

RECOMMANDATION RELATIVE A LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE DU BACLOFENE DANS LE CADRE D'UNE RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

LIORESAL 10 mg, comprimé sécable

Boite de 50 comprimés (CIP : 34009 317 161 8 1)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé

Boite de 30 comprimés en flacon, Conditionnement 1 (CIP : 34009 367 430 2 1)

Bote de 30 comprimés en plaquette thermoformée, Conditionnement 1 (CIP : 34009 367 431 9 9)

Baclofène ZENTIVA 10 mg est un générique de LIORESAL 10 mg.

Laboratoire SANOFI AVENTIS FRANCE

DCI	Baclofène
Code ATC (année)	L02BG04
Motif de l'examen	Suite à auto saisine de la HAS en date du 14/03/2014 en vue de la prise en charge à titre dérogatoire prévue à l'article L. 162-17-2-1.
Indication(s) concernée(s)	« Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles », et « Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles »

Critères de prise en charge	<input checked="" type="checkbox"/> Affection de longue durée : <u>ALD 6</u> : Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses <u>ALD 23</u> : Psychose, trouble grave de la personnalité, arriération mentale (comprenant les troubles addictifs graves) <input checked="" type="checkbox"/> Absence d'alternative(s) appropriée(s) <input checked="" type="checkbox"/> Utilisation de la spécialité indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation
Conclusion	<input checked="" type="checkbox"/> Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire <input type="checkbox"/> Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

01 RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE L'ANSM

Date	14/03/2014
Durée de la RTU	3 ans
Indication	« Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles », et « Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles ».
Convention ¹	La convention établie entre l'ANSM et les laboratoires concernés prévoit les modalités de suivi des patients et de recueil des informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation du Baclofène dans le cadre de la RTU, formalisées dans le protocole de suivi ² . Un rapport sur les données et résultats obtenus est prévu tous les 6 mois ; le rapport final devant être fourni par les laboratoires à l'ANSM dans les 12 mois suivants la fin du suivi.

02 CONTEXTE

Suite à la publication par l'ANSM, le 14 mars 2014, d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour les spécialités LIORESAL 10 mg et BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, la HAS examine le bien fondé de la prise en charge à titre dérogatoire de ces spécialités dans les indications retenues par l'ANSM.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Indications définies dans la RTU proposées à la prise en charge à titre dérogatoire:

« Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles »,
et

« Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles ».

Pour information, les spécialités LIORESAL 10 mg et BACLOFENE ZENTIVA 10 mg ont déjà une AMM pour :

Indication	« - Contractures spastiques de la sclérose en plaques - Contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique) - Contractures spastiques d'origine cérébrale »
Date de l'avis CT	Dernier avis LIORESAL ³ en date du 7/09/2011
SMR/ASMR	SMR modéré
Taux de remboursement	30 %

¹ La convention pourra être résiliée par chacune des parties en cas d'inexécution par l'une ou l'autre des parties des obligations prévues.

² [http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/RTU-Baclofene/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/RTU-Baclofene/(offset)/1)

³ Pour BACLOFENE ZENTIVA, qui est un médicament générique, voir l'article R. 163-3, II du code de la sécurité sociale : « les spécialités génériques définies au premier alinéa de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, appartenant aux mêmes groupes génériques que des spécialités de référence inscrites sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 sont présumées remplir la condition mentionnée au I du présent article [service médical rendu] ».

04 MODALITES D'UTILISATION

04.1 Posologie

Posologie définie par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU (chapitre 3.1 du protocole de suivi) :

« La progression posologique suivante est recommandée :

- commencer par un ½ comprimé de baclofène 10 mg trois fois par jour pendant 2 à 3 jours,
- puis ½ + ½ + 1 (2-3 jours),
- puis ½ + 1 + 1 (2-3 jours),
- puis 1 + 1 + 1 (2-3 jours),
- puis augmenter d'un comprimé tous les 3 jours jusqu'à apparition de l'effet du baclofène.

Au cours de la phase de titration de la posologie, le prescripteur doit réévaluer régulièrement l'efficacité et la tolérance du traitement afin de déterminer la dose la plus faible permettant d'obtenir une réponse optimale et une bonne tolérance.

A partir de la dose de 120 mg/jour, le prescripteur doit solliciter l'avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'alcool-dépendance (un psychiatre, un addictologue ou un médecin exerçant dans un CSAPA3).

Toute posologie supérieure ou égale à 180 mg/jour, ou supérieure ou égale à 120 mg/jour pour les patients âgés de plus de 65 ans, nécessitera un avis collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie.

La dose maximale de 300 mg/jour ne devra pas être dépassée.

Si des effets indésirables apparaissent (un des plus fréquents étant par exemple la somnolence), la progression posologique sera ralentie en augmentant la durée des plateaux jusqu'à une semaine en attendant la disparition de ces signes.

La posologie peut être diminuée en fonction de la tolérance au cours du suivi par paliers par exemple de 10 ou 15 mg tous les 2 jours.

En cas d'atteinte stabilisée de l'objectif thérapeutique, une réduction de doses devra être envisagée.

En cas d'arrêt du traitement, une réduction progressive des doses devra être respectée».

04.2 Conditions particulières d'emploi, de prescription et de délivrance

Critères de prescription établis par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU :

- « Sujets, âgés de 18 ans et plus, présentant une alcool-dépendance selon les critères du DSM IV (consommation à haut risque durant les trois derniers mois selon les normes OMS)
- Sujets ayant été informés de l'usage hors AMM du produit et des risques potentiels (cf. note d'information patient) ;
- Après échec de tentatives de maintien de l'abstinence ou de réduction de la consommation d'alcool avec les traitements ayant l'AMM pour ces indications ;
- Ayant une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer ;
- Le traitement par baclofène doit être associé au suivi psychosocial décidé par le médecin.

Pour les patients déjà traités avant la mise en place de la RTU à des posologies > 180 mg/jour, un avis collégial au sein d'un CSAPA (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie²) ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie est recommandé. »

Conditions de prescription et de délivrance définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU :

« Les conditions de prescription et de délivrance du baclofène dans le cadre de cette RTU sont les mêmes que celles de l'AMM, c'est-à-dire que le médicament est disponible sur ordonnance rédigée par tout médecin. L'ordonnance porte la mention « Prescription hors AMM ».

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivait du baclofène dans le cadre de cette RTU prenne connaissance du RCP correspondant à l'AMM.

Le traitement sera prescrit pour une période de un (1) mois maximum. »

05 BIEN FONDE DE LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE

05.1 La maladie

L'alcool-dépendance est une pathologie sévère, pouvant engager le pronostic vital du patient.

Il s'agit d'une pathologie chronique se caractérisant par une perte de contrôle de la consommation d'alcool, par l'apparition possible mais non systématique de signes de tolérance physique ou psychique vis-à-vis de l'alcool. Elle peut induire des atteintes viscérales digestives, hépatiques, du système nerveux central, un décès lié à ces atteintes ou un décès par suicide ou une désinsertion sociale, familiale et professionnelle.

Une consommation d'alcool excessive, aiguë ou chronique, est une cause fréquente de décès prématuré. Les principales causes de décès sont la cirrhose, la pancréatite chronique, les cancers des voies aérodigestives supérieures, les accidents vasculaires cérébraux, les maladies cardiovasculaires, les pneumopathies aiguës, les accidents, les actes de violence : suicide ou agression d'un tiers⁴.

Les patients alcool-dépendants sont actuellement pris en charge dans le cadre de plusieurs ALD :

- ALD 6 : Maladies chroniques du foie et cirrhoses
- ALD 23 : Affections psychiatriques de longue durée (comprenant les troubles addictifs graves)

05.2 Stratégie thérapeutique

Il existe divers moyens thérapeutiques pour traiter l'alcool-dépendance. L'objectif thérapeutique comprend deux étapes¹.

1. La première étape vise à conduire le malade à une abstinence totale (sevrage) qui s'effectue souvent en milieu hospitalier.
2. La seconde étape s'attache à *maintenir cette abstinence* pour une période la plus prolongée possible ce qui souvent difficile à obtenir et émaillé de reprises de la consommation excessive d'alcool. Une bonne relation soignant-malade est une base solide du parcours thérapeutique qui comprend également le traitement de la dépression fréquemment associée, une psychothérapie, des entretiens avec des membres d'associations d'anciens buveurs voir un traitement médicamenteux.

Les moyens thérapeutiques utilisés dans le traitement de l'alcool-dépendance primaire sont l'hospitalisation, les médicaments, la psychothérapie ou les associations d'anciens buveurs.

⁴ RUEFF B. Maladies liées à la consommation d'alcool. In : *Traité de médecine*. Godeau P, Herson S, Piette JC. Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 4^e édition, 2004; 1 : 2658-71.

Employés simultanément ou consécutivement dans des proportions variables, ces soins sont proposés pour traiter un trouble polymorphe.

A l'heure actuelle, quatre médicaments peuvent être utilisés dans le cadre de la prise en charge de l'alcool-dépendance :

- trois médicaments indiqués dans le le maintien de l'abstinence après sevrage: AOTAL⁵ 333 mg (acamprosate), REVIA⁶ 50 mg (naltrexone), et ESPERAL⁷ 500 mg (disulfirame),
- un médicament indiqué pour obtenir la réduction de la consommation d'alcool chez les patients à risque élevé : SELINCRO⁸ 18 mg (nalméfène). En effet, avec l'arrivée récente du nalméfène, une nouvelle stratégie thérapeutique associant le traitement médicamenteux à une prise en charge psychosociale et visant à réduire la consommation d'alcool a été mise en place ; néanmoins, l'impact de cette stratégie en termes de morbi-mortalité ou de sevrage n'est actuellement pas connu.

Place de Baclofène dans la stratégie thérapeutique :

Il persiste un besoin thérapeutique ; en effet, les traitements actuelles ont une efficacité modeste et chez les patients en échec de ces traitements, il n'existe pas d'alternatives appropriées et remboursables.

De ce point de vue, BACLOFENE pourrait représenter une option thérapeutique indispensable chez les patients en échec des traitements actuellement disponibles pour améliorer leur état de santé ou éviter leur dégradation permettant ainsi de répondre à ce besoin thérapeutique identifié.

05.3 Analyse des données disponibles

05.3.1 Données d'efficacité

Selon l'ANSM, « les résultats positifs de 3 études cliniques de bonne qualité méthodologique, monocentriques certes, mais contrôlées, randomisées, en double-aveugle versus placebo constituent un des éléments en faveur d'une présomption d'efficacité et de balance bénéfique / risque favorable du baclofène. Une 4ème étude réalisée dans les mêmes conditions n'a pas montré de résultats favorables.

Par ailleurs, deux études réalisées en ouvert, non comparatives mais à doses élevées (jusqu'à 400 mg/jour) suggèrent une efficacité du baclofène sur le besoin et la consommation d'alcool, au moins pour une population de patients souffrant d'addiction à l'alcool ; ces études constituent un des éléments en faveur d'une présomption d'efficacité et de balance bénéfique / risque favorable ».

Ces données cliniques sont détaillées en annexe II du protocole de suivi.

Deux essais cliniques sont en cours en France pour évaluer l'efficacité et la sécurité du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance. Il s'agit des essais :

- BACLOVILLE (promoteur AP-HP) : étude randomisée, en double aveugle versus placebo menée chez les patients présentant un risque élevé de dépendance à l'alcool, dont l'objectif est d'évaluer la proportion de patients atteignant un risque faible de consommation d'alcool

⁵ Indication : « Maintien de l'abstinence chez le patient alcool-dépendant. Il doit être associé à la prise en charge psychologique »

⁶ Indication : « Traitement de soutien dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcool-dépendants. Le traitement par la naltrexone ne peut être institué qu'après la phase de sevrage alcoolique, et doit être associé à la prise en charge psychologique ».

⁷ Indication « Traitement adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcool-dépendance »

⁸ Indication : « Réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat... »

ou une abstinence totale selon les critères de l'OMS après 1 an de traitement par baclofène à une dose comprise entre 15 mg/j et 300 mg/j. La fin de cette étude, qui prévoit d'inclure 320 patients, est prévue pour juin 2014.

- ALPADIR (promoteur Ethypharm) : étude multicentrique randomisée en double aveugle versus placebo dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité du baclofène à la dose de 180 mg/j dans l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage des patients alcoolo-dépendants. La fin de cette étude, qui prévoit d'inclure 316 patients suivis pendant 24 semaines, est prévue pour juillet 2014.

L'ANSM précise que « l'inclusion des patients dans ces essais est à privilégier. En effet, seuls les essais cliniques permettent d'apporter une réponse fiable en termes d'efficacité et de sécurité. »

05.3.2 Données de tolérance

Effets indésirables indiqués par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU :

« A ce jour, les effets indésirables rapportés avec le baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool sont, notamment :

- troubles neuropsychiatriques (sédation, paresthésies, acouphènes, troubles dépressifs sévères, comportement suicidaire ou tentatives de suicide, syndromes confusionnels, vertiges, étourdissements, troubles de l'équilibre, décompensation maniaque, troubles du sommeil, crises convulsives, syndromes de sevrage),
- fracture, chute, accident de la voie publique,
- troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, constipation, sécheresse buccale),
- troubles cutanés (érythème, urticaire, hyperhidrose),
- troubles musculosquelettiques (hypotonie, myalgie, crampe, contracture),
- troubles rénaux et urinaires (dysurie, pollakiurie, incontinence),
- troubles cardio-vasculaires (hypotension, bradycardie),
- troubles métaboliques (hypertriglycéridémie, effet sur la glycémie, effet sur le poids),
- troubles respiratoires (syndrome d'apnée du sommeil, troubles pulmonaires). »

05.4 Résumé & discussion

Sur la base de l'ensemble de ces données, l'ANSM estime que **les données disponibles à ce jour, constituent un faisceau d'arguments permettant d'établir que le rapport bénéfice / risque du baclofène est présumé favorable dans la dépendance à l'alcool.**

Elle a cependant rappelé que la priorité devait être donnée :

- aux traitements existants disposant de l'AMM pour l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et pour la réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'à un niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque,
- aux essais cliniques en cours.

Il est à noter que les résultats des études précitées sont attendus pour juillet 2014 afin de confirmer l'intérêt du baclofène dans le traitement de l'alcoolo-dépendance.

06 POPULATION CONCERNEE^{9,10,11,12}

⁹ Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), *Alcool, dommages sociaux, abus et dépendance*, Collection expertise collective, Editions Inserm, 2003.

La population concernée par BACLOFENE est constituée par les patients alcoolo-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles chez lesquels une aide au maintien de l'abstinence après sevrage ou une réduction majeure de la consommation d'alcool est nécessaire. L'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) estime à deux millions les personnes dépendantes de l'alcool en France

Le nombre total de personnes prises en charge pour une addiction à l'alcool n'est pas précisément connu.

Les quelques données disponibles sur le nombre de patients pris en charge sont les suivantes :

- le nombre de personnes accueillies dans des CSAPA (les centres de soins, d'accompagnement, et de prévention en addictologie) pour un problème d'alcool était estimé à 133 000 personnes en 2010 ;
- dans les hôpitaux non spécialisés (hôpitaux psychiatriques non compris), environ 147 000 séjours avec un diagnostic principal de troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de l'alcool ont été recensés en 2011 et environ 48 000 séjours pour sevrage alcoolique. Les données hospitalières disponibles sont cependant partielles. Elles ne permettent en effet pas de recenser le nombre de patients vus par les équipes de liaison et de soins en addictologie (ELSA) et dans les consultations hospitalières en addictologie.
- selon les enquêtes Baromètres santé médecins généralistes, le nombre de patients vus dans le cadre d'un sevrage alcoolique au cours d'une semaine est d'environ 0,9 patient en 2009 soit pour l'ensemble des médecins généralistes environ 54 000 patients sur une période d'une semaine.

Une partie des patients peut avoir été vue dans ces différents cadres de prise en charge et il n'est donc pas possible d'additionner les différents chiffres cités.

Le nombre de patients à haut risque et en échec des traitements disponibles chez lesquels une aide au maintien de l'abstinence après sevrage ou une réduction majeure de la consommation d'alcool est nécessaire n'est pas quantifiable.

A titre d'information, selon les données de la CNAMTS, au moins 50 000 personnes ont été prises en charge depuis 2008 pour une alcoolo-dépendance 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 2012¹³.

¹⁰ Palle C., Rattanatray M., Les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie, situation en 2010 et évolution entre 2005 et 2010. OFDT/DGS, 2013, Saint-Denis, 89 p.

¹¹ Guignard R., Beck F., Obradovic I. Prise en charge des addictions par les médecins généralistes, in Gautier A. (dir.), Baromètre santé médecins généralistes 2009. Saint-Denis, INPES, 2011, p. 177-201

¹² www.ofdt.fr

¹³ Commission évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé du 4 juillet 2013. www.ansm.sante.fr

07 CONCLUSIONS

Considérant l'ensemble de ces informations le Collège de la HAS :

Considérant :

► la pathologie, l'alcool-dépendance, pathologie sévère, pouvant engager le pronostic vital du patient ;

► l'absence d'alternative appropriée et remboursable chez les patients en échec des médicaments actuellement disponibles ;

► le fait que l'utilisation de ce médicament semble indispensable pour les patients alcool-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles chez lesquels une aide au maintien de l'abstinence après sevrage ou une réduction majeure de la consommation d'alcool est nécessaire, afin d'améliorer leur état de santé ou éviter leur dégradation.

le Collège considère que les spécialités LIORESAL 10 mg, comprimé sécable et BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé doivent faire l'objet d'une prise en charge dérogatoire dans les indications :

« Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles »,

et

« Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcool-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles »

sous réserve de la confirmation de l'efficacité et de la tolérance du baclofène par les études cliniques en cours.

► **Demandes particulières de la HAS**

A l'issue des essais en cours, la HAS réévaluera le bien-fondé de la prise en charge dérogatoire du baclofène.