gouv.fr du ministère. Il s'efforce, depuis plusieurs mois, de faire rectifier cette information dans la base, en vain.

8 Débat et vote

Il est d'abord procédé à un tour de table, au cours duquel chacun des membres de la Commission fait part de son opinion sur les questions posées par l'ANSM. Il est précisé que la décision finale sur la nature technique de l'autorisation qui serait accordée relève de l'ANSM, et non de la Commission elle-même. Même si les suites administratives qui seront données à l'avis de la Commission sont de nature à conditionner cet avis, le rôle de l'instance consiste en effet à se prononcer sur le bien-fondé et les modalités de la mise à disposition du baclofène. Si la Commission décide par exemple qu'elle ne peut rendre un avis favorable à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) demandée par le laboratoire, mais que l'utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance reste une option à considérer, il reviendra à l'ANSM de définir le moyen réglementaire permettant de le mettre à disposition et d'encadrer son utilisation.

Un intervenant relève que le baclofène occupe une place particulière dans la pharmacopée. S'il semble délicat d'en interdire la mise à disposition au vu de la demande des patients et de l'engouement médiatique qui devrait s'accroître autour de ce produit, ses conditions de prescriptions devront être entourées de nombreuses précautions.

Un intervenant ajoute que le dossier déposé par le laboratoire auprès de l'ANSM s'avère trop peu solide pour soutenir une demande d'AMM, du fait notamment de la contradiction entre les données de l'étude Bacloville qui sont présentées par le laboratoire et celles qui sont présentées par l'investigateur principal.

Les besoins des patients méritent toutefois d'être pris en considération. Il conviendrait donc de permettre à ce produit de rester sur le marché, en cadrant toutefois son utilisation de façon plus étroite que dans le cadre de la Recommandation temporaire d'Utilisation (RTU) actuelle, à laquelle la majorité des prescripteurs n'ont pas adhéré. Un dispositif permettant d'encadrer la délivrance et le suivi de ce produit doit donc être défini, ne serait-ce qu'afin d'obtenir une visibilité sur l'efficacité réelle du baclofène.

Un intervenant précise qu'il apparaît peu envisageable aujourd'hui de ne pas laisser ce produit à la disposition de certains patients. S'agissant de l'essai Bacloville et de la divergence entre les résultats du laboratoire Ethypharm et ceux de l'investigateur principal, la problématique centrale porte sur l'imputation des données manquantes, qui s'est avérée problématique pour les données d'efficacité, mais surtout pour les données de sécurité. Cette difficulté explique probablement pourquoi l'étude n'a pour l'heure pas été publiée. Par ailleurs, l'investigateur principal de l'essai aurait pu, durant son audition, expliciter les résultats qu'il estime avoir obtenus, et a choisi de ne pas le faire, ce qui semble regrettable, d'autant que l'étude CNAMTS/ANSM/INSERM soulève un réel signal de sécurité. Dans ce contexte, il semble difficile d'accorder une quelconque valeur à l'étude Bacloville, qui influence pourtant assez fortement la méta-analyse et est la seule à avoir étudié l'efficacité du baclofène dans l'indication revendiquée par le laboratoire.

Un autre intervenant a été très touché, en sa qualité de prescripteur de baclofène, par les préoccupations exprimées par les patients, qui méritent d'être prises en compte, et par la grande cohérence affichée par les sociétés de cliniciens dans leur avis général, malgré des nuances importantes constatées sur la question de la gamme des doses à retenir et du cadre de prescription. Cette relative unanimité suggère que la plupart des praticiens observent les bénéfices du baclofène, et démontre d'ailleurs une évolution de la tonalité dominante de la plupart des sociétés savantes.

Pour autant, de nombreuses hétérogénéités dans les données disponibles ont été soulevées, en lien avec l'hétérogénéité de la réponse des patients au baclofène, aussi bien en termes d'efficacité que de sécurité. Si tous les patients ayant testé le baclofène n'ont pas découvert une indifférence à l'alcool grâce à ce traitement, ce dernier apporte en effet des bénéfices surprenants à une minorité importante de patients répondeurs. Cette

minorité de patients répondeurs, qui ne sont pour l'heure pas identifiés, explique d'ailleurs probablement les tailles d'effets médiocres qui ressortent de la plupart des études réalisées.

Ainsi, il paraît totalement inconcevable d'envisager un retrait de ce médicament du marché. Sa mise à disposition des patients ne pourra cependant probablement pas s'exercer dans les conditions demandées par le laboratoire, au regard du caractère insatisfaisant du dossier d'AMM soumis.

Un intervenant confirme la nécessité de conserver le baclofène dans l'arsenal thérapeutique et de lui offrir une vraie place afin de reconnaître que l'alcoolodépendance constitue une réelle problématique de santé publique. L'octroi d'une AMM lui semble donc essentiel, en modifiant au besoin les conditions et modalités d'utilisation revendiquées par le laboratoire. L'AMM répondrait en effet à une forte attente des patients, qui bénéficieraient ainsi d'une reconnaissance de leur maladie. Elle devrait cependant être soigneusement encadrée, en améliorant le cadre d'utilisation demandé par le laboratoire.

Un autre intervenant confirme que le baclofène fonctionne très bien pour certains patients, et que son retrait constituerait donc une perte de chance pour ces derniers. Il n'exprime en revanche pas de préférence entre AMM et RTU, l'enjeu principal consistant à encadrer la prescription, la prise et la délivrance du médicament pour assurer les conditions d'un suivi étroit des patients, ce qui n'est pas le cas de la demande déposée par le laboratoire.

Un intervenant juge également très intéressants les témoignages des différents praticiens. Sans nier les risques d'effets indésirables liés à l'utilisation du baclofène, il s'étonne en outre quelque peu de la passion suscitée par ce produit, alors même que d'autres médicaments, moins efficaces et plus dangereux, ont obtenu sans difficulté des AMM, comme les antidépresseurs ou les benzodiazépines. Il a également été surpris que l'étude italienne Addolorato ait été mentionnée uniquement par les hépatologues.

Un intervenant précise que cette étude faisait partie du dossier de la RTU initiale, et a participé à l'établissement d'une présomption de rapport bénéfice/risque positif du baclofène. Il a d'ailleurs été marqué par l'affirmation de M. Bergmann selon laquelle cette RTU aurait été accordée en dépit de tout bon sens, alors qu'il n'avait pas pris connaissance de cette étude, et qu'il ait qualifié le potentiel octroi d'une AMM d'erreur sanitaire majeure.

L'intervenant précédent ajoute que le baclofène est utilisé depuis des décennies dans les troubles neurologiques, jusqu'à 120 mg/j, et que l'expérience montre que ses effets secondaires surviennent principalement en cas d'association avec l'alcool ou d'autres médicaments, à haute dose. Il serait donc favorable à l'octroi d'une AMM rédigée différemment, et à un encadrement des conditions de prescription.

Un autre intervenant indique avoir été sensible au travail mené par le Comité spécialisé scientifique temporaire (CSST), qui a souligné l'absence de preuve scientifique validant un rapport bénéfice/risque positif, tout en reconnaissant que cette hypothèse n'était pas non plus strictement invalidée. En revanche, elle regrette de constater que le président de cette instance n'avait pas pris connaissance des études les plus récentes en la matière. Les signaux relativement positifs observés quant au rapport bénéfice/risque du médicament ne semblent toutefois pas de nature à permettre l'octroi de l'AMM revendiquée par le laboratoire, faute d'éléments complémentaires fournis par ce dernier. La molécule doit néanmoins rester accessible, parfois à des doses importantes, sous réserve de résoudre la question de la dose et de définir un cadre protecteur pour les patients comme pour les professionnels, et notamment pour les pharmaciens d'officine. Il s'interroge par ailleurs sur l'utilisation du produit à l'étranger dans cette indication.

S'agissant des utilisations du baclofène hors de France, un représentant de l'ANSM indique que, sur les 22 États membres de l'Union européenne autorisant l'usage du baclofène dans le traitement de la spasticité, aucun n'a rapporté de demande d'AMM pour le baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance. Seuls la République tchèque, la Finlande, la Suède, la Belgique, et les Pays-Bas font par ailleurs état d'une utilisation hors AMM du produit dans le traitement de l'alcoolodépendance, qui reste toutefois discrète.

Pour ce qui est des travaux du CSST, le représentant de l'ANSM rappelle que l'instance a achevé ses travaux en avril 2018 et que seules les études publiées dans des revues à comité de lecture ont été portées à sa connaissance. L'ANSM estime que le CSST a disposé de l'ensemble des données les plus pertinentes qui pouvaient lui être transmises au moment de ses travaux. Le laboratoire a quant à lui déposé son dossier d'AMM en mars 2017, même s'il est vrai qu'il aurait pu l'actualiser dans le cadre de leur audition en avril 2018.

Un intervenant rappelle que la RTU de 2013 a fait l'objet d'un travail important et a été accordée de façon tout à fait éclairée. Il regrette par ailleurs que le CSST n'ait pas inclus un représentant des patients et qu'il ne se soit pas efforcé de compléter les informations qui lui avaient été transmises par l'ANSM, notamment depuis la

remise de son avis en avril 2018. De la même façon, la stratégie employée par le laboratoire Ethypharm lui paraît extrêmement surprenante.

Il souligne que la fin d'un accès libre et encadré au baclofène générerait une immense déception parmi les patients. Cette très forte attente explique d'ailleurs probablement en partie le fort effet placebo du médicament. En revanche, les patients doivent être très clairement informés des risques associés à la consommation de baclofène, de son mode d'action, etc. La qualité de vie des patients et la reconnaissance de leur maladie constituent des éléments essentiels, qui justifient d'accorder rapidement une place officielle reconnue au baclofène, sans attendre la réalisation d'études complémentaires, pour offrir aux patients des solutions claires, sécurisées et individualisées.

Un intervenant souligne toutefois que certaines associations de patients ont exprimé le souhait, dans le cadre des auditions, que la Commission reporte sa décision afin d'intégrer les nouvelles études à paraître.

L'intervenant précédent estime néanmoins que, de façon prédominante, les représentants des patients ont surtout demandé à l'ANSM de se positionner et d'apporter des réponses rapides aux très fortes attentes des patients vis-à-vis de ce produit.

Un autre intervenant relève que, même si les atteintes organiques observées avec l'administration de baclofène à hautes doses constituent un motif d'inquiétude, cet élément fait partie de l'arbre stratégique de médication qui existe déjà dans d'autres types de prises en charge. Il s'interroge en outre sur l'absence de lien effets-doses et sur l'importance de l'effet placebo. Il a également été marqué par l'unanimité exprimée quant à l'importance du soutien psychosocial dans la prise en charge de l'alcoolodépendance et qui reste parfois lacunaire.

Par contraste, la question du psychotraumatisme et du syndrome de stress post-traumatique n'a pas été réellement abordée durant la journée d'auditions, alors même qu'elle constitue un enjeu important, une étude montre en effet que la moitié des personnes souffrant d'un syndrome de stress post-traumatique se tournent vers l'alcool. De la même façon, la dimension psychocorporelle du traitement a été éludée, ainsi que l'évolution de la perception de l'alcool, qui évolue du statut de fléau à celui de maladie. L'intervenant craint donc que l'angle psychocorporel soit, dans ce dossier, sous-étudié et sous-utilisé.

Il suggère la mise en place d'un parcours-patients s'appuyant sur un livret, et prévoyant par exemple un pack de psychothérapies au choix du patient, un bouquet d'ateliers psychocorporels thématiques, etc. Les diagnostics de psychotraumatisme, qui requièrent une prise en charge spécialisée, mériteraient en outre d'être affinés. Enfin, la constitution de synergies nouvelles entre les différents acteurs pourrait permettre d'identifier des solutions innovantes.

Un intervenant constate qu'en dehors de l'effet sur le *craving*, l'efficacité du baclofène semble relever avant tout du placebo amélioré. Cependant, à l'instar des psychothérapies, il est susceptible d'apporter des résultats positifs dès lors que le thérapeute et le patient s'accordent sur les méthodes employées et le cadre du traitement, et à condition d'appliquer un protocole sur mesure, adapté à chaque patient. La clef de l'effet placebo majoré réside ainsi dans ce caractère individualisé de la prise en charge du patient.

En termes purement méthodologiques, il semble que la pertinence clinique de l'effet du baclofène ne soit pas davantage avérée que pour les autres produits disponibles, à l'exception de son effet sur le *craving*. La question se pose donc de la pertinence de l'approche médicamenteuse pour traiter cette pathologie. Le développement d'approches alternatives, notamment dans la prise en charge du psychotraumatisme, ferait en effet davantage œuvre de santé publique que l'octroi d'une AMM à une molécule dont le rapport bénéfice/risque n'est pas clairement établi.

L'histoire du baclofène revêt cependant une dimension particulière, et l'aspect humain doit être pris en considération, même s'il conduisait à autoriser une mise à disposition qui pourrait être qualifiée de compassionnelle. Il convient en tous les cas que les généralistes ne se trouvent pas dessaisis de cette possibilité de traiter l'alcoolodépendance, notamment en raison des délais d'attente dans les structures spécialisées, et puissent s'appuyer sur une réglementation qui permet la prise en charge du baclofène s'ils en prescrivent.

Un autre intervenant a été frappé par la présentation très déséquilibrée des études par certaines associations de patients auditionnées, d'autant que ces critiques ne s'appuyaient pas sur des justifications claires. Or, ces associations mettaient parallèlement en avant une méta-analyse positive, qui portait néanmoins sur des essais réalisés dans des conditions d'utilisation ne correspondant pas à la demande des usagers.

Le niveau de preuve scientifique associé à la démonstration d'intérêt du baclofène, notamment à hautes doses, reste pourtant faible. Les éléments de clinique mis en avant par ailleurs doivent cependant eux aussi être pris en considération, en particulier la réponse très nette observée chez certains patients. L'effet du baclofène semble ainsi porter sur le *craving* plutôt que sur le maintien de l'abstinence. Le *craving* n'est toutefois évalué correctement dans aucune des études disponibles, sauf à titre de critère secondaire. En l'état actuel

des connaissances, il semblerait donc difficile d'accorder une AMM au baclofène, en autorisant notamment des fortes doses, sauf à pouvoir garantir un cadre très serré garantissant un accès correct aux patients, ce qui ne semble nullement acquis.

Un autre intervenant rappelle que l'utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance reste purement française et reflète la tendance de la France à considérer le médicament comme un produit magique, ou à tout le moins comme un élément essentiel de la relation entre médecin et patient. En outre, le contexte dans lequel s'inscrit la saisine actuelle semble peu propice à l'octroi d'une AMM, dans la mesure où l'octroi de cette autorisation supposerait, pour l'ANSM, de mettre en cause à la fois l'avis rendu par le CSST et la limitation de la dose à 80 mg/j décidée dans le cadre de la dernière RTU.

Deux questions doivent en réalité être distinguées. La Commission peut décider de se prononcer sur le rapport bénéfice/risque du médicament, ou de répondre à la demande des patients. La RTU actuelle n'offre pas les conditions permettant de mener une évaluation objective du rapport bénéfice/risque du baclofène. Or, accorder l'AMM sur la base d'une simple présomption de rapport bénéfice/risque positif reviendrait, en réalité, à accorder une nouvelle RTU.

Enfin, l'étude CNAMTS/ANSM/INSERM montre que moins de la moitié des patients renouvellent leur première ordonnance de baclofène et qu'après six mois d'utilisation, seuls 11 % des patients sous baclofène poursuivent leur traitement, ce qui constitue un taux comparable à celui des autres médicaments disponibles. Le fait que l'efficacité de ces autres produits ne soit pas non plus bien prouvée n'exonère en outre pas le baclofène de la nécessité d'évaluer correctement son rapport bénéfice/risque.

Un autre intervenant estime quant à lui impossible de supprimer totalement l'usage du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance. L'absence de preuve quant à l'efficacité du produit ne constitue pas une absence d'effets. Il convient donc d'identifier un moyen d'assurer l'accès au baclofène, en attendant que des études sérieuses sur son rapport bénéfice/risque soient réalisées, probablement hors de France. Les deux études pivots incluses dans le dossier d'AMM ne permettent cependant pas de répondre aux questions posées par l'ANSM. Accorder l'AMM telle qu'elle a été demandée par le laboratoire ne semblerait donc pas raisonnable, et il importe par conséquent d'adapter la réponse de la Commission afin de permettre la prise en charge des patients répondant au baclofène. Les questions qui se poseront porteront sur la place de la posologie ainsi que sur les comorbidités qui sont actuellement considérées comme des contre-indications dans la demande d'AMM déposée par le laboratoire.

Un représentant de l'ANSM signale que le laboratoire Ethypharm, suite à la journée d'audition qui s'est tenue la veille, a souhaité expliciter les raisons l'ayant conduit à adopter un critère principal différent de celui de l'AP-HP pour l'étude Bacloville et à réaliser une étude statistique adaptée à ce nouveau critère. Il souhaitait ainsi à la fois prendre en compte un critère d'efficacité principal recommandé par les recommandations internationales, et aligner le critère principal d'évaluation de l'essai Bacloville sur celui de l'étude Alpadir, c'est-à-dire la réduction de consommation d'alcool mesurée à six mois à partir de la *baseline*.

La Commission aborde ensuite les questions qui lui ont été soumises par l'ANSM.

« Compte tenu de l'indication et des conditions de prescription et de délivrance proposées par le laboratoire, de l'analyse et des conclusions sur le rapport bénéfice/risque du CSST, et des auditions et échanges ayant eu lieu la veille, la Commission considère-t-elle que le baclofène peut être utilisé chez les patients alcoolodépendants ? »

Un intervenant souhaite s'assurer que le fait de refuser l'AMM telle qu'elle a été demandée par le laboratoire ne conduira pas à restreindre totalement l'accès au médicament.

Un représentant de l'ANSM confirme que l'utilisation du baclofène resterait possible en cas de décision négative de la Commission à propos de l'octroi de l'AMM au laboratoire, par exemple dans les conditions d'une RTU, maintenue ou révisée. Il rappelle en effet que la RTU actuelle a été accordée par l'ANSM sur la base d'une évaluation de données qui permettait de présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable. Cette présomption n'est pas remise en cause par le dossier d'AMM déposé par le laboratoire. En revanche, l'octroi d'une AMM devrait s'appuyer sur un rapport bénéfice/risque favorable avéré.

Après en avoir délibéré, la Commission considère, par 13 voix favorables et 1 abstention, que le baclofène peut être utilisé chez les patients alcoolodépendants.

« Cette utilisation peut-elle relever des conditions de l'AMM demandée par le laboratoire ? »

Après en avoir délibéré, la Commission rend un avis négatif sur l'octroi d'une AMM dans les conditions revendiquées par le laboratoire, par 10 votes défavorables, 2 votes favorables et 2 abstentions.

Véronique OLIVIER explique son vote positif par sa volonté que la Commission s'engage clairement en faveur de l'octroi d'une AMM, qui permettrait de répondre à la très forte attente des patients et leur apporterait une validation, indépendamment de la qualité du dossier présenté par le laboratoire Ethypharm, qui n'est effectivement pas satisfaisante. Ce positionnement lui semble extrêmement important en termes de communication et de symbole.

Muriel GRÉGOIRE quitte la séance.

Antoine PARIENTE explique quant à lui son vote négatif par les posologies couvertes par l'AMM demandée par le laboratoire, et par le fait que cette dernière maintient une contre-indication pour les patients souffrant de comorbidités psychiatriques.

Marc BARDOU ajoute que le dossier présenté par le laboratoire ne comporte aucune information sur la posologie utilisée ni l'objectif thérapeutique associé à l'utilisation du baclofène, la réduction du *craving* et la réduction de la consommation ne devant pas être considérées comme tout à fait équivalentes. Ces considérations l'ont également poussé à rendre un vote négatif.

La Commission ayant voté défavorablement à la demande d'AMM présentée par le laboratoire, elle se propose ensuite de définir les adaptations des conditions de prescriptions et de délivrance qui seraient de nature à permettre un maintien de l'autorisation de prescription du baclofène. Elle rappelle d'ailleurs qu'une très faible proportion de prescripteurs se sont inscrits sur le portail associé à la RTU précédente. Si un nouveau régime d'autorisation de prescription du baclofène était défini, il conviendrait donc de l'assortir d'une obligation de renseigner l'outil correspondant, dont l'utilisation devrait être simplifiée par rapport à l'outil précédent.

Le représentant de l'ANSM confirme que la première RTU incluait de nombreuses contraintes pour les prescripteurs, qu'il s'agisse du portail à utiliser, des compléments de visite à organiser à compter de certaines doses, des contre-indications relatives aux comorbidités, ou de la complexité du protocole. Ces difficultés ont justifié une modification de la RTU initiale.

Au titre du cadre de prescription envisageable pour l'utilisation du baclofène, la Commission cite tout d'abord les éléments suivants :

- la formation des prescripteurs, qui devra être formalisée sans pour autant restreindre excessivement les prescriptions ;
- la passation d'un contrat thérapeutique entre le patient et le médecin, avec une information très claire du patient sur les risques et les bénéfices du médicament ;
- la mise à disposition d'un livret permettant un suivi rapproché des patients, par le médecin et le pharmacien, et qui serait élaboré en collaboration avec les associations de patients ;
- l'augmentation progressive de la posologie ;
- la répartition variable des doses dans la journée selon les patients ;
- la distinction entre les fortes doses et faibles doses, qui n'obéiraient pas aux mêmes conditions de prescription.

Le livret aura vocation à expliciter les risques d'effets indésirables liés à l'usage du baclofène, tout en restant un outil motivationnel. Il mentionnerait également la nécessité d'accompagner le baclofène par un parcours en psychothérapie, la participation à des ateliers thématiques, et plus généralement, l'importance du soutien psychosocial et psychocorporel dans la prise en charge de l'alcoolodépendance. Un membre de la Commission serait d'ailleurs favorable à ce que la prescription de baclofène s'accompagne obligatoirement d'une prise en charge psychothérapeutique, afin d'éviter de perdre de vue certains patients.

S'agissant des objectifs thérapeutiques et de l'indication à retenir, la Commission souligne que le laboratoire revendique une AMM dans la réduction de la consommation d'alcool, alors même que les études fondant le dossier font du maintien de l'abstinence après sevrage leur critère principal.

Certains membres estiment que l'objectif thérapeutique doit rester le maintien de l'abstinence, qui représente le seul critère ayant fait l'objet d'un quelconque niveau de preuve dans les études présentées, et qui constitue en outre l'objectif le plus pertinent dans certaines spécialités comme l'hépatologie.

D'autres membres soulignent au contraire que de nombreux praticiens s'orientent, depuis quelques années, vers un objectif de réduction de la consommation d'alcool. L'expérience de la pratique clinique montre d'ailleurs que l'entrée des patients dans un processus de réduction de leur consommation permet d'obtenir un meilleur taux d'abstinence final. Les approches des praticiens sur l'objectif thérapeutique à atteindre ont ainsi évolué vers une plus grande prise en compte des souhaits du patient, qui constituent la base de l'alliance thérapeutique. Il semblerait donc pertinent d'indiquer le baclofène dans le traitement des troubles d'usage de l'alcool, en conservant la possibilité de poursuivre les deux objectifs précédemment cités, en fonction des désirs et de l'état physique de chaque patient.

Pour ce qui est de la gamme de posologies à retenir, au vu des très fortes variabilités interindividuelles caractérisant les effets du baclofène, une solution pourrait consister à permettre la prescription aux généralistes en deçà d'un certain seuil, par exemple 80 mg/j. Ce seuil a en effet été évoqué par plusieurs sociétés savantes, comme la Société Française d'Alcoologie, et l'ANSM s'est déjà positionnée sur cette dose dans le cadre de la dernière RTU, sur la base d'une étude épidémiologique. Au-delà, la prise en charge des cas les plus sévères, complexes ou associés à des comorbidités nécessiterait une décision collégiale, impliquant la mise en relation avec un CSAPA ou un service de psychiatrie ou d'addictologie, et la mise en place d'un suivi psychosocial global.

Enfin, s'agissant des précautions d'emploi, il conviendrait de supprimer la contre-indication du baclofène pour les patients présentant des troubles psychiatriques, ces derniers constituant une population cible du baclofène.

Claude SICHEL quitte la séance.

Compte tenu :

- *de l'analyse et des conclusions sur le bénéfice-risque du CSST spécifique sur le baclofène,*
- *de l'indication et des conditions d'utilisation du baclofène telles que proposées par le laboratoire Ethypharm dans sa demande d'AMM ;*
- *des auditions des parties prenantes.*

La Commission est favorable à l'utilisation du baclofène chez les patients alcoolo-dépendants.

La Commission est défavorable à la demande d'AMM telle que proposée par le laboratoire Ethypharm.

La Commission propose que l'utilisation du baclofène puisse se poursuivre selon les conditions suivantes :

- *dans l'indication des troubles de l'usage de l'alcool après échec des thérapeutiques disponibles avec l'objectif d'une réduction de la consommation d'alcool jusqu'à un niveau de consommation considéré comme à faible risque (inférieur ou égal à 40 g/j pour les hommes et inférieur ou égal à 20g/j pour les femmes) ;*
- *une prescription par tout médecin jusqu'à la posologie de 80 mg/jour. Au-delà de cette posologie, le prescripteur doit systématiquement proposer au patient une évaluation et une prise en charge pluridisciplinaire spécialisée en addictologie, compte-tenu notamment d'une augmentation de la fréquence des effets indésirables graves avec l'augmentation des doses ;*
- *la prescription de baclofène doit être associée à une prise en charge psychothérapeutique et/ou psychocorporelle et/ou sociale, systématique ;*
- *en cas de troubles psychiatriques associés, quelle que soit la posologie, il est nécessaire d'orienter le patient pour avis ou suivi vers un médecin psychiatre ;*
- *la pertinence de la posologie doit être réévaluée régulièrement ;*
- *la prescription de baclofène doit être accompagnée d'un livret de suivi et de promotion du bon usage du baclofène.*

La Commission se prononce en faveur de cet avis à l'unanimité des 12 votants.

Le Président clôt la séance à 13 heures 15.