

Secrétariat des Commissions

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

Compte-rendu de la réunion du 4 juillet 2013

PARTICIPANTS**Membres de la Commission :**

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

Intervenants :

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

Secrétariat de la Commission :

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

Experts auditionnés pour le dossier BACLOFENE

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

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

Participants :

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

Ordre du jour

I. Approbation du compte-rendu de la commission du 16 mai 2013.....	4
II. Retour d'information des dossiers examinés par le CHMP lors des réunions de mai et juin 2013 (pour information)	4
1. Provenge	4
3. Remsima.....	6
4. Lemtrada.....	6
III. Annonce des conflits d'intérêt.....	6
IV. Dossiers thématiques.....	7
IV.1. Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATU)	7
IV.2. Recommandations temporaires d'utilisation (RTU)	16
Introduction sur les recommandations temporaires d'utilisation (RTU).....	16
Roactemra.....	19
Baclofène	22

La séance est ouverte à 13 heures 05.

I. Approbation du compte-rendu de la commission du 16 mai 2013

En l'absence d'observation, le compte-rendu de la commission du 16 mai 2013 est adopté à l'unanimité des membres présents

II. Retour d'information des dossiers examinés par le CHMP lors des réunions de mai et juin 2013 (pour information)

1. Provence

Pierre DEMOLIS évoque le dossier Provence, produit de thérapie avancée (thérapie cellulaire). Ce produit a été évalué au niveau européen par le CAT (Committee for Advanced Therapies). Le CAT doit instruire ce type de dossier en terminant son évaluation par une appréciation du rapport bénéfice/risque, qui conduit à préconiser une AMM si ce rapport est positif. Les dossiers sont ensuite soumis pour approbation au CHMP et celui-ci a le pouvoir de décision en cas de désaccord. Il existe peu de produits suffisamment « mûrs » en matière de thérapie avancée, ce qui explique que les décisions positives soient rares au sein du CAT pour de tels produits.

En ce qui concerne le Provence, le dossier était présenté par l'Allemagne, pays rapporteur et la France pays co-rapporteur. L'indication de Provence porte sur le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration asymptomatique ou peu symptomatique, lorsque la chimiothérapie n'est pas indiquée. Le premier médicament ayant démontré un effet sur la survie pour ce type d'indication était le docetaxel. Puis est venu le Cabasitaxel, plus toxique et probablement plus efficace, suivi par d'autres traitements.

Le dossier reposait sur un essai pivot contrôlé contre « placebo », même si la notion de placebo se discute ici. Les patients étaient randomisés en deux groupes. Un groupe recevait « Sipuleucel » test, c'est-à-dire Provence. L'autre groupe n'en recevait pas et, au lieu de recevoir un placebo, recevait des leucaphérèses. Il s'agit d'un traitement consistant à prendre des antigènes de la prostate du patient pour les incuber en présence de leucocytes prélevés sur le patient au préalable, dans le but de dresser les cellules dendritiques qui doivent se faire les messagers d'une réaction immune face au cancer de la prostate, de façon spécifique à sa tumeur. Le Provence est ainsi élaboré « sur mesure » pour chaque patient, ce qui passe par des leucaphérèses et la ré-administration de « cellules dressées ». Des procédures fantômes ont été conduites dans le groupe contrôle, en donnant aux patients des cellules qui n'avaient pas été dressées. Des stocks de cellules dressées contre les antigènes prostatiques ont néanmoins été conservés, permettant éventuellement de fabriquer un traitement de secours.

Cet essai avait été conçu pour étudier la survie sans progression. Il s'agit de placer des patients aussi comparables que possible dans des conditions de double aveugle jusqu'à progression. Une fois qu'ils progressent, le critère de jugement de l'essai étant atteint, les patients vivent leur destin. Ils pouvaient ainsi, dans le groupe « placebo », recevoir ce qu'il restait des cellules dressées et un « simili Provence », ce qui leur permettait d'avoir accès à ce traitement (en plus de tout ce qui était disponible pour traiter le cancer de la prostate, essentiellement le docetaxel à l'époque). D'autres petites études ont montré qu'il ne se passait rien en survie sans progression. La tumeur ne bougeait pas. En revanche, dans les deux études de petite taille décrites, il semble qu'un effet sur la survie ait été constaté. L'industriel l'a expliqué en indiquant que la réaction immunologique qui explique l'action de ce produit est un phénomène long. Le patient progresse ainsi avant d'avoir eu le temps de mettre en marche son mécanisme d'action. Le laboratoire a alors décidé de transformer son essai, qui est devenu un essai de survie globale. L'essai n'était toutefois pas fait pour cela, puisqu'il importe que les patients restent comparables strictement jusqu'à mesure du critère de jugement (la fin de l'essai au décès du patient ici). Or en l'espèce, les patients du groupe placebo ont reçu le traitement de secours, tandis que les autres (du groupe « intervention ») ne l'ont pas reçu, ce qui introduit un décalage.

En termes de survie sans progression, aucune différence n'est apparue. En termes de survie globale, un bénéfice de 4 mois, statistiquement significatif, est apparu, ce qui rend l'essai convaincant du point de vue de ce paramètre. Une différence importante apparaît à partir du moment où les patients

reçoivent ce qui est réputé efficace, c'est-à-dire le docétaxel. Ils vont le recevoir plus souvent et plus tôt que ceux du groupe placebo, ce qui se reflète dans l'essai.

Si le traitement est efficace, les patients du groupe Provenge vont recevoir un gros bénéfice du fait de ce traitement. Puis ils vont attendre un peu avant de recevoir du docetaxel, qui va à nouveau leur apporter un bénéfice (dans une moindre mesure que Provenge).

Dans le groupe contrôle, les patients qui ne reçoivent rien initialement (dans le groupe placebo) finissent par recevoir le simili-Provenge et la différence qui apparaît finalement laisse penser qu'elle serait beaucoup plus grosse si les patients du groupe placebo n'avaient pas eu le bénéfice du « simili Provenge ». Il apparaît donc un bénéfice très large dans le scénario le plus favorable et l'on peut considérer que Provenge apporte davantage que 4 mois de survie.

Si en revanche on fait l'hypothèse que Provenge n'apporte aucun bénéfice, tout le bénéfice final est expliqué par le docetaxel, administré aussi tôt que possible. Le groupe placebo le reçoit plus tard et perd du temps. La différence entre les deux groupes est expliquée par le fait que certains l'ont reçu plus vite et plus fréquemment que dans le groupe placebo. Dans ce scénario le plus défavorable, aucun effet positif n'apparaît. Un effet péjoratif, lié à l'administration trop tardive du docetaxel, apparaît. Ces deux scénarios extrêmes montrent à quel point l'effet observé est sensible aux hypothèses et mal établi.

La réponse immune au Provenge n'est pas clairement démontrée. La direction de l'ANSM en charge des thérapies innovantes, notamment, était étonnée de l'absence d'infiltration cellulaire et d'une réponse variable. Les rapporteurs ont constaté que la réponse immune était totalement corrélée à la survie globale.

Au total, le dossier repose sur une seule étude initiale, avec un écart de 4,2 mois qui apparaît assez peu significatif, puisque l'intervalle de confiance est proche de 1. Les autres critères de jugement ne sont pas affectés par Provenge (survie sans progression, usage des antalgiques, temps jusqu'à la progression de la douleur). Le mécanisme d'action n'est pas encore bien expliqué.

L'ANSM a considéré devant le CHMP que le Provenge n'expliquait pas tout. Le hasard, ajouté au docetaxel, peut tout à fait expliquer l'écart de 4,2 mois. Autrement dit, le caractère significatif de l'essai sur le plan statistique est très vite perdu. L'essai pivot n'a rien démontré de ce point de vue.

Des études d'efficacité ont été demandées par le CAT. Ce médicament a obtenu l'AMM il y a quelques mois aux Etats-Unis, ce qui permettra d'avoir des données de sécurité. On sait que Provenge va être étudié dans des circonstances plus précoces et peut-être y a-t-il là de plus grandes chances d'effet bénéfique du médicament. La sécurité doit aussi être évoquée, car l'administration de ces médicaments conduit à administrer aux patients, dans le même temps, des plaquettes.

Toutes ces incertitudes ont conduit malgré tout à un vote final positif (17 voix contre 10 au CAT et 19 voix contre 10 au CHMP). Provenge a donc reçu une opinion favorable du CHMP dès juin. La Commission européenne va repercuter cette décision dans les 3 mois qui viennent. La décision a néanmoins été emportée de justesse, puisque tous les votes finaux, avant le CAT, ont été négatifs et les pré-votes du CHMP étaient également négatifs. Provenge va donc obtenir une AMM.

Albert TRINH-DUC observe que jusqu'à présent, le docetaxel n'était pas indiqué chez les patients cancéreux métastatiques non symptomatiques. La démarche intellectuelle paraît donc valable : les promoteurs n'ont pas cherché à induire en erreur l'évaluateur. Albert TRINH-DUC ne voit pas ce qui est gênant dans cette démarche.

Pierre DEMOLIS précise que dans l'essai décrit, les patients qui n'ont pas reçu le Provenge ont été autorisés à recevoir un simili-Provenge dont nul ne peut savoir s'il présente une efficacité et notamment par rapport à Provenge. Du fait de cette démarche, un essai portant sur la survie globale n'est plus comparable.

Willy ROZENBAUM se dit assez convaincu par l'argumentaire proposé. Le fait de redonner du produit dans un second temps modifie complètement les critères d'évaluation de l'essai. On voit aisément les biais qui peuvent exister dans l'interprétation des résultats. Il faudrait analyser plus finement le dossier pour apprécier l'impact potentiel du retard dans l'administration du traitement alternatif.

Pierre DEMOLIS confirme que des données existent à ce sujet. L'hypothèse consistant à affirmer que toute la différence est expliquée par le retard dans la délivrance du docetaxel ne paraît pas sérieuse.

Le fait d'avoir reçu du docetaxel un peu plus tard et un peu moins souvent conduirait à un écart de survie de 6 semaines.

En transposant cet écart dans l'intervalle de confiance, on perd le caractère significatif de l'étude. Il semblait difficile de juger acceptable cette incertitude pour une maladie qui n'a rien d'une maladie orpheline.

Willy ROZENBAUM souhaite savoir comment se déroulera la procédure d'AMM pour cette préparation.

Pierre DEMOLIS précise que lorsque la Commission européenne aura rendu sa décision, le titulaire de l'AMM pourra proposer de fabriquer, à partir des antigènes prostatiques du patient, le produit nécessaire à son immunothérapie. La fabrication de ce traitement (qui sera administré une fois pour toutes dans la vie du patient) sera complexe. Pierre DEMOLIS précise que le prix d'un tel traitement est extrêmement élevé. Le nombre de patients traités aux Etats-Unis est d'ailleurs très faible.

Albert TRINH-DUC estime que de nombreux patients pourraient être traités par un tel produit en France s'il était pris en charge par l'Assurance maladie.

Pierre DEMOLIS ne sait pas s'il sera pris en charge. La HAS pourrait se montrer réservée sur ce point, à la lecture des rapports disponibles.

3. Remsima

Pierre DEMOLIS évoque ensuite le dossier du Remsima, biosimilaire de Remicade. Il s'agit du premier anticorps monoclonal biosimilaire.

Dans la mesure où il s'agit d'un médicament biologique, ce n'est pas un générique et des différences existent nécessairement entre Remicade et son biosimilaire Remsima.

Si les mécanismes d'action, la pharmacodynamique, la pharmacocinétique et quelques études cliniques sont assez convaincants pour laisser penser que les différences sont minimes, une réponse positive n'est pas exclue pour autant. Une étude clinique comparative contre princeps est demandée. Son objectif est de démontrer que sur un critère de jugement très sensible aux différences, on n'observe pas de différence contributive entre les deux molécules. Une fois ce résultat obtenu pour une indication, toutes les indications du princeps doivent être autorisées pour le biosimilaire. En l'espèce, les mécanismes d'action différaient quelque peu. La cytotoxicité directe liée à l'anticorps n'est pas exactement la même avec Remsima qu'avec Remicade mais il a été montré que cela n'affectait pas les mécanismes d'action qui rendent Remicade efficace pour ses deux grandes séries d'indications, en rhumatologie et en gastro-entérologie. A partir de cette démonstration en polyarthrite rhumatoïde, Remsima a obtenu les mêmes indications que Remicade.

4. Lemtrada

Pierre DEMOLIS évoque ensuite Lemtrada, l'alemtuzumab (MabCampath). En juin dernier, le laboratoire a demandé l'abrogation de l'AMM de MabCampath car il s'apprêtait à sortir Lemtrada. Le MabCampath, commercialisé de longue date, n'est plus très cher et l'alemtuzumab est désormais disponible pour une indication d'hématologie, moyennant une ATU.

Le dossier présenté porte sur une indication dans la sclérose en plaque. L'alemtuzumab est un médicament dont les effets indésirables sont très durables. Il peut exister dans la sclérose en plaque des indications dites de « première ligne » et, pour des médicaments présentant des risques (par exemple en termes de toxicité cardiaque) des indications de deuxième ligne. Le CHMP a choisi une indication de deuxième ligne extrêmement « molle » pour Lemtrada : *une sclérose en plaque active définie par des critères cliniques ou des critères d'imagerie*). La France souhaitait que la maladie soit définie *par des critères cliniques et des critères d'imagerie*, mais n'a pas eu gain de cause et l'AMM a reçu un avis favorable.

III. Annonce des conflits d'intérêt

David MORELLE indique qu'aucun lien d'intérêt important n'a été identifié avant la séance.

IV. Dossiers thématiques

IV.1. Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATU)

Cholbam

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que les Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) concernent des médicaments qui n'ont pas d'AMM en France. L'ATU de cohorte permet l'encadrement des patients dans une cohorte, avec un résumé des caractéristiques du produit, une notice et un étiquetage validés par l'Agence. Cela permet ainsi l'accès anticipé des patients à un produit en cours d'évaluation au plan européen.

L'indication revendiquée par la firme, dans le cadre de cette ATU, est le traitement chronique des troubles congénitaux de la synthèse des acides biliaires primaires. Neuf enzymes peuvent être affectées par ces troubles. La pathologie porte sur des déficits congénitaux de synthèse des acides biliaires, maladie métabolique rare (moins de 0,07 cas pour 10 000 habitants dans l'Union européenne). Ce déficit entraîne une accumulation de métabolites de synthèse des acides biliaires, qui sont hépatotoxiques. Il en résulte une cholestase, puis une cirrhose pouvant déboucher sur une insuffisance hépatique létale. La seule possibilité thérapeutique, en l'absence de traitement médicamenteux, est alors la transplantation hépatique.

L'acide cholique exogène est absorbé au niveau intestinal, entre dans le cycle entérohépatique où il entre en compétition avec la synthèse d'acide cholique endogène. Par un phénomène de feed-back, cela entraîne une augmentation de la synthèse des métabolites précurseurs, qui sont hépatotoxiques. Un dossier bibliographique montre l'intérêt de l'acide cholique exogène. La molécule n'est enregistrée dans aucun pays. Une demande d'AMM centralisée européenne a été déposée en mars 2012 au plan européen. Le médicament est orphelin depuis décembre 2011. Il fait l'objet d'une mise à disposition exceptionnelle dans plusieurs pays, notamment le Royaume-Uni et les Pays-Bas. En France, c'est un autre acide cholique qui est mis à disposition dans le cadre d'ATU nominatives.

Il existe deux études sur cette molécule, dont une étude observationnelle conduite aux Etats-Unis. Il s'agit d'une compilation de cas de patients qui n'ont pas été traités selon les mêmes modalités ni les mêmes critères d'évaluation aux mêmes temps. Une inspection a été conduite dans le cadre du dossier européen et met en évidence de nombreuses insuffisances. Seuls 57 des 82 patients inclus dans cette étude sont évaluables, avec un ratio de 3 hommes pour 2 femmes. 30 % des anomalies concernent une seule enzyme (3β -hydroxy- Δ^5 -C27-stéroïde oxydoréductase). Deux tiers des patients ont moins de deux ans.

Une autre étude compare la forme historique (préparations hospitalières) avec une forme commerciale. Elle a porté sur 16 patients traités durant environ un mois. Les résultats montrent qu'avant traitement, 3,7 % des patients avaient des acides biliaires urinaires normaux. Ils sont 57,4 % après traitement. Une analyse statistique significative a été produite. Après traitement, les dosages ont toutefois été effectués à des temps différents. La fonction hépatique, évaluée sur les ASAT et les ALAT, apparaît sensiblement améliorée, puisque le taux d'ASAT normaux monte à 60 % après traitement, contre 14 % avant le traitement. Pour les ALAT, ces taux sont respectivement de 74 % et 20 %. Il apparaît également une amélioration histologique. Cette deuxième étude conclut à l'absence d'écart d'efficacité entre les deux formulations. La tolérance du produit ne pose pas de problème particulier.

L'ATU de cohorte permettrait d'encadrer la prescription hospitalière, réservée aux pédiatres et médecins hépato-gastro-entérologues. Des rapports de synthèse sont demandés par l'ANSM à la firme tous les trois mois. La surveillance porte sur les taux d'acide biliaire urinaire et sérique par chromatographie en phase gazeuse, couplée à un spectromètre de masse et une surveillance des paramètres hépatiques.

Martine TEBACHER ALT évoque la spécialité à base d'acide cholique Orphacol, qui a récemment essuyé un refus au plan européen. Elle souhaite savoir ce qui a justifié ce refus.

L'évaluateur de l'ANSM précise que la firme demandeuse de l'AMM d'Orphacol a déposé au niveau européen un dossier bibliographique et avait reçu un avis favorable du CHMP avec deux

commentaires. D'une part, il devait s'agir d'un usage médical bien établi et d'autre part d'un usage en circonstances exceptionnelles, compte tenu du faible nombre de données robustes. La Commission européenne a émis un avis selon lequel il était contradictoire de préconiser à la fois un usage exceptionnel et un usage médical bien établi. Le tribunal de l'Union européenne a rendu ce jour un délibéré considérant qu'un produit pouvait à la fois faire l'objet d'un usage médical bien établi et sous circonstances exceptionnelles. A ce stade, le dossier Orphacol n'a pas l'AMM mais poursuit son parcours.

L'évaluateur de l'ANSM sollicite un avis sur l'octroi d'une ATU de cohorte pour Cholbam.

Michel BLOUR indique ne pas avoir vu dans le dossier la notion de registre (français, européen ou d'un autre pays de l'Union européenne) de suivi du rapport bénéfices/risques. Or, l'utilisation d'acides choliques à forte dose produit des effets délétères hépatotoxiques à long terme. Si les doses utilisées ici sont faibles, on peut tout de même s'interroger sur l'apparition éventuelle de tels effets avec le Cholbam. Les patients vont recevoir pendant 20 ans le même produit et le nombre de patients est limité.

L'évaluateur de l'ANSM précise que dans le cas décrit, un protocole d'utilisation thérapeutique encadrera la prescription française.

Willy ROZENBAUM rappelle que dans le cadre d'une ATU de cohorte, les données font l'objet d'un enregistrement régulier.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute qu'il est prévu l'existence d'un registre dans le cadre de l'AMM.

Hélène POLLARD souhaite savoir pourquoi (si ce n'est pour consolider la demande d'AMM) il est proposé une ATU de cohorte pour une spécialité alors qu'il existe une ATU nominative pour une autre spécialité identique.

L'évaluateur de l'ANSM précise que l'ATU de cohorte présente l'intérêt de s'appuyer sur un protocole de suivi, alors que les ATU nominatives sont délivrées au cas par cas. L'ATU de cohorte est une demande du laboratoire. Il s'agit d'éviter que les données soient éparpillées au gré des prescripteurs.

Albert TRINH-DUC demande pourquoi ne pas avoir fait une ATU de cohorte avec l'ATU nominative de l'autre acide cholique.

L'évaluateur de l'ANSM précise que l'ATU de cohorte doit être sollicitée par le laboratoire. Dans le cas d'Orphacol, le laboratoire attendait peut-être l'AMM.

Hélène POLLARD s'enquiert du recours que peuvent avoir les patients ou l'ANSM lorsque celle-ci accorde une ATU de cohorte et que le laboratoire qui synthétise la molécule refuse de donner le médicament.

L'évaluateur de l'ANSM précise que l'ATU de cohorte est demandée par le laboratoire. Celui-ci ne peut donc pas la refuser.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que si le patient ne répond pas aux critères de l'ATU, le laboratoire peut considérer qu'il n'entre pas dans la cohorte. Le prescripteur demande alors à l'ANSM une ATU nominative.

Hélène POLLARD note qu'il peut arriver, lorsque l'ANSM donne son accord pour une ATU nominative, que le laboratoire refuse de délivrer le médicament, au motif par exemple de l'octroi prochain de l'AMM ou de problèmes de fabrication.

L'évaluateur de l'ANSM précise que les textes ne donnent pas à l'ANSM le pouvoir d'ordonner la délivrance du produit par le laboratoire.

Cécile DELVAL signale qu'il s'agit d'une des différences entre l'ATU et la Recommandation temporaire d'utilisation (RTU).

Claire GUY observe que neuf déficits enzymatiques ont été répertoriés. Or seuls trois d'entre eux sont mentionnés dans le projet d'ATU de cohorte.

L'évaluateur de l'ANSM précise que le projet a été limité aux déficits les plus fréquents, qui rassemblent la grande majorité des cas, afin de former une cohorte homogène. Les autres déficits peuvent faire l'objet, pour le même produit, d'une ATU nominative.

Christophe DUGUET constate que pour quelques dizaines de patients, une guerre commerciale est en préparation. En donnant une ATU de cohorte au Cholbam, l'Agence pourra-t-elle accepter de nouvelles ATU nominatives pour l'Orphacol ?

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'il n'existe aucune contre-indication juridique à la coexistence d'une ATU de cohorte pour Cholbam et d'ATU nominatives pour Orphacol. Le bon sens plaiderait pour l'accord d'ATU nominatives avec Orphacol en cas de perte de chance, pour le patient, avec Cholbam. Orphacol n'a plus d'obstacle à son AMM et les ATU nominatives seront sans doute peu nombreuses. Le cas évoqué pourrait donc se faire jour sous peu.

Christophe DUGUET en déduit que l'ATU de cohorte risque de « tomber ».

L'évaluateur de l'ANSM le confirme, puisque l'ATU de cohorte ne peut être obtenue qu'en l'absence d'alternative dans le cadre d'une AMM.

Willy ROZENBAUM note que visiblement, ce dossier a été déposé pour des raisons de compétition.

La Commission est favorable, par 10 voix pour et 3 abstentions, à l'utilisation de Cholbam (acide cholique) dans le cadre d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte dans le traitement chronique des troubles congénitaux de la synthèse des acides biliaires primaires répondant au traitement par l'acide cholique, dès le premier mois de vie chez les nourrissons et jusqu'à l'âge adulte incluant les patients présentant un déficit en :

- **3 β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-stéroïde oxydoréductase (également appelé déficit en 3 β -hydroxy- Δ^5 -stéroïde C₂₇-déshydrogénase / isomérase ou 3 β -HSD ou HSD3 β 7)**
- **Δ^4 -3-oxostéroïde-5 β -réductase (également appelé Δ^4 -3-oxo-R ou AKR1D1)**
- **C₂₇-stérol-hydroxylase (ou xanthomatose cérébrotendineuse, CTX).**

Sirdalud

L'évaluateur de l'ANSM indique qu'il s'agit d'une demande d'ATU de cohorte pour Sirdalud (tizanidine), myorelaxant d'action centrale, principalement au niveau de la moelle épinière. Il est actuellement autorisé dans 60 pays dont 19 de l'Union européenne. Il est disponible en France depuis une quinzaine d'années dans le cadre d'ATU nominatives, avec pour critères l'inefficacité ou l'intolérance aux autres traitements antispastiques et l'hyperspasticité résistante de la sclérose en plaques. A la demande de l'ANSM, la firme dépose une demande d'ATU de cohorte, dans l'attente d'une future procédure de reconnaissance mutuelle. L'indication revendiquée est le traitement de la spasticité due à des troubles neurologiques.

Le dossier comporte, dans sa partie clinique, cinq études randomisées versus placebo ayant inclus au total 884 patients, à une dose allant jusqu'à 36 mg/jour. La durée des études a varié de 6 à 12 semaines. Les résultats montrent une amélioration des patients concernant l'échelle d'Ashworth et le test de la pendule. Les résultats ont été variables du point de vue de l'intensité des spasmes et du clonus. Aucun effet n'a été constaté sur la force musculaire.

Le dossier comporte aussi 10 études randomisées versus comparateur, qui sont plus anciennes (1970-1980), pour des patients atteints essentiellement par une sclérose en plaques. Les comparateurs choisis étaient le baclofène ou le diazépam. Les résultats de ces études font apparaître une efficacité comparable entre les 2 produits.

Enfin, une étude ouverte a porté sur 47 patients présentant une spasticité post-AVC et traités pendant 18 semaines. Elle a mis en évidence un résultat favorable sur la spasticité, une diminution de la douleur et une amélioration de la qualité de vie.

Sur le plan de la sécurité, des effets indésirables transitoires et d'intensité légère à modérée ont été recensés. Selon les données de pharmacovigilance issues de la base internationale entre 1983 et 2012, les 17 cas français correspondent à des patients traités par Sirdalud dans le cadre d'une ATU nominative. On dénombre dans cette population 30 effets indésirables, dont 20 graves et 11 non listés, parmi lesquels 2 décès non imputables au Sirdalud. Parmi les 11 effets indésirables graves listés figurent un cas d'hépatite, avec une imputabilité douteuse et d'autres atteintes de la fonction hépatique. Le RCP prévoit une mise en garde avec une surveillance de la fonction hépatique.

Compte tenu de ces données, l'ANSM propose la même indication que celle de l'ATU nominative, à savoir le traitement de la spasticité due à des troubles neurologiques d'origine cérébrale ou médullaire après échec ou en cas d'intolérance aux autres traitements antispastiques.

Michel BLOUR observe que ce médicament est potentiellement hépatotoxique. Le point 4.4 prévoit une surveillance mais celle-ci n'a pas de sens en l'absence de valeur basale des transaminases et des CPK (lesquels peuvent augmenter, dans un cadre spastique). Il est donc important de connaître les valeurs basales de l'activité sérique des ALAT, des ASAT et des CPK. Il est par ailleurs indiqué que *le traitement par Sirdalud doit être arrêté si les taux sériques des ALAT ou des ASAT se maintiennent à plus de trois fois la limite à la normale*, sans qu'il ne soit indiqué pendant combien de temps la stabilité de ce taux doit être observée. Il ajoute que dans le cas où cela se maintient pendant plus d'un mois, il faut arrêter.

L'évaluateur de l'ANSM convient de la possibilité de demander cette précision à la firme.

Albert TRINH-DUC demande si l'indication, dans les autres pays européens, est la même que pour l'ATU.

L'évaluateur de l'ANSM répond par la négative : dans les autres pays, l'indication est celle revendiquée par la firme, c'est-à-dire *la spasticité due à des troubles neurologiques*. Dans certains pays, il y a aussi la douleur musculaire faisant suite à des problèmes rhumatologiques.

Albert TRINH-DUC note que si le produit obtient une AMM en procédure de reconnaissance mutuelle, il pourra être prescrit en première ligne.

L'évaluateur de l'ANSM précise que, s'agissant d'un produit ancien, les indications sont très variables d'un pays à l'autre. La firme est en train de déterminer le pays qui sera référent pour la procédure européenne. Il s'agira sans doute de la Belgique, qui a l'indication la plus proche de l'ATU de cohorte.

Florent PERIN-DUREAU précise que des discussions sont engagées avec la firme pour que le choix du pays de référence permette d'autoriser l'indication souhaitée au niveau européen.

Christian FLAISSIER pensait qu'il fallait arrêter le traitement à partir du moment où l'on voyait les enzymes dépasser les valeurs basales.

Michel BIOUS précise que cela dépend du moment où survient l'augmentation de l'activité sérique. En début de traitement, il s'agit souvent d'un effet transitoire et le traitement peut être poursuivi, en raison de mécanismes d'adaptation hépatique au médicament. Si le traitement est arrêté immédiatement, il en résulte une perte de chances pour le patient. La difficulté consiste à trouver la bonne valeur seuil. La seule valeur seuil bien validée au niveau français et européen avec les antituberculeux est « 5 N » (5 fois la limite supérieure de la normale). Si cette valeur est dépassée, il faut arrêter le traitement.

Martine TEBACHER ALT observe que la molécule se fixe sur les mêmes récepteurs que la clonidine et peut-être serait-il utile d'ajouter que celle-ci ne doit pas être prise en même temps, même s'il s'agit d'un anti-hypertenseur peu utilisé. De plus, le libellé de la rubrique 4.4 du RCP sur l'intervalle QT paraît léger. Par ailleurs, le médicament étant sans doute administré en 2^{ème} ligne, elle souhaite savoir s'il peut être associé à d'autres médicaments (notamment le baclofène) dans la même indication et, si ce n'est pas le cas, s'il faut le préciser.

Florent PERIN-DUREAU précise qu'a priori, ce médicament est prescrit en cas d'échec des traitements préalables. Cette précision peut cependant être ajoutée.

Willy ROZENBAUM indique que la contre-indication avec la clonidine est signalée.

Albert TRINH-DUC observe que la posologie moyenne, selon le document relatif à l'évaluation des 200 dossiers d'ATU nominative, avoisine 9 mg contre 25 ou 27 mg dans les études. Il demande comment s'explique le niveau très bas de posologie dans les ATU nominatives.

L'évaluateur de l'ANSM précise que la posologie maximale était de 36 mg dans les études. La posologie s'établissait en moyenne à 16 mg.

Albert TRINH-DUC indique avoir consulté le site de l'association des patients porteurs de la sclérose en plaques. Dans les forums, les patients indiquent qu'ils prenaient le Sirdalud en plus du baclofène.

Claire GUY précise qu'en ce qui concerne la clonidine, il est mentionné dans la partie « autres interactions » et seulement déconseillé d'utiliser simultanément la clonidine, il n'est pas précisé qu'il s'agit d'une contre-indication.

Florent PERIN-DUREAU convient d'ajouter une précision à ce sujet.

Albert TRINH-DUC demande si le praticien aura une case à cocher dans le dossier d'ATU de cohorte pour préciser que le médicament est prescrit après l'échec de tel ou tel myorelaxant.

Willy ROZENBAUM rappelle qu'il s'agirait d'un dispositif déclaratif, face auquel il ne faut pas être naïf.

Cécile DELVAL précise néanmoins qu'il est prévu de relever les traitements antérieurs.

Michel BIOUS demande si la notion de toxicomanie avec le produit peut avoir un impact sur l'ATU.

Florent PERIN-DUREAU précise que tel n'est pas le cas pour l'ATU de cohorte, qui correspond à une prescription encadrée. Pour les médicaments agissant sur le système nerveux central, et notamment pour les décontractants musculaires au sens large. Le suivi d'addictovigilance est systématiquement associé.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur les raisons qui ont conduit le laboratoire à attendre si longtemps pour déposer une demande d'ATU de cohorte.

Florent PERIN-DUREAU précise que le dossier a été déposé à la demande de l'ANSM.

La Commission est favorable à l'unanimité des membres présents, à l'utilisation de Sirdalud (tizanidine) dans le traitement de la spasticité due à des troubles neurologiques dans le cadre d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte, sous réserve des ajouts suivants dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations :

- **un dosage des enzymes hépatiques doit être réalisé avant l'instauration du traitement avec un contrôle régulier ;**
- **si les taux sériques de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) se maintiennent à plus de trois fois la limite supérieure de la normale un mois après le début du traitement celui-ci devra être arrêté.**

Cystadrops

L'évaluateur de l'ANSM indique que cette demande d'ATU de cohorte porte sur un collyre de cystéamine, Cystadrops, développé par le laboratoire Orphan Europe. Le dossier a été déposé le 20 juin 2013. Le principe actif du produit est le chlorhydrate de cystéamine, à une concentration de 0,55%. Il s'agit d'un collyre en solution visqueuse.

L'indication revendiquée pour l'ATU de cohorte concerne les adultes et enfants âgés de plus de 2 ans dans le traitement des dépôts cornéens de cystine dans la cystinose. La posologie est d'une goutte par œil 4 fois par jour avec une adaptation posologique envisagée.

La cystinose néphropathique est une maladie génétique rare (prévalence d'environ 1 pour 200 000 personnes), avec environ 100 patients concernés en France.

Elle est due à un défaut de transport de la cystine, qui se traduit par une accumulation et un dépôt de cystine dans plusieurs organes (rein, cornée et conjonctive). Elle peut donner lieu à des manifestations rénales (tubulopathie proximale, insuffisance rénale) et des manifestations ophtalmiques (douleurs, photophobie, diminution de l'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité).

Il existe, en traitement systémique, le Cystagon (cystéamine, mercaptamine), en gélules de 50 et 150 mg, qui a obtenu une AMM en 1997 dans le cadre d'une procédure centralisée. Son indication est le traitement de la cystinose néphropathique confirmée. La cystéamine réduit l'accumulation de cystine dans certaines cellules (leucocytes, myocytes et hépatocytes) des patients atteints de cystinose néphropathique. Si le traitement est commencé tôt, il retarde l'apparition d'une insuffisance rénale. Il est précisé en rubrique 4.4 du RCP de Cystagon que *la cystéamine orale ne prévient pas les dépôts oculaires de cristaux de cystine. Il convient donc de poursuivre l'usage de toute solution ophtalmique de cystéamine prescrite dans cette indication.*

Du fait de l'insuffisance de vascularisation cornéenne, un traitement local par collyre est nécessaire. Il existe, en France et en Europe différents collyres de cystéamine avec ou sans AMM. En France, environ 100 patients ont été traités depuis 25 ans avec un collyre à 0,1% de cystéamine chlorhydrate, préparation hospitalière de l'AP-HP.

En Europe, les réglementations locales font que le produit est disponible sous forme de préparation magistrale, hospitalière ou autre à différentes concentrations d'un pays à un autre. Aux Etats-Unis, le Cystaran est disponible. Il s'agit d'un collyre d'une concentration de 0,44% qui a reçu l'approbation de la FDA en octobre 2012 et qui est en cours de commercialisation.

Cystadrops a obtenu le statut de médicament orphelin en novembre 2008. Son développement a été suivi au niveau Européen, son Plan d'Investigation Pédiatrique a été modifié en mai 2013. Des avis scientifiques ont été rendus par l'Afssaps (février 2012) et l'EMA (novembre 2012).

Aucune AMM n'a été délivrée à ce jour en Europe. Une demande d'AMM par procédure centralisée est prévue fin 2013 ou début 2014. Une mise à disposition précoce et exceptionnelle (compassionnelle) existe au Danemark, en Suède, en Norvège, en Finlande, en Islande et en Espagne. En France, 8 ATU nominatives ont été délivrées pour la poursuite du traitement chez des patients inclus dans l'essai clinique pilote « OCT1 » conduit par Orphan Europe.

S'agissant de l'ATU de cohorte, les données pharmaceutiques sont en cours d'instruction et la finalisation de l'évaluation est prévue fin juillet 2013. En ce qui concerne les données non cliniques, qui reposaient sur des données bibliographiques et des études de tolérance locale chez le lapin avec Cystadrops, le groupe préclinique a émis un avis le 7 septembre 2012 qui conclut que d'un point de vue non clinique, l'ATU de cohorte pourrait être accordée.

Les données cliniques reposent essentiellement sur des données bibliographiques, avec une revue de la littérature allant de 1986 à 2009. Il s'agit de séries de cas ou de données comparatives, préparations de cystéamine versus NaCl ou différentes concentrations de cystéamine. Le problème est que ces données présentaient des différences de concentration (0,1% à 0,55%) et de posologie. La diminution de la densité des cristaux, de la douleur et une augmentation de l'acuité visuelle s'observent à partir de 0,5%. Deux références bibliographiques sont particulièrement intéressantes car comportant un nombre important de patients (étude de Gall sur 113 patients et une étude comparative sur 29 patients).

Pour Cystadrops, l'étude OCT1 de phases I et II, menée sur 8 patients âgés de plus de 7 ans, avait pour objectif primaire l'évaluation de la tolérance de la forme galénique de Cystadrops et pour objectif secondaire la détermination de la plus petite dose efficace (avec la modification du nombre d'instillations par jour). Elle a débuté en 2010 et prévoyait une évaluation sur score IVCM (In Vivo Confocal Microscopy), qui mesure la densité cornéenne des cristaux de cystine. Les résultats font apparaître une baisse du score IVCM total à 3 mois et une stabilisation du score IVCM (suivi étendu à 5 ans).

La deuxième étude, CHOC, est une étude comparative de phase III comparant Cystadrops et une préparation de l'AP-HP de Cysteamine à 0,1%. Il s'agit d'une étude randomisée menée en ouvert sur 32 patients âgés de plus de 2 ans : 13 adultes dont 7 sous Cystadrops, 19 enfants dont 8 sous Cystadrops avec pour objectif primaire l'évaluation de la supériorité de Cystadrops sur le score IVCM (seulement réalisé sur 23 des 32 patients). Les rapports finaux ne seront disponibles que fin 2013. Selon les résultats préliminaires, après 90 jours de traitement, on note, pour le score IVCM (21 yeux analysés), une baisse du score en faveur de Cystadrops. Les résultats de photophobie sont également en faveur de Cystadrops.

En ce qui concerne la tolérance, les données analysées sont issues des études OCT1 et CHOC et montrent des effets indésirables non graves oculaires fréquents (vision trouble, sensation de brûlure ou de picotement à l'instillation), des effets graves (11 pour OCT 1 et 2 pour CHOC) pour la majorité non imputables au traitement. La surveillance proposée prévoyait un examen ophtalmologique tous les 3 mois la première année et puis tous les 6 mois ensuite. Le CRPV de Poitiers est chargé du suivi des patients.

Le plan d'investigation pédiatrique a été revu en mai 2013, le comité a en effet demandé une étude post-commercialisation qui permettra de suivre au moins 20 enfants âgés de 6 mois à 6 ans pendant une durée de 6 mois.

Au vue des données présentées, Cystadrops apparaît comme un produit indispensable pour une faible population. Le dossier bibliographique plaide pour une concentration supérieure à 0,5% et aucun problème majeur de tolérance n'est identifié à l'issue des études OCT1 et CHOC (Cystadrops 0,55%).

Il est demandé à la commission si elle est favorable à l'utilisation de Cystadrops (0,55%) en collyre dans le cadre d'une ATU de cohorte, pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans dans le traitement des dépôts cornéens de cystine dans la cystinose.

Christophe DUGUET souhaite savoir si l'obtention de l'ATU de cohorte remet en cause l'utilisation de la préparation hospitalière pour la centaine de patients traités.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que tel est le cas, pour des raisons réglementaires.

Christophe DUGUET demande si des études ont été faites sur le changement de concentrations, qui passeraient de un à cinq.

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'il n'existe que des études comparatives dans de tels cas de figure, concernant des préparations qui ne sont pas liées à Cystadrops.

Christophe DUGUET remarque qu'une centaine de patients actuellement stabilisés avec la préparation de l'AP-HP vont changer de traitement car il y a une nouvelle ATU.

L'évaluateur de l'ANSM précise que l'étude CHOC permettra de suivre les patients qui sont passés de la cystéamine AP-HP à Cystadrops.

Albert TRINH-DUC s'enquiert du statut juridique d'une préparation magistrale.

L'évaluateur de l'ANSM précise que les préparations hospitalières sont en tout cas suivies par l'ANSM.

Claire GUY souhaite savoir si la composition en excipients est différente entre le produit de l'ATU et la préparation hospitalière.

L'évaluateur de l'ANSM le confirme. La préparation élaborée par l'AP-HP est beaucoup plus liquide. L'évaluation galénique n'a pas encore été menée.

Michel BIOUS rappelle que la majorité des effets indésirables sont liés à la présence de benzalkonium. Il serait donc intéressant de savoir si la préparation de l'AP-HP contient ce produit. Il note qu'il s'agit d'un conditionnement multidoses alors qu'en ophtalmologie l'utilisation de conditionnements monodoses est privilégiée, ce qui évite l'utilisation de benzalkonium. Cet excipient entraîne des réactions allergiques, les patients vont prendre le produit pendant des années, il y a un risque de perte de chance. Pour l'AMM ce serait intéressant que ce soit une monodose.

L'évaluateur de l'ANSM signale que le laboratoire a débuté une recherche galénique afin de rendre le chlorhydrate de cystéamine plus visqueux. Avec un collyre, il faudrait administrer quasiment une goutte par heure pour avoir un traitement efficace. Le conditionnement monodose pourra être envisagé, une fois que le produit sera stable.

Albert TRINH-DUC souhaite savoir pourquoi l'Agence a accepté que l'étude CHOC soit menée en ouvert.

Florent PERIN-DUREAU explique que tous les patients étaient traités par cystéamine, une étude menée en double aveugle aurait été inutile.

Michel BIOUS précise qu'il s'agit d'une démarche individuelle pour ce type de médicament. On ne raisonne pas de la même façon que pour une démarche populationnelle.

Christophe DUGUET rappelle que l'ATU de cohorte doit permettre un accès précoce des patients à un médicament pour éviter toute perte de chance. Il faut donc estimer la perte de chance en l'absence d'ATU de cohorte.

L'évaluateur de l'ANSM souligne que la perte de chance peut aussi s'apprécier en termes de qualité de vie. L'instillation d'une goutte 4 fois par jour dans chaque œil est assez compliquée, en particulier pour des enfants.

Florent PERIN-DUREAU ajoute que du fait de ces caractéristiques, on a pu observer une mauvaise observance du traitement en raison d'une instillation trop peu fréquente chez les enfants mais aussi chez les adultes.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que la concentration de la préparation de l'AP-HP (0,1 %) est bien inférieure à celle utilisée dans d'autres Pays (supérieure à 0,5 %).

Willy ROZENBAUM demande ce qui explique la restriction envisagée pour des enfants d'un âge inférieur à 2 ans.

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'il n'existe pas de données pour cet âge en l'état actuel. Le diagnostic de la maladie intervient généralement autour de 18 mois.

Florent PERIN-DUREAU ajoute que cette ATU de cohorte propose déjà une extension aux enfants âgés de 2 à 6 ans, pour les enfants de moins de 2 ans, une ATU nominative peut être envisagée.

La Commission est favorable à l'unanimité des membres présents, à l'utilisation de Cystadrops (chlorhydrate de cystéamine) dans le traitement des dépôts cornéens de cystine dans la cystinose dans le cadre d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte.

IV.2 Recommandations temporaires d'utilisation (RTU)

Introduction sur les recommandations temporaires d'utilisation (RTU)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Isabelle DEBRIX demande si les RTU seront obligatoirement remboursées.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hélène POLLARD demande qui analysera la fiche de suivi.

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

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

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

Roactemra

Pierre DEMOLIS indique que le Roactemra (tocilizumab) est utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit ici de son utilisation dans la prise en charge de la maladie de Castelman, dont la prévalence estimée est de l'ordre de un pour un million d'habitants.

La maladie de Castelman est une maladie hématologique qui est un syndrome lympho-prolifératif peu malin, présentant des formes localisées généralement asymptomatiques, sauf lorsqu'elles prennent une place importante, avec des localisations abdominales le plus souvent, parfois périphériques et rarement médiastinales. Environ la moitié des patients ont d'emblée une maladie diffuse, auquel cas ils présentent souvent notamment des symptômes de fatigue, de fièvre. Les patients atteints sont en large partie suivis dans des centres de référence.

Tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti récepteurs membranaire et soluble de l'interleukine 6 (IL 6). Il est utilisé dans les polyarthrites rhumatoïdes (PR), dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) et dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp). La posologie est, dans la PR et dans l'AJIp de 8 mg/kg administré une fois toutes les 4 semaines. Dans l'AJIs, elle est de 8 mg/kg toutes les 2 semaines..

Le tocilizumab fait l'objet d'un Plan de gestion de risque européen (PGR) ainsi que d'un suivi national de pharmacovigilance, notamment en ce qui concerne les infections graves (complications de diverticulite, hypersensibilité, transaminases hépatiques, paramètres lipidiques, diminution des plaquettes et P Neutrophiles). La surveillance spécifique a été recommandée dans le cadre de l'AMM européenne, avec des outils de minimisation du risque et notamment une « carte patient » qui est prévue.

La maladie de Castleman peut survenir de façon autonome, sans que ses causes soient alors clairement identifiables. Elle peut également être associée à une infection par le virus HHV8 (Sarcome de Kaposi au cours de l'infection par le VIH), auquel cas le principe actif du Roactemra n'est d'aucune utilité. Dans les autres cas, jusqu'à présent, en cas de forme disséminée, il n'existait pas de traitement standard. Le plus souvent, une poly-chimiothérapie agressive était pratiquée.

Les preuves d'efficacité reposent sur 3 études prospectives dont les résultats sont décrits dans la littérature. En France, trois patients étaient traités en 2010 pour la maladie de Castleman.. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée. Il est proposé à la commission de rendre un avis favorable pour une RTU dans le traitement des maladies de Castleman inflammatoires (avec CRP élevée) non associées au virus HHV8.

En termes de protocole de suivi, la RTU succède à un Protocole temporaire de Traitement (PTT). Les patients, peu nombreux, sont actuellement tous pris en charge dans des centres de référence et bien suivis. Le protocole prévoit d'assurer le suivi et la surveillance des patients en termes d'efficacité et de sécurité.

L'efficacité du traitement sera évaluée par des examens cliniques, radiologiques et biologiques dont les résultats seront colligés sur des fiches de suivi, suivant un calendrier prédéfini.

Sur le plan de la pharmacovigilance, une déclaration sera obligatoire auprès des CRPV. Des rapports de synthèse seront élaborés à un an, à deux ans et à la fin de la RTU.

Albert TRINH-DUC souhaite connaître la position du laboratoire Roche.

Pierre DEMOLIS précise que le laboratoire n'a aucune opposition en ce qui concerne la RTU. La question porte plutôt sur le dépôt d'AMM. Elle n'est pas facile à trancher, dans le cas d'une maladie orpheline pour laquelle il existe un besoin clairement mis en évidence.

Cependant, un certain nombre d'éléments peuvent inciter le laboratoire à se diriger dans cette voie, en dépit d'un nombre très limité de patients : la législation européenne permet aux laboratoires, dans le cas de médicaments orphelins, d'accéder à des aides financières, des avis scientifiques gratuits, avec une exclusivité, dès lors que le laboratoire obtient une indication orpheline. En outre, trois ans de RTU représentent trois ans d'un usage bien établi, ce qui peut être intéressant pour le laboratoire.

Willy ROZENBAUM indique travailler dans un hôpital qui abrite le centre le plus dense pour la maladie de Castleman. Les praticiens sont favorables à la RTU. Il ajoute que l'exclusion des patients HHV8+ et VIH+ n'est pas clairement précisée dans le protocole. Le statut des patients vis-à-vis de ces infections est indiqué dans la fiche d'inclusion sans autre détail sur la marche à suivre.

Pierre DEMOLIS en convient.

Willy ROZENBAUM observe également qu'aucune précision n'est fournie quant à la façon d'identifier les patients atteints de tuberculose (patients qui doivent être exclus de la RTU). Là aussi, une précision paraît nécessaire. Les tests immunologiques ne vont pas fonctionner, une radio pulmonaire peut notamment être préconisée.

Un évaluateur de l'ANSM précise qu'il pourrait être indiqué dans le protocole qu'en cas de tuberculose avérée, le patient doit être exclu.

Willy ROZENBAUM suggère qu'il soit indiqué que les patients doivent passer une radio pulmonaire, même s'il ne s'agit pas d'un standard extrêmement sensible. Il signale aussi qu'il faut prévoir un scanner thoraco-abdominal ou une échographie de la rate, les deux étant inutiles.

Enfin, Willy ROZENBAUM identifie une question qui dépasse ce seul protocole concernant la déclaration des effets indésirables. Il ne s'agit pas là d'un protocole thérapeutique, dans lequel les patients se conforment aux Bonnes pratiques cliniques (BPC). S'agissant d'une RTU, on risque d'observer une déclaration dans laquelle l'imputabilité de l'effet attendu sera présumée, mais on ne déclarera pas les effets non graves.

Pierre DEMOLIS observe que dans une RTU, il existe en principe une forte présomption de rapport bénéfice/risque positif. Du coup, il ne s'agit plus d'effectuer des investigations proches d'un essai clinique, il s'agit plutôt de rapporter les effets indésirables, comme cela est fait pour les médicaments commercialisés. Dès lors, placer sous un protocole le suivi de pharmacovigilance rapprocherait la RTU d'un essai clinique, ce qui semble à éviter dans le cadre spécifique de la RTU.

Michel BOUR souligne que sur le plan individuel, il est particulièrement intéressant, pour un centre de pharmacovigilance, d'étudier ce qui va entraîner la diminution de la dose ou un arrêt du traitement.

L'évaluateur de l'ANSM précise que les modifications de traitement seront mentionnées sur les fiches de suivi, avec l'indication des raisons ayant justifié cette décision.

Christophe DUGUET observe que la commission n'a pas voté sur les modalités de conduite d'une ATU. C'est la même question qui devrait être posée pour les RTU. Or la question posée porte sur les modalités de suivi.

Cécile DELVAL rappelle que la RTU est un dispositif imposé par l'Agence, visant à encadrer le « hors AMM ». La décision appartient à l'Agence et la question vise à savoir à quel moment et pour quelle question un dossier de RTU est instruit en commission initiale. Le dossier relatif au Roactemra a été présenté à la commission après qu'il ait été décidé de lancer une RTU.

Dans la mesure où il s'agit d'un protocole de suivi encadré par l'ANSM, l'Agence interroge les experts de la commission quant aux conditions d'encadrement de ce protocole, notamment à propos du profil des patients, des critères d'inclusion ou d'exclusion, des critères de suivi ou encore quant à la conduite à tenir face à une tuberculose présumée ou avérée.

Willy ROZENBAUM observe que le contexte d'une RTU diffère fortement de celui d'une ATU. Il s'agit d'encadrer une prescription qui, le plus souvent, existe déjà, car les produits considérés ont une AMM.

Cécile DELVAL ajoute que le dossier de Roactemra est un ex-PTT, ce qui signifie qu'un avis favorable a déjà été délivré.

La Commission est favorable à l'unanimité des membres présents, au choix des critères retenus pour évaluer l'efficacité et la tolérance de la spécialité Roactemra (tocilizumab) dans le cadre des recommandations temporaires d'utilisation pour le traitement de la maladie de Castelman inflammatoire (à CRP élevée) non associée au virus HHV8, tels que définis dans le protocole de suivi des patients, sous réserve de le compléter par les informations suivantes :

- **Préciser l'exclusion des formes plasmocytaires inflammatoires (CRP élevée) et symptomatiques de la maladie de Castleman associées à une infection par le virus HHV8 ;**

- Préciser les modalités de dépistage et la conduite à tenir vis à vis de l'infection à *Mycobacterium tuberculosis* ;
- Simplifier les examens radiologiques réalisés à l'initiation du traitement (scanner thoraco-abdominal ou échographie de la rate).

Baclofène

Introduction

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

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

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

Les données de la CNAMTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le point de vue de l'ANSM

Caractéristiques du Baclofène

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

Contexte de la RTU

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

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

Etudes cliniques

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

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

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

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

Données de tolérance et de sécurité

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

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

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

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

Conditions de prescription et de délivrance et posologie

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

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

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

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

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

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

Indications, contre-indications et précautions d'emploi

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

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

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

Engagements du prescripteur

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

Engagements de l'ANSM – Convention avec les laboratoires

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

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

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

Audition des experts

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Willy ROZENBAUM souhaite connaître les arguments des opposants au baclofène.

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

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

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

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

Force est de constater que la rationalité scientifique a remis en cause l'objectif unique de l'abstinence, ce qui conforte l'intérêt de médicaments comme le baclofène s'ils permettent effectivement une diminution sensible des consommations dans des conditions acceptables de sécurité et de tolérance.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Débats

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

b. Conditions de prescription et de délivrance

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La séance est levée à 18 heures 35.