



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 NOVEMBRE 2019

baclofène

BACLOCUR, comprimé pelliculé sécable

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement pour réduire la consommation d'alcool, après échec des autres traitements médicamenteux disponibles, chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes). Cet avis est conditionné à la collecte de données d'efficacité et de tolérance dans un délai maximal de 3 ans en vue d'une réévaluation.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge de l'alcoolodépendance a fait l'objet de recommandations nationales par la Société française d'Alcoologie.

Le baclofène, constitué, en association à un suivi psychosocial axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool, une option thérapeutique **de dernier recours** pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec consommation d'alcool à risque élevé (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes), ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiatement. Le bénéfice potentiel du traitement est conditionné par l'observance du patient.

Conformément au RCP, son utilisation doit s'accompagner d'un suivi médical rapproché en particulier pendant la phase de titration. **La dose journalière maximale de baclofène est de 80 mg par jour.** Le RCP précise par ailleurs qu'en l'absence d'efficacité après 3 mois de traitement, celui-ci doit être arrêté de façon progressive et qu'il n'existe pas de données issues d'études au-delà de 12 mois.

► Recommandations particulières

La Commission considère que BACLOCUR peut être prescrit aux patients alcoolo-dépendants à risque élevé en échec des autres traitements médicamenteux, lorsqu'il apparaît indispensable pour réduire la consommation d'alcool afin d'améliorer leur état de santé ou éviter leur dégradation.

Une information détaillée sur les modalités du traitement, ses bénéfices et ses inconvénients notamment les effets indésirables, doit être fournie aux patients avant toute décision thérapeutique. L'attention doit être attirée sur la nécessité d'un suivi médical régulier, notamment pendant la phase de titration, afin de déterminer une posologie optimale (adaptée à chaque patient), à savoir la dose la plus faible pour une réponse thérapeutique optimale et une tolérance acceptable, sans dépasser la dose de 80 mg par jour.

La Commission réévaluera le médicament dans un délai maximal de 3 ans

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« BACLOCUR est indiqué pour réduire la consommation d'alcool, après échec des autres traitements médicamenteux disponibles, chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes). »
SMR	Faible dans l'indication et dans le respect strict de la posologie de l'AMM (dose maximale de 80 mg par jour), dans l'attente de données nouvelles.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> de la démonstration d'une supériorité du baclofène par rapport au placebo mal établie dans l'indication et à la posologie de l'AMM malgré une utilisation importante du médicament en France, notamment dans le cadre de la RTU ; de la quantité d'effet du baclofène versus placebo, au mieux faible, observée dans un contexte d'études discordantes, hétérogènes et de faible niveau de preuve ; du besoin médical important à disposer de thérapeutiques dans la prise en charge de l'alcoolodépendance, en raison de l'efficacité modeste des traitements disponibles et de l'absence d'alternative appropriée et remboursable chez les patients en échec de ces traitements ; <p>la Commission considère que BACLOCUR, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge actuelle des patients alcoolodépendants.</p>
ISP	BACLOCUR est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Malgré les nombreuses incertitudes cliniques, la place du baclofène dans la stratégie thérapeutique a été définie considérant son utilité potentielle pour certains patients alcoolodépendants à haut risque notamment au regard du besoin médical identifié et exprimé par les professionnels de santé et les associations de patients et usagers. De plus, la Commission considère qu'au-delà de l'effet, même minime et incertain, du baclofène, une consommation excessive d'alcool doit être prise en charge de manière globale, en incluant les aspects psychosociologiques ; il importe donc de garantir un accès aux personnes le nécessitant à l'ensemble des thérapeutiques recommandées, y compris le baclofène.</p> <p>Ainsi, BACLOCUR (baclofène) constitue, en association à un suivi psychosocial axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool, une option thérapeutique de dernier recours dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec consommation d'alcool à risque élevé (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes), ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat.</p> <p>Le bénéfice potentiel du traitement est conditionné par l'observance du patient.</p> <p>Son utilisation doit s'accompagner d'un suivi médical rapproché en particulier pendant la phase de titration. La dose journalière maximale de baclofène est de 80 mg par jour. Le RCP précise par ailleurs qu'en l'absence d'efficacité après 3 mois de traitement, celui-ci doit être arrêté de façon progressive et qu'il n'existe pas de données issues d'études au-delà de 12 mois</p>
Recommandations	<p>La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM dans l'attente de données nouvelles.</p> <p>Le maintien de cet avis est conditionné à la collecte de données d'efficacité et de tolérance du baclofène, d'une part, et de données sur ses modalités d'utilisation dans son indication, d'autre part (cf. rubrique ci-dessous « Demande de données »).</p> <p>La Commission souhaite réévaluer BACLOCUR dans un délai de 3 ans.</p>

La Commission recommande de plus la réalisation par le laboratoire et en collaboration avec les centres de référence en alcoologie, d'un guide patient et d'une fiche d'information destinée aux prescripteurs permettant de définir les modalités de traitement : critères d'entrée, de suivi avec réévaluation systématique et d'arrêt du traitement.

Recommandations particulières inhérentes à la prise en charge

Considérant :

- les éléments mentionnés dans la décision portant autorisation de mise sur le marché du médicament,
- l'utilisation importante de ce médicament en France et la nécessité d'un encadrement approprié de cette utilisation en raison d'un risque important potentiel de mésusage, notamment par surdosage,
- les incertitudes actuelles sur l'efficacité et la tolérance du produit,
- qu'au-delà de l'effet, même minime et incertain, du baclofène, une consommation excessive d'alcool doit être prise en charge de manière globale, en incluant les aspects psychosociologiques et qu'il importe donc de garantir un accès aux personnes le nécessitant à l'ensemble des thérapies recommandées, y compris le baclofène,

la Commission considère qu'une information détaillée sur les modalités du traitement, ses bénéfices et ses inconvénients, doit être fournie aux patients avant toute décision thérapeutique. L'attention doit être attirée sur la nécessité d'un suivi médical régulier, notamment pendant la phase de titration, afin de déterminer une posologie optimale (adaptée à chaque patient), à savoir la dose la plus faible pour une réponse thérapeutique optimale et une tolérance acceptable sans dépasser la dose de 80 mg par jour. En l'absence d'efficacité après 3 mois de traitement, celui-ci doit être arrêté de façon progressive et il n'existe pas de données issues d'études au-delà de 12 mois.

Demandes de données

La Commission recommande que des données portant sur l'efficacité et la tolérance du baclofène, d'une part, et sur ses modalités d'utilisation dans son indication, d'autre part, soient collectées au regard des incertitudes actuelles. Dans le cas où des études ayant les mêmes objectifs seraient en cours ou prévues, la Commission étudiera l'opportunité de les prendre en considération.

La Commission souhaite réévaluer BACLOCUR dans un délai maximal de 3 ans

Par ailleurs, la Commission souligne la nécessité de mettre en place de nouveaux essais cliniques multicentriques, notamment chez les patients atteints de cirrhose, incluant davantage de patients afin notamment de mieux déterminer les posologies efficaces, la durée optimale de traitement et le profil des patients répondeurs.

Le présent dossier concerne la demande d'inscription des spécialités BACLOCUR (baclofène), comprimé sécable sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication suivante « BACLOCUR est indiqué pour réduire la consommation d'alcool, après échec des autres traitements médicamenteux disponibles, chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes¹) ».

A noter que la dose maximale autorisée par l'AMM est de **80 mg par jour** (atteinte à l'issue d'une phase de titration selon l'efficacité et la tolérance²) et que BACLOCUR doit être administré en complément d'un suivi psychosocial axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool.

► Rappel des différentes étapes de la mise à disposition du baclofène préalables à l'AMM

- **1974 : Indication initiale en neurologie**

Le baclofène est un myorelaxant d'action centrale (agoniste sélectif des récepteurs GABA_B), autorisé depuis le début des années 70 « chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans, pour réduire les contractions musculaires involontaires et relâcher la tension excessive des muscles qui apparaissent au cours de maladies neurologiques comme certaines maladies de la moelle épinière ou des contractures d'origine cérébrale » à des doses de 65-70 mg/j par voie orale pouvant être portées à 100-120 mg/j lors d'un traitement hospitalier. La spécialité LIORESAL en comprimés sécables dosés à 10 mg, est disponible en France dans cette indication depuis 1974, et dispose d'un générique, BACLOFENE ZENTIVA.

- **1993 : Premières études dans le traitement de l'alcoolodépendance à faible dose.**

Les premières études expérimentales dans le traitement des addictions ont été initialement menées à la faible dose de 30 mg/j et ont suggéré que le baclofène du fait de ses effets neurologiques, pourrait avoir un effet anxiolytique ainsi qu'un effet sur la dépendance et sur l'appétence à l'alcool^{3,4}.

- **2008 : Premiers signaux d'utilisation du baclofène à haute dose dans le traitement de l'alcoolodépendance**

Les premiers signaux d'utilisation du baclofène à hautes doses (280 mg/jour) dans le traitement de l'addiction à l'alcool en France en 2008 ont coïncidé avec la publication du livre « Le dernier verre » du Dr Olivier Ameisen.

- **Mars-Juin 2011 : Mise en garde de l'ANSM sur l'utilisation du baclofène hors AMM dans le traitement de l'alcoolodépendance**

Devant une utilisation croissante du baclofène hors AMM et notamment à hautes doses, dans le traitement de l'alcoolodépendance en France, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en

¹ Pour rappel, un verre standard (correspondant à une unité d'alcool) contient 10 grammes d'alcool pur. L'indication de BACLOCUR est donc limitée aux patients ayant une consommation d'alcool > 6 verres standards/jour pour les hommes ou > 4 verres standards/jour pour les femmes.

² Le traitement par BACLOCUR est débuté à la posologie de 15 à 20 mg par jour en 2 à 4 prises pendant 3 jours. La dose quotidienne sera augmentée par palier de 10 mg tous les 3 ou 4 jours. L'objectif thérapeutique est la réduction de la consommation d'alcool jusqu'à un niveau de consommation à faible risque (≤ 40 g/jour pour les hommes et ≤ 20 g/jour pour les femmes). Pendant la phase de titration, l'efficacité et la tolérance de BACLOCUR doivent être régulièrement évaluées, afin de déterminer une posologie optimale (adaptée à chaque patient), à savoir la dose la plus faible pour une réponse thérapeutique optimale et une tolérance acceptable.

³ ANSM. Baclofène et traitement de l'alcoolodépendance : l'ANSM autorise deux essais cliniques - Point d'information. Novembre 2012. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Baclofene-et-traitement-de-l-alcoolod-dependance-l-ANSM-autorise-deux-essais-cliniques-Point-d-information>

⁴ ANSM. Rapport de synthèse RTU. Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé. Séance du 4 juillet 2013.

place en mars 2011. Par ailleurs, l'ANSM a diffusé une mise en garde en juin 2011⁵ en rappelant « que les études cliniques comparatives en double-insu versus placebo actuellement disponibles n'ont jusqu'à présent pas permis de conclure quant à la sécurité d'emploi et l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance du fait de leurs limites »⁶. Elle a appelé « à la réalisation d'études cliniques bien conduites compte-tenu des données actuelles limitées dans cette indication ».

- **Novembre 2012 : Lancement des 2 études françaises dans le traitement de l'alcool-dépendance**

En 2012, l'ANSM a ainsi autorisé le lancement de 2 études françaises contrôlées versus placebo :

- Etude ALPADIR (promoteur Ethypharm) dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité du baclofène à la dose cible de 180 mg/j dans l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage des patients alcool-dépendants.
- Etude BACLOVILLE (promoteur AP-HP) dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance du baclofène à forte dose (progressivement croissante jusqu'à un maximum de 300 mg/jour) chez des patients ayant une consommation à risque élevé (selon les critères OMS) suivis en ambulatoire, dans la réduction de la consommation d'alcool en termes de pourcentage de patients atteignant un risque faible de consommation d'alcool ou une abstinence totale après 1 an de traitement.

- **Mars 2014 : Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du baclofène dans les deux indications de maintien de l'abstinence après sevrage et de réduction de la consommation d'alcool**

En mars 2014, une RTU a été mise en place pour encadrer l'utilisation hors AMM des spécialités LIORESAL et BACLOFENE ZENTIVA dans les deux indications suivantes^{7,8} :

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

La posologie quotidienne maximale définie par l'ANSM dans le cadre de la RTU était de 300 mg.

Selon l'étude pharmaco-épidémiologique CNAMTS/INSERM/ANSM⁹, en décembre 2014, plus de 120 000 patients étaient traités par Baclofène et plus de 100 000 l'étaient encore début 2017 avant la prolongation de la RTU d'une année (cf. figure 1).

⁵ ANSM. Mise en garde sur l'utilisation hors AMM du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance. Juin 2011. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b88517d4324d10054712c930f22c464b.pdf

⁶ Les limites des études réalisées avec le baclofène mentionnées par l'ANSM sont les suivantes : « l'inclusion de petits effectifs de patients, de courtes durées de traitement (4 à 12 semaines) et de doses limitées (30 à 60 mg/j) ». https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b88517d4324d10054712c930f22c464b.pdf

⁷ ANSM. Une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est accordée pour le baclofène - Point d'information. Mars 2014. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Une-recommandation-temporaire-d-utilisation-RTU-est-accordee-pour-le-baclofene-Point-d-information>.

⁸ HAS. Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire du baclofène (LIORESAL 10 mg et BACLOFENE ZENTIVA 10 mg) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-05/baclofene_rtu_has_02042014_vf_post_college.pdf

⁹ CNAMTS/INSERM/ANSM. Le Baclofène en vie réelle en France entre 2009 et 2015. Usages, persistance et sécurité, et comparaison aux traitements des problèmes d'alcool ayant une autorisation de mise sur le marché. Juin 2017. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Resultats-de-l-etude-sur-les-usages-et-la-securite-du-baclofene-en-France-entre-2009-et-2015-Communiqué>

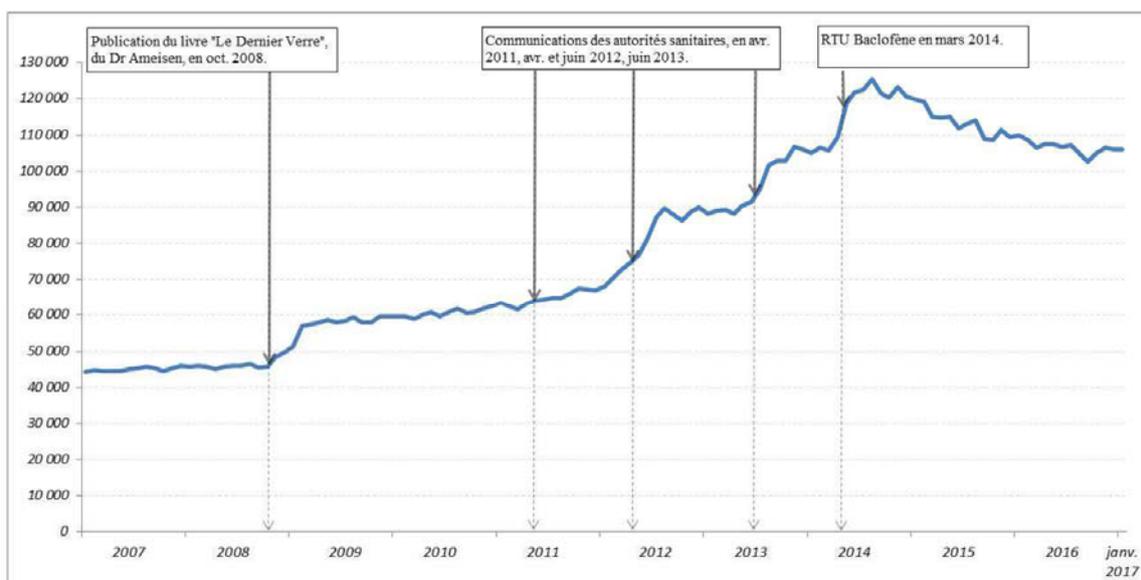


Figure 1. Nombre de patients recevant du baclofène par mois en France selon les données tous régimes d'Assurance Maladie du SNIIRAM (source : étude CNAMTS/INSERM/ANSM)

- **Juillet 2017 : Réduction de la dose maximale autorisée dans la RTU à 80 mg/jour suite aux résultats de l'étude pharmaco-épidémiologique CNAMTS/INSERM/ANSM^{9,10}**

En juillet 2017, suite aux résultats de l'étude pharmaco-épidémiologique CNAMTS/INSERM/ANSM réalisée à partir des données de prescription, la dose maximale a été réduite à 80 mg/jour en raison d'un risque potentiellement accru d'événements indésirables graves (y compris des décès) en particulier à des doses élevées^{11,8}.

► **Octobre 2018 : obtention de l'AMM pour BACLOCUR dans l'indication de réduction de la consommation d'alcool**

Le 22 octobre 2018, une AMM nationale a été octroyée aux spécialités BACLOCUR (baclofène), comprimé sécables développées par les laboratoires Ethypharm à plusieurs dosages (10, 20 et 40 mg) uniquement dans l'indication de réduction de la consommation d'alcool des patients alcoolo-dépendants et en derniers recours après échec des autres traitements médicamenteux disponibles, car les données disponibles (notamment études d'enregistrements BACLOVILLE et ALPADIR et données en vie réelle de l'étude CNAMTS/INSERM/ANSM) n'ont pas permis de conclure à un rapport bénéfice/risque favorable du baclofène au regard des alternatives disponibles.

Les différentes étapes du développement et le bienfondé de l'AMM ainsi que les documents annexes sont détaillés sur le site de l'ANSM¹².

L'AMM de BACLOCUR a été octroyée en considérant les éléments suivants mentionnés dans la décision portant autorisation de mise sur le marché du médicament :

- « l'avis du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire¹² « Evaluation du rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de patients alcoolo-dépendants », réuni le 2 février et le 17 avril 2018 ;
- l'avis de la Commission mixte ad hoc¹² « Evaluation du baclofène dans le traitement de patients alcoolo-dépendants », réunie les 3 et 4 juillet 2018 ;
- l'état des connaissances issues de la littérature scientifique en France et à l'étranger ;

¹⁰ Chaignot C, Zureik M, Rey G et al. Risk of hospitalisation and death related to baclofen for alcohol use disorders: Comparison with nalmefene, acamprosate, and naltrexone in a cohort study of 165 334 patients between 2009 and 2015 in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 ; 27 : 1239-48.

¹¹ ANSM. Réduction de la dose maximale de baclofène à 80 mg par jour dans le cadre de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) – Communiqué. Juillet 2017. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Reduction-de-la-dose-maximale-de-baclofene-a-80mg-par-jour-dans-le-cadre-de-la-Recommandation-Temporaire-d-Utilisation-RTU-Communiqué>

¹² Disponible à l'adresse suivante: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Baclofene/Baclofene-et-traitement-de-la-dependance-a-l-alcool/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Baclofene/Baclofene-et-traitement-de-la-dependance-a-l-alcool/(offset)/0) [accédé le 18/07/2019]

- que l'alcoolisme est un problème de santé publique majeur avec un pronostic sévère à long terme, que l'Observatoire français des drogues et toxicomanies estime qu'environ deux millions de personnes en France sont considérées comme dépendantes à l'alcool et que l'alcool est la cause d'un nombre de décès estimé à 49 000 par an (ODFT 2015) ;
- que les alternatives médicamenteuses disponibles à ce jour ne permettent pas de couvrir le besoin médical existant de façon satisfaisante ;
- qu'au vu de l'ensemble des données évaluées par l'agence, la mise à disposition de la spécialité faisant l'objet de la présente autorisation présente un intérêt pour la prise en charge des patients en échec thérapeutique et donc un bénéfice pour la santé publique ».

Les conditions suivantes ont par ailleurs été établies suite à l'octroi de l'AMM¹³ :

- « un suivi renforcé de la spécialité BACLOCUR est prévu dès sa commercialisation. Sur la base de cette surveillance et de l'évolution des données scientifiques disponibles, l'ANSM pourra être amenée à réviser les conditions d'utilisation du baclofène dans cette indication. »
- « la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) du baclofène dans la prise en charge de patients alcoolo-dépendants, élaborée par l'ANSM en 2014 pour encadrer son utilisation hors AMM, est prolongée jusqu'à la commercialisation effective de la spécialité BACLOCUR. »

02 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

02.1 Indications thérapeutiques

« BACLOCUR est indiqué pour réduire la consommation d'alcool, après échec des autres traitements médicamenteux disponibles, chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes). »

02.2 Posologie

« BACLOCUR doit être prescrit par un médecin ayant de préférence une expérience en addictologie et en complément d'un suivi psychosocial axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool.

Le traitement peut être initié avec ou sans phase préalable de sevrage alcoolique. En cas de sevrage, le traitement par BACLOCUR sera débuté dans les 2 semaines qui suivent l'arrêt de la consommation d'alcool. En cas de symptômes aigus de sevrage alcoolique, un traitement spécifique sera instauré.

Les patients doivent être surveillés étroitement par leur médecin pendant la phase de titration.

Le traitement par BACLOCUR sera débuté à la posologie de 15 à 20 mg par jour en 2 à 4 prises pendant 3 jours. La dose quotidienne sera augmentée par palier de 10 mg tous les 3 ou 4 jours. L'objectif thérapeutique est la réduction de la consommation d'alcool jusqu'à un niveau de consommation à faible risque (≤ 40 g/jour pour les hommes et ≤ 20 g/jour pour les femmes). Pendant la phase de titration, l'efficacité et la tolérance de BACLOCUR doivent être régulièrement évaluées, afin de déterminer une posologie optimale (adaptée à chaque patient), à savoir la dose la plus faible pour une réponse thérapeutique optimale et une tolérance acceptable. La dose maximale est de 80 mg par jour. En cas d'effets indésirables gênants et persistants (tels que somnolence, asthénie, insomnie, vertiges), la posologie

¹³ ANSM. L'ANSM octroie une autorisation de mise sur le marché pour une utilisation du baclofène dans l'alcoolo-dépendance – Communiqué. Octobre 2018. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/L-ANSM-octroie-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-une-utilisation-du-baclofene-dans-l-alcoolo-dependance-Communiqué>

pourra être diminuée à la dose précédemment bien tolérée. Une nouvelle tentative d'augmentation de la posologie sera effectuée après une période de stabilité et de tolérance satisfaisante de 4 jours, sans dépasser 80 mg/jour. Plusieurs tentatives pourront être faites pour atteindre la posologie optimale.

L'administration de doses asymétriques en fonction de l'intensité du craving (envie irrépressible de boire) selon le moment de la journée est possible.

Une fois l'objectif thérapeutique atteint et stable, une réduction de la posologie pourra être envisagée. Une consommation d'alcool épisodique importante (> 60 g/jour chez l'homme ou > 40 g/jour chez la femme) ne contre-indique pas le maintien du traitement.

Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après 3 mois de traitement, BACLOCUR doit être arrêté. Si le traitement doit être arrêté (quelle que soit la raison), la posologie sera progressivement diminuée sur une période de 2 à 3 semaines. Le traitement ne doit jamais être interrompu brutalement en raison du risque d'apparition de symptômes de sevrage sauf urgence liée à un surdosage ou à la survenue d'effets indésirables graves (voir rubrique 4.8 du RCP).

Durée du traitement : il n'existe pas de données issues d'études au-delà de 12 mois.

Populations spéciales

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez ces patients en l'absence d'une insuffisance rénale et/ou hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, il convient d'adapter la posologie à l'état de la fonction rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). A titre indicatif, l'adaptation de posologie recommandée est une diminution des doses de :

- un tiers en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine entre 50 et 80 mL/min),
- moitié pour une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50 mL/min),
- deux tiers en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min chez les patients non dialysés).

En raison du risque d'accumulation une surveillance particulière de la tolérance devra être mise en place.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2 du RCP).

Pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), la dose sera augmentée plus progressivement pendant la phase de titration par palier de 5 mg tous les 3 ou 4 jours. En raison du risque d'accumulation une surveillance particulière de la tolérance devra être mise en place pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de BACLOCUR chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées dans cette indication. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1 du RCP). BACLOCUR ne doit donc pas être utilisé chez les enfants et les adolescents dans cette indication. »

► Epidémiologie et gravité de la maladie

L'alcoolodépendance constitue un problème majeur de santé publique avec une prévalence estimée entre 1,5 et 2 millions de personnes dépendantes à l'alcool en France^{14,15}. Il s'agit d'une pathologie chronique se caractérisant par une perte de contrôle de la consommation d'alcool ainsi que par l'apparition possible mais non systématique de signes de tolérance physique ou psychique vis-à-vis de l'alcool. Elle peut induire à long terme des atteintes viscérales digestives, hépatiques, du système nerveux central et des troubles psychiques. La consommation régulière et excessive d'alcool peut également avoir des répercussions négatives sur la vie sociale (désinsertion sociale, familiale et professionnelle) et entraîner une dégradation importante de la qualité de vie.

Une consommation d'alcool excessive, aiguë ou chronique, est également une cause fréquente de décès prématuré. L'alcool constitue notamment la deuxième cause de mortalité prématurée en France avec environ 41 000 décès imputables à l'alcool en 2015 majoritairement chez les hommes (30 000 décès chez les hommes contre 11 000 chez les femmes)^{16,17}. Les principales causes de décès sont liées à la consommation chronique d'alcool et sont les cancers (n=16 000 décès ; 39%), les maladies cardio-vasculaires (n=9 900 ; 24%), les maladies digestives (n=6 800 décès dus à des cirrhoses ; 17%), les accidents et suicides (n=5 400 ; 13%) et autres maladies (> 3000 décès causés par des maladies mentales liées à l'alcool, troubles du comportement...)^{16,17,18}.

► Seuils de consommation d'alcool à risque

La consommation excessive d'alcool peut être ponctuelle ou chronique. Actuellement, les repères de consommation problématique d'alcool diffèrent selon les organisations sanitaires publiques nationales ou internationales¹⁹. Les niveaux de risques définis par l'OMS²⁰ sont ceux sur lesquels s'appuient les recommandations actuelles de l'EMA pour le développement des médicaments dans le traitement de l'alcoolodépendance²¹. A noter que les seuils de consommation d'alcool à risque élevé définis par la HAS²² et faisant l'objet de l'AMM de BACLOCUR (baclofène), sont alignés sur ceux de l'OMS (cf. tableau 1).

Tableau 1. Seuils de niveaux de consommations d'alcool à risque définis par l'OMS et la HAS*

	Homme		Femme	
	OMS	HAS	OMS	HAS
• Seuils de risque de consommation aiguë d'alcool (sur un unique jour)				
Risque faible	≤ 40 g/j	≤ 30 g/j	≤ 20 g/j	
Risque moyen	41 – 60 g/j	31 – 60 g/j	21 – 40 g/j	
Risque élevé	61 – 100 g/j		41 – 60 g/j	
Risque très élevé	> 100 g/j		> 60 g/j	
• Seuils de risque de consommation chronique d'alcool				
Risque faible	≤ 40 g/j	≤ 30 g/j	≤ 20 g/j	
Risque moyen	41 – 60 g/j	31 – 60 g/j	21 – 40 g/j	
Risque élevé	> 60 g/j		> 40 g/j	

*pour rappel, un verre standard (correspondant à une unité d'alcool) contient 10 grammes d'alcool pur.

¹⁴ OFDT. <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/alcool/> [accédé le 19/07/2019]

¹⁵ Reynaud M, Parquet P.J, Lagrue G. et al. Les pratiques addictives – Usage, usage nocif et dépendance aux substances psycho-actives. Juillet 1999

¹⁶ Invs – Alcool – Juillet 2019. Site Internet <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/alcool/donnees/#tabs> [accédé le 19/07/2019]

¹⁷ Inserm – Alcool et Santé. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alcool-sante> [accédé le 19/07/2019].

¹⁸ 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.

¹⁹ Belgherdi S., Mutatayi C. Palle C. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Les repères de consommation d'alcool : les standards mis en question. Septembre 2015.

²⁰ OMS. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. WHO 2000

²¹ EMA. Guideline on the development of medicinal product for the treatment of alcohol dependence. Février 2010.

²² HAS. Outil d'aide au repérage précoce et intervention brève : alcool, cannabis, tabac chez l'adulte - Rapport d'élaboration. Novembre 2014.

► Prise en charge

Malgré le poids de santé publique représenté par les troubles liés à la consommation d'alcool, il est estimé que seul un faible nombre de patients est en recherche de traitement avec moins de 10% bénéficiant de soins spécialisés²³.

Les patients alcoolo-dépendants sont actuellement pris en charge dans le cadre de plusieurs ALD (Affections Longues Durées) :

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

L'objectif de la prise en charge de ce trouble polymorphe est d'améliorer la qualité de vie des patients et de réduire les dommages et risques par un changement durable de la consommation.

L'objectif thérapeutique comprend deux étapes :

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 est 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.

Dans ses recommandations pour le développement de médicaments pour la dépendance à l'alcool²⁴, l'Agence européenne des médicaments reconnaît également comme **objectif intermédiaire la réduction des risques liée à une diminution significative de la consommation d'alcool**. En France, la Société Française d'Alcoologie (SFA) a actualisé ses recommandations en 2014 et préconise désormais également comme cible thérapeutique l'obtention d'un changement important de la consommation d'alcool. Afin d'obtenir de meilleurs résultats, la SFA recommande d'accepter la préférence du patient pour l'abstinence ou la réduction de la consommation²⁵.

Il existe un accord professionnel fort pour considérer que le soutien psychologique assuré par tout thérapeute formé, est le fondement même de la prise en charge de toute personne en difficulté avec l'alcool²⁶. La SFA rappelle dans ces différentes recommandations que « la prescription d'un traitement médicamenteux, tout spécialement dans les conduites addictives, doit toujours s'inscrire dans une prise en charge globale et qu'un traitement médicamenteux ne peut être la seule intervention addictologique ». Les traitements pharmacologiques sont indiqués uniquement en tant que traitement d'appoint²².

A l'heure actuelle, quatre médicaments²⁷ ont l'AMM dans le cadre de la prise en charge de l'alcoolo-dépendance :

- trois médicaments indiqués dans le maintien de l'abstinence après sevrage : AOTAL 333 mg et ses génériques (acamprosate), les génériques de REVIA 50 mg (naltrexone, REVIA n'étant plus commercialisé), et ESPERAL 500 mg (disulfirame) ;
- un médicament indiqué pour obtenir la réduction de la consommation d'alcool chez les patients à risque élevé : SELINCRO 18 mg (nalméfène).

En cas d'échec de ces traitements, le besoin médical n'est pas couvert. Compte tenu du poids de santé publique représenté par l'alcoolo-dépendance avec un faible nombre de patients recevant des soins spécialisés (< 10 %)¹⁷, des actuels traitements disponibles avec une efficacité modeste et de l'absence d'alternative appropriées et remboursables chez ces patients en échec de ces traitements, il persiste un besoin médical important dans le traitement de l'alcoolo-dépendance.

²³ <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alcool-sante> [accédé le 07/11/2019]

²⁴ EMA. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. Février 2010

²⁵ Société Française d'Alcoologie. Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement - Recommandation de bonne pratique. Alcoologie et Addictologie 2015 ; 37 : 5-84

²⁶ Modalités de l'accompagnement du sujet alcoolo-dépendant après un sevrage, conférence de consensus ANAES-SFA, 2001

²⁷ Le libellé des indications de ces spécialités est présenté en rubrique « 03. Comparateurs cliniquement pertinents »

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

04.1 Médicaments

Les traitements actuellement indiqués dans la prise en charge de l'alcoolodépendance en France sont les suivants (cf. tableau ci-dessous) :

- une spécialité indiquée dans la réduction de la consommation d'alcool : SELINCRO (nalméfène) ;
- trois spécialités indiquées dans le maintien de l'abstinence après sevrage : AOTAL et ses génériques (acamprosate), REVIA et ses génériques (naltrexone) et ESPERAL (disulfirame).

Au stade de l'échec de ces traitements, indication de BACLOCUR (baclofène), il n'existe pas de comparateurs médicamenteux cliniquement pertinents.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	ISP (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Traitement indiqué dans la réduction de la consommation d'alcool							
SELINCRO (nalméfène) <i>Lundbeck</i>	Non	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**.	04/12/2013 (Inscription)	Modéré	Au vu des données disponibles, la Commission considère que SELINCRO, en association à une prise en charge psychosociale, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à une prise en charge psychosociale seule dans le traitement de l'alcoolodépendance.	Oui : « <i>ISP faible</i> »	Oui
Traitement indiqué dans le maintien de l'abstinence après sevrage							
AOTAL et ses génériques (acamprosate) <i>Merck Serono</i>	Non	Maintien de l'abstinence chez le patient alcoolodépendant. <i>AOTAL doit être associé à la prise en charge psychologique.</i>	17/10/2018 (Rééval. du SMR/RI)	Important	Sans objet	Oui : « [...] susceptible d'avoir un impact sur la santé publique »	Oui
ESPERAL (disulfirame) <i>Sanofi-Aventis France</i>		Adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance					

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	ISP (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
génériques de REVIA (naltrexone)*** Bristol-Myers Squibb		Traitement adjuvant utilisé comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants, dans le cadre d'une prise en charge globale comprenant un suivi psychologique.					

*classe pharmaco-thérapeutique, ASMR : amélioration du service médical rendu. ISP : intérêt de santé publique, Rééval. : réévaluation, RI : renouvellement d'inscription, SMR : service médical rendu,

** Le traitement par SELINCRO doit être prescrit en association avec un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool. SELINCRO doit être initié uniquement chez les patients pour lesquels une consommation d'alcool à risque élevé persiste 2 semaines après l'évaluation initiale.

*** La spécialité REVIA 50 mg, comprimé pelliculé sécable (CIP : 34009 398 972 1 9) n'est plus commercialisée depuis le 10 août 2018, mais les spécialités génériques à base de naltrexone sont cependant toujours disponibles et prises en charge.

04.2 Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge des patients alcoolo-dépendants s'appuie également sur des interventions psychosociales pouvant être menées selon de nombreuses approches (analytiques, sociales, systémiques, corporelles, méditatives, de soutien, cognitivo-comportementales et motivationnelles).

► Conclusion

BACLOCUR (baclofène) étant indiqué après échec des autres traitements médicamenteux disponibles, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

BACLOCUR ne dispose que d'une AMM nationale.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Rappel de l'historique des données cliniques du baclofène

Pour rappel, en 2012, avant le lancement des deux études cliniques françaises (BACLOVILLE et ALPADIR), l'ANSM avait conclu que³ « *les études cliniques comparatives en double-insu versus placebo actuellement disponibles n'avaient jusqu'à présent pas permis de conclure quant à la sécurité d'emploi et l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance, du fait de l'inclusion de petits effectifs de patients, de courtes durées de traitement (4 à 12 semaines) et de doses limitées (30 à 60 mg/j). Il s'avérait donc indispensable de mener de nouvelles études avec des doses et des durées de traitement plus importantes pour évaluer le rapport bénéfice/risque dans cette utilisation* ».

En 2014, dans le cadre de la mise en place de la RTU par l'ANSM, les données d'efficacité et de tolérance du baclofène ont été recherchées et analysées dans les deux 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 alcool-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles.

Les principales conclusions de l'ANSM sur ces données d'efficacité ont été les suivantes :

- sur les études cliniques (Addolorato et al. 2002²⁸, Addolorato et al 2007²⁹, Garbutt et al. 2010³⁰, Addolorato et al. 2011³¹ et Addolorato et al. 2006³²) :

« *Au total le dossier comporte 4 études randomisées, en double-aveugle versus placebo :*

- o *3 études « positives », conduites chez 165 patients au total (76 patients traités par baclofène avec une posologie de 30 mg/jour ; 14 patients avec une posologie de 60 mg/jour) ;*
- o *1 étude « négative » conduite chez 80 patients (dont 40 traités par baclofène avec une posologie de 30 mg/jour).*

Soit un total de 130 patients traités par baclofène, pour une durée de traitement allant de 4 à 12 semaines. Bien que monocentriques, ces études contrôlées, randomisées, en double-aveugle versus placebo nous apportent des éléments de présomption d'efficacité et d'un rapport bénéfice/risque favorable. »

- sur les séries et cas cliniques (de Beaurepaire 2012³³, Rigal L et al. 2012³⁴) : « *Ces études réalisées en ouvert, non comparatives mais à doses élevées (jusqu'à 400 mg/jour) suggèrent*

²⁸ Addolorato G., Caputo F., Capristo E. et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. Alcohol & Alcoholism 2002; 37: 504-08.

²⁹ Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. Lancet. 2007 ; 370:1915-22.

³⁰ Garbutt et al. Efficacy and safety of baclofène for alcohol dependence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 2010.

³¹ Addolorato et al. Dose-response effect of baclofène in reducing daily-alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 2011

³² Addolorato et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. 2006

³³ de Beaurepaire R. Suppression of alcohol dependence using baclofen: a 2-year observational study of 100 patients. Front Psychiatry. 2012;3:103.

une efficacité du baclofène sur le besoin et la consommation d'alcool, notamment pour une population de patients souffrant d'addiction à l'alcool ; quand bien même elles seraient en elles-mêmes probablement insuffisantes si elles devaient être considérées isolément, elles constituent indéniablement un des éléments d'un faisceau en faveur d'une présomption d'efficacité et de balance bénéfice/risque favorable. »

06.2 Données d'efficacité fournies dans le cadre de la demande d'inscription de BACLOCUR

Dans le cadre de la demande d'inscription des spécialités BACLOCUR, le laboratoire a présenté :

- les résultats des études d'enregistrement françaises, réalisées pour évaluer le rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance³⁵ :
 - Etude ALPADIR³⁶ (promoteur Ethypharm), comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, d'une durée totale de 6 mois, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du baclofène dans le maintien de l'abstinence après sevrage chez des patients alcool-dépendants, à une dose cible de 180 mg/jour pendant 17 semaines, après une période de 7 semaines de titration progressive de la posologie ;
 - Etude BACLOVILLE (non publiée - promoteur AP-HP), comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, d'une durée totale de 12 mois, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du baclofène à forte dose (progressivement croissante jusqu'à un maximum de 300 mg/jour) dans la réduction de la consommation d'alcool chez des patients ayant une consommation à risque élevé (selon les critères OMS) suivis en ambulatoire.
- des publications d'études cliniques :
 - 5 méta-analyses publiées en 2018, ayant notamment intégré 4 études déjà évaluées lors de la RTU en 2014,
 - 6 études cliniques réalisées chez des patients atteints d'une maladie hépatique (3 études randomisées en double aveugle dont 1 déjà évaluée lors de la RTU en 2014 et 3 études de cohorte).

6.2.1 Etude ALPADIR

6.2.1.1 Méthodes

Référence	Étude ALPADIR ³⁶
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01738282
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité du baclofène par rapport au placebo sur le taux d'abstinence continue pendant 20 semaines consécutives de traitement, après sevrage chez des patients alcool-dépendants bénéficiant d'un accompagnement psychologique de type « Brenda ».
Type d'étude	Etude de phase III, comparative versus placebo, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 31 décembre 2012. Date de l'analyse principale : 17 novembre 2014. Etude conduite dans 39 centres français spécialisés dans le traitement de la dépendance et groupés en 6 ensembles selon des critères géographiques.
Principaux critères d'inclusion	- patient âgé d'au moins 18 ans ; - alcool-dépendant selon les critères du DSM-IV ;

³⁴ Rigal L, Alexandre-Dubroeuq C, de Beaurepaire R et al. Abstinence and 'low-risk' consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among 'high-risk' drinkers. Alcohol Alcohol. 2012 ; 47:439-42.

³⁵ ANSM. Rapport du CSST « Évaluation du rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de patients alcool-dépendants » - juin 2018. https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=Baclofene&ok=Valider

³⁶ Reynaud M, Aubin HJ, Trinquet F et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients-The ALPADIR Study. Alcohol Alcohol. 2017 ; 52 :439-46

	<ul style="list-style-type: none"> - volontaire pour participer à l'étude et exprimant le désir d'atteindre l'objectif d'abstinence continue et au long cours après un sevrage (réalisé en milieu hospitalier si nécessaire) ; - dont la dernière prise d'alcool a eu lieu entre 3 et 14 jours avant l'inclusion (avec un éthylomètre négatif lors de la visite d'inclusion) ; - ayant tenté au moins une fois d'atteindre l'abstinence ; - utilisant une méthode contraceptive efficace, pour les femmes en âge de procréer.
<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - patient nécessitant à la fin de la période de sevrage d'être pris en charge dans un établissement de soins de suite et réadaptation en addictologie (selon l'investigateur) ; - patient nécessitant un suivi psycho-social lourd après la prise en charge hospitalière (selon l'investigateur) ; - antécédent de traitement par baclofène (prescription ou automédication) ; - porphyrie ; - insuffisance sévère rénale, cardiaque ou pulmonaire ; - épilepsie ou antécédent d'épilepsie ; - maladie psychiatrique sévère (schizophrénie ou troubles bipolaires) ; - risque ou antécédent de suicide ; - troubles cognitifs cliniquement significatifs ; - encéphalopathie hépatique ; - traitements concomitants avec des molécules psychotropes, à l'exception des antidépresseurs à dose stable depuis 2 mois, du diazépam et de l'oxazépam ; - dépendance actuelle ou lors des 12 derniers mois à une autre substance addictive à l'exception du tabac.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Avant l'inclusion dans l'étude, un sevrage alcoolique devait avoir eu lieu en milieu hospitalier ou à domicile. La dernière prise d'alcool devait dater de 3 à 14 jours avant l'inclusion dans l'étude.</p> <p>L'étude a comporté 3 phases de traitement (durée totale de 26 semaines) et une phase de suivi post-traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une phase de titration de dose de 7 semaines (J1-49) ; durant cette phase de titration, les patients étaient autorisés à boire pendant les 28 premiers jours (J1 à J28 correspondant à la période de grâce) ; - une phase d'entretien à la dose de fin de titration de 17 semaines (J50-168) (dose cible de 180 mg/jour) - une phase de diminution progressive de dose de 2 semaines (J169-182) - une phase de suivi post-traitement de 4 semaines (J183-210) <p>Le graphique illustre le schéma de la dose journalière (jusqu'à 180 mg/j) au cours de l'étude. L'axe vertical est 'Dose/jour (jusqu'à 180 mg/j)' et l'axe horizontal est le temps. La courbe montre une titration progressive de 0 à 180 mg/j sur 7 semaines. Une 'Période de grâce' est indiquée par une double flèche rouge de J1 à J28. La 'Phase dose d'entretien' est à 180 mg/j pendant 17 semaines. La 'Phase de décroissance' est une diminution progressive sur 2 semaines. Le 'Suivi' est de 4 semaines. Un 'Critère principal' est noté par une double flèche rouge de J1 à J20.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir les traitements pendant 26 semaines selon les 3 phases précédemment décrites :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe baclofène</u> : baclofène (comprimé à 20 mg), par voie orale en trois prises par jour, - <u>Groupe placebo</u> par voie orale en trois prises par jour <p><u>Doses reçues :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>phase de titration (J1-49)</u> : augmentation progressive de la dose de 1 à 9 comprimés (soit de 20 mg à 180 mg) sur une période de 7 semaines. Les patients qui n'atteignaient pas la dose de 180 mg/jour poursuivaient l'étude à

	<p>leur posologie maximale tolérée et étaient analysés dans leur groupe de traitement alloué.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>phase d'entretien à dose constante de fin de titration (J50-168)</u> : à la posologie atteinte à la fin de titration. - <u>phase de diminution progressive de dose (J169-182)</u> : la posologie était réduite puis le traitement arrêté. <p><u>Adaptation de dose</u> : en cas d'événement indésirable notamment de type sédation persistante/somnolence, la posologie pouvait être adaptée tout au long de l'étude.</p> <p><u>Accompagnement psychologique concomitant</u> : pendant l'étude, les patients ont participé à des séances brèves de soutien psychothérapique ou d'information selon le centre investigateur, de 15 à 20 minutes, selon le modèle « Brenda ». Les psychothérapies structurées cognitivo-comportementales, psychanalyses ou thérapies systémiques individuelles ou de groupes ont été exclues. Le patient a été autorisé à participer à des groupes d'entraide de type « Alcooliques Anonymes » s'il y avait déjà participé de façon régulière avant l'inclusion dans l'étude.</p>
Critère de jugement principal	Taux d'abstinence continue pendant 20 semaines consécutives de J29 à J168 (fin de la phase d'entretien) (analyse FAS)³⁷. Pour rappel, les patients ont été autorisés à boire lors des 28 premiers jours de titration de dose et par conséquent, l'évaluation de l'abstinence n'a été débutée qu'au 29 ^{ème} jour.
Principaux critères de jugement secondaires	<p><u>Critères secondaires non hiérarchisés considérés comme exploratoires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux d'abstinence continue de J1 à J168, soit pendant 24 semaines, et de J1 à J210 (fin de la phase de suivi post-traitement), soit pendant 30 semaines ; - Délai jusqu'à la rechute (jusqu'au 1^{er} verre et jusqu'à la 1^{ère} forte consommation) de J29 à J210, - Caractéristiques de la consommation d'alcool en cas de rechute³⁸; - Patients répondeurs définis comme : <ul style="list-style-type: none"> o ceux avec une consommation à risque très élevé à l'inclusion et qui au 6^{ème} mois avaient une consommation à risque moyen ou faible ; o ceux avec une consommation à risque élevé ou moyen à l'inclusion et qui au 6^{ème} mois avaient une consommation à risque faible ; - Evolution du <i>craving</i>³⁹ (échelle OCDS ou EVA), de la dépendance, de l'anxiété et de la dépression (échelle HAD) et de la qualité de vie (échelle AIQoL9) ; - Evolution des échelles de CGI-S (gravité) et CGI-I (amélioration) ;
Taille de l'échantillon	<p>Afin de mettre en évidence une différence en termes de taux d'abstinence continue d'au moins 20% entre les deux groupes de traitement, la valeur attendue dans le groupe placebo étant de 25% et celle dans le groupe baclofène de 45%, avec une puissance de 90% et un risque alpha bilatéral de 5%, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 118 patients par groupe (236 patients au total). Compte tenu d'une hypothèse de 25% de patients non évaluables, le nombre de patients à inclure dans l'étude a été évalué à 316 patients au total (158 patients par groupe).</p>

³⁷ La mesure de l'abstinence/prise d'alcool a été réalisée par une auto-évaluation prospective journalière du patient à l'aide d'un calendrier tout au long de l'étude.

Pour déterminer la consommation initiale d'alcool du patient, la méthode Timeline Followback (TLFB) a été utilisée. Il s'agit d'une méthode d'autoévaluation du patient rétrospective qui a permis d'estimer en s'aidant d'un calendrier le nombre de verres bus par jour au cours des 4 semaines précédant le début de l'abstinence. Ces données ont été considérées comme étant la consommation initiale d'alcool du patient.

³⁸ Les caractéristiques de consommation d'alcool évaluées ont été : la consommation quotidienne, le nombre de jours de consommation par mois, nombre de jours de forte consommation par mois [>60 g/j chez l'homme et > 40 g/j chez la femme] et le nombre de jours d'abstinence par mois.

³⁹ Le *craving* correspond à l'envie irrésistible de consommer de l'alcool du patient. Il a été mesuré au cours de l'étude par :

- l'échelle OCDS (obsessive-compulsive drinking scale) ; correspondant à un auto-questionnaire de 14 items relatifs à un sous score compulsif et à un sous-score obsessionnel et ayant évalué le *craving* au cours des 7 derniers jours précédant le questionnaire. Le score total est compris entre 0 (absence d'envie de boire) et 40 (envie de boire la plus importante)
- une échelle visuelle analogique (EVA) cotée de 0 à 10 mesurée quotidiennement par le patient.

Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - population ITT (intention de traiter) : ensemble des patients randomisés, analysés dans le groupe dans lequel ils ont été alloués, quel que soit le traitement effectivement reçu, - population de tolérance : ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude. L'analyse a été faite selon le traitement effectivement reçu. - population FAS (Full Analysis Set) : tous les patients de la population randomisée à l'exception des patients avec un journal vide. - Population PP (Per protocol) : ensemble des patients inclus dans la population FAS sans aucune déviation majeure au protocole. Les déviations majeures ont été définies individuellement lors de la réunion de revue en aveugle. <p>Analyse du critère de jugement principal</p> <p>Un modèle de régression logistique ajusté sur le niveau de consommation d'alcool à l'inclusion (évaluée par la méthode TLFB⁴⁰) et les centres groupés a été utilisé pour comparer les 2 groupes. Les patients avec au moins une consommation d'alcool pendant la phase d'évaluation de 20 semaines ont été considérés comme étant en échec. L'analyse principale a été réalisée dans la population FAS avec une méthode d'imputation multiple pour les données manquantes.</p> <p><u>Principaux amendements au protocole</u> : en date du 27/10/2014 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ajout et définition d'une population FAS, - changement du test statistique et du traitement des données manquantes pour évaluer le critère de jugement principal.
--	--

6.2.1.2 Résultats

► Effectifs

Au total, 320 patients ont été randomisés parmi lesquels 158 dans le groupe baclofène et 162 dans le groupe placebo, correspondant à la population ITT.

Les populations d'analyse de l'étude sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. Populations d'analyse de l'étude ALPADIR

	Groupe Placebo	Groupe Baclofène
Population ITT, n (%)	162 (100)	158 (100)
Population de tolérance, n (%)	159 (98,1)	157 (99,4)
Population FAS*, n (%)	155 (95,7)	155 (98,1)
Population PP, n (%)	137 (84,6)	142 (89,9)

* la population identifiée en gras correspond à la population de l'analyse principale.

Parmi les 320 patients randomisés, le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude prématurément a été de 40,6% (130 patients) : 37% dans le groupe baclofène (n=59, dont 5 avant la date de début d'évaluation à J28) et 44% dans le groupe placebo (n=71, dont 9 avant la date de début d'évaluation à J28).

Les principales raisons d'arrêts de l'étude ont été : le retrait du consentement (11% dans le groupe baclofène versus 10% dans le groupe placebo), le manque d'efficacité (4% versus 12%), la perte de vue (9% versus 4%) et les événements indésirables (6% versus 8%).

⁴⁰TLFB = Timeline Followback Method Assessment (Alcohol)

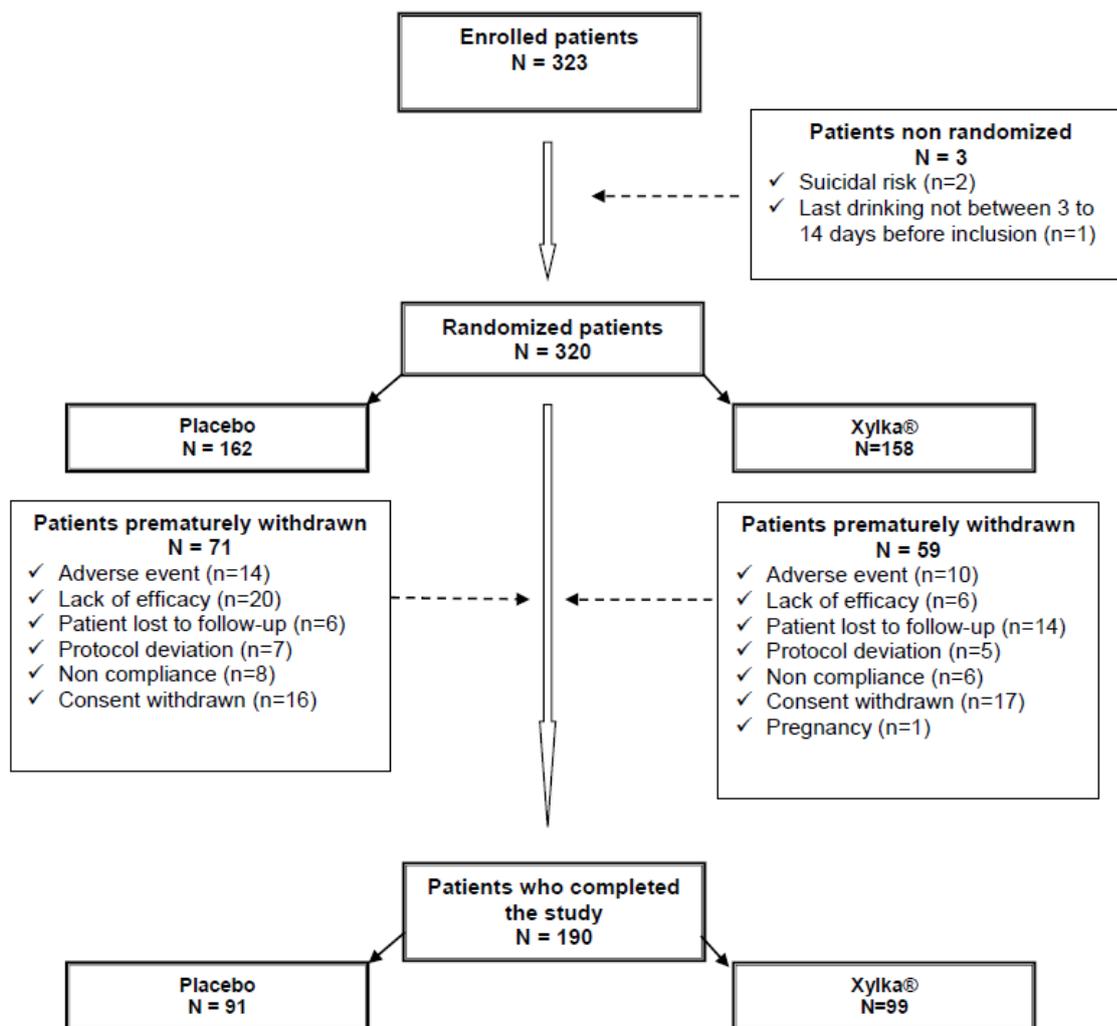


Figure 2. Diagramme de répartition des patients au cours de l'étude ALPADIR

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les patients inclus dans la population FAS, l'âge moyen des patients était de 49 ans. Des différences ont été observées entre les deux groupes concernant :

- le pourcentage d'hommes, plus important dans le groupe baclofène que dans le groupe placebo : 76% vs 69%
- le pourcentage de consommateurs de cannabis, plus important dans le groupe baclofène : 13% vs 5%
- l'ancienneté de l'alcoolodépendance plus longue dans le groupe placebo : 13 ans vs 10 ans

Deux-tiers des patients (66%) ont eu une tentative antérieure d'abstinence par un traitement pharmacologique et les patients étaient abstinents depuis 7 jours en médiane avant l'inclusion dans l'étude. La consommation médiane d'alcool était d'environ 94 g/j à l'inclusion.

Concernant le niveau de risque de consommation d'alcool, la majorité des patients (69%, n=215/310) était à risque au moins élevé selon la définition de l'OMS.

Tableau 3. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ALPADIR (population FAS, n=310)

	Groupe Placebo n=155	Groupe Baclofène n=155
Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques générales		
Homme, n (%)	107 (69,0)	118 (76,1)
Age à l'inclusion (années)		
Moyenne \pm ET	49,8 \pm 9,8	49,0 \pm 10,7
Médiane [min ; max]	50,0 [23,0 ; 75,0]	48,0 [23,0 ; 79,0]
\leq 65 ans, n (%)	144 (92,9)	147 (94,8)
\leq 45 ans, n (%)	50 (32,3)	58 (37,4)
Historique et caractéristiques de l'alcoolodépendance		
Ancienneté de l'alcoolodépendance (années)		
Moyenne \pm ET	14,2 \pm 9,4	12,8 \pm 10,1
Médiane [min ; max]	13,0 [0,0 ; 45,0]	10,0 [0,0 ; 43,0]
Ancienneté de la consommation d'alcool à risque élevé (années)		
Moyenne \pm ET	12,4 \pm 9,3	11,7 \pm 9,0
Médiane [min ; max]	10,0 [0,0 ; 40,0]	10,0 [1,0 ; 42,0]
Durée de l'abstinence avant l'inclusion (jours)		
Moyenne \pm ET	8,1 \pm 3,2	8,7 \pm 3,6
Médiane [min ; max]	7,0 [3,0 ; 15,0]	7,0 [4,0 ; 16,0]
Tentatives antérieures d'abstinence, n (%)		
Non	0	0
Oui	155 (100)	155 (100)
• Par un traitement pharmacologique :		
• Oui	104 (67,1)	102 (65,8)
• Non	51 (32,9)	53 (34,2)
Caractéristiques de la consommation d'alcool		
Consommation totale d'alcool (g/jour)		
• Tous patients		
- Moyenne \pm écart-type	93,6 \pm 65,5	95,5 \pm 75,6
- Médiane [min ; max]	77,5 [3,6 ; 386,1]	75,7 [2,1 ; 589,3]
• Chez les hommes seulement		
- Moyenne \pm écart-type	101,3 \pm 67,1	104,0 \pm 82,0
- Médiane [min ; max]	88,2 [3,6 ; 386,1]	84,5 [2,1 ; 589,3]
• Chez les femmes seulement		
- Moyenne \pm écart-type	76,5 \pm 59,0	68,2 \pm 40,0
- Médiane [min ; max]	70,0 [5,0 ; 322,1]	53,9 [14,6 ; 140,4]
Nombre de jours avec consommation d'alcool/28 jours		
Moyenne \pm écart-type	22,9 \pm 7,3	23,4 \pm 6,7
Médiane [min ; max]	28,0 [1,0 ; 28,0]	28,0 [2,0 ; 28,0]
Nombre de jours avec forte consommation d'alcool (au moins à risque élevé)/28 jours		
Moyenne \pm écart-type	17,6 \pm 10,0	17,9 \pm 10,2
Médiane [min ; max]	20,0 [0,0 ; 28,0]	20,0 [0,0 ; 28,0]
Nombre de jours d'abstinence/28 jours		
Moyenne \pm écart-type	5,1 \pm 7,3	4,6 \pm 6,7
Médiane [min ; max]	0,0 [0,0 ; 27,0]	0,0 [0,0 ; 26,0]

Niveau de risque de la consommation d'alcool, n (%)		
• Tous patients		
- Risque faible	24 (15,5)	21 (13,5)
- Risque moyen	22 (14,2)	28 (18,1)
- Risque élevé	41 (26,5)	46 (29,7)
- Risque très élevé	68 (43,9)	60 (38,7)
• Chez les hommes seulement, n (%)	N=107	N=118
- Risque faible	18 (16,8)	19 (16,1)
- Risque moyen	15 (14,0)	17 (14,4)
- Risque élevé	31 (29,0)	38 (32,2)
- Risque très élevé	43 (40,2)	44 (37,3)
• Chez les femmes seulement, n (%)	N=48	N=37
- Risque faible	6 (12,5)	2 (5,4)
- Risque moyen	7 (14,6)	11 (29,7)
- Risque élevé	10 (20,8)	8 (21,6)
- Risque très élevé	25 (52,1)	16 (43,2)

ET : écart-type

► Exposition au traitement

La dose médiane quotidienne pendant la phase d'entretien (J50 à J168) a été de 180 mg/jour dans les 2 groupes. Le pourcentage de patients ayant atteint la dose cible de 180 mg/jour à la fin de la phase de titration (J50) a été plus faible dans le groupe baclofène que dans le groupe placebo (65,6% versus 88,8%). Les doses administrées au cours de l'étude ALPADIR sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4. Etude ALPADIR – Doses administrées des traitements (population de tolérance, n=316)

	Groupe Placebo n=159	Groupe Baclofène n=157
Dose d'entretien (mg/jour) J50-J168		
Moyenne ± ET	172,5 ± 23,5	153,5 ± 40,5
Médiane [Min; Max]	180 [60 ; 180]	180 [30 ; 180]
Nombre de patients selon la posologie pendant la phase d'entretien (J50-J168), n (%)		
< 120 mg/jour	5 (3,7)	23 (16,9)
≥ 120 et < 160 mg/jour	7 (5,1)	22 (16,2)
≥ 160 mg/jour	124 (91,2)	91 (66,9)

Il est à noter que seul un effectif limité de patients a reçu une faible dose de traitement (< 120 mg/jour) au cours de l'étude ALPADIR : 14,5% (n=23/158) des patients du groupe baclofène et 3,1 % (n=5/162) des patients du groupe placebo. De ce fait, aucune analyse d'efficacité n'a pu être réalisée chez les patients ayant reçu une dose maximale de 80 mg/j, correspondant à la dose validée par l'AMM de BACLOCUR.

Aussi, les résultats de cette étude ne sont présentés qu'à titre informatif.

► Critère de jugement principal : Taux d'abstinence continue pendant 20 semaines consécutives (population FAS)

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur le pourcentage de patients avec une abstinence continue pendant 20 semaines de J29 à J168 : 11,9% dans le groupe baclofène versus 10,5% dans le groupe placebo (OR = 1,2 ; IC_{95%} [0,58 ; 2,50], NS).

Les analyses de sensibilité selon les différentes méthodes d'imputation des données manquantes ont rapporté des résultats de même ordre que ceux de l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaires

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha et l'hypothèse de supériorité n'ayant pas été démontrée sur le critère principal, les résultats sur les critères de jugement secondaires sont exploratoires et ne sont présentés qu'à titre informatif.

Critères d'abstinence et de consommation d'alcool

Les résultats selon les groupes de traitement sont présentés dans le tableau 5. A titre indicatif, aucune différence n'a été suggérée entre les deux groupes sur l'ensemble des critères.

Tableau 5. Etude ALPADIR – Résultats sur les critères de jugement secondaires d'abstinence et de consommation d'alcool (Population FAS)

	Groupe Placebo n=155	Groupe Baclofène n=155
Critères de maintien de l'abstinence		
Taux d'abstinence continue pendant 24 semaines (J1 à J168)*		
Pourcentage de patients, % [IC _{95%}]	9,8 [6,5 ; 13,1]	9,8 [6,5 ; 13,1]
Odds ratio* [IC _{95%}]	1,03 [0,48 ; 2,21]	
Taux d'abstinence continue pendant 30 semaines (J1 à J210)*		
Pourcentage de patients, % [IC _{95%}]	7,2 [4,3 ; 10,1]	7,4% [4,5 ; 10,3]
Odds ratio* [IC _{95%}]	1,02 [0,42 ; 2,50]	
Délai jusqu'à la rechute (1^{er} verre) :		
• de J29 à J210 (jour) Moyenne ± ET	70,04 ± 5,35	76,26 ± 5,56
• de J1 à J210 (jour) Moyenne ± ET	43,30 ± 5,56	43,87 ± 5,59
Délai jusqu'à la rechute (1^{er} forte consommation) :		
• de J29 à J210 (jour) Moyenne ± ET	95,87 ± 5,78	104,40 ± 5,72
• de J1 à J210 (jour) Moyenne ± ET	70,08 ± 6,34	78,15 ± 6,29
Critères de consommation entre l'inclusion et le mois 6 (J168)		
Consommation totale d'alcool (g/jour)**		
Variation moyenne ajustée [IC _{95%}]	-44,16 [-54,08 ; -34,25]	-55,06 [-64,94 ; -45,19]
Différence moyenne ajustée intergroupe [IC _{95%}]	-10,90 [-23,68 ; 1,89]	
Nombre de jours de forte consommation par mois**		
Variation moyenne ajustée [IC _{95%}]	-8,70 [-10,34 ; -7,07]	-9,99 [-11,69 ; -8,29]
Différence moyenne ajustée intergroupe [IC _{95%}]	-1,29 [-3,38 ; 0,81]	
Nombre de jours de consommation par mois**		
Variation moyenne ajustée [IC _{95%}]	-9,89 [-11,80 ; -7,98]	-11,56 [-13,46 ; -9,66]
Différence moyenne ajustée intergroupe [IC _{95%}]	-1,67 [-4,13 ; 0,80]	
Nombre de jours d'abstinence par mois**		
Variation moyenne ajustée [IC _{95%}]	10,41 [8,32 ; 12,51]	12,69 [10,60 ; 14,77]
Différence moyenne ajustée intergroupe [IC _{95%}]	2,27 [-0,43 ; 4,98]	
Patients répondeurs⁴¹ à 6 mois***		
Pourcentage de patients, % [IC _{95%}]	74,7 [69,9 ; 79,6]	80,8 [76,4 ; 85,2]
Odds ratio [IC _{95%}]	1,53 [0,87 ; 2,69]	

* Modèle logistique avec imputations multiples

**Variations ajustées entre l'inclusion et le mois 6

***Réponse en termes de niveau de risque de consommation

OR : Odds ratio, IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%

⁴¹ Pour rappel, les patients répondeurs étaient définis comme :

- ceux avec une consommation à risque très élevé à l'inclusion et qui au 6^{ème} mois (J141-J168) (28 derniers jours de la période d'entretien) avaient une consommation à risque moyen ou faible ;
- ceux avec une consommation à risque élevé ou moyen à l'inclusion et qui au 6^{ème} mois (J141-J168) (28 derniers jours de la période d'entretien) avaient une consommation à risque faible ;

Questionnaires d'évaluation des troubles associés :

- Craving :
 - o Score OCDS : le score total à l'inclusion était de $19,5 \pm 6,6$ points dans le groupe baclofène et $19,2 \pm 7,3$ points dans le groupe placebo. Il a été observé une diminution du score total OCDS par rapport à l'inclusion dans les 2 groupes :
 - à 168 jours : la variation du score global a été de $-11,7 \pm 9,6$ points dans le groupe baclofène versus $-7,5 \pm 8,4$ points dans le groupe placebo respectivement,
 - à 210 jours : la variation du score global a été de $-9,9 \pm 10,3$ points dans le groupe baclofène versus $-6,2 \pm 9,0$ points dans le groupe placebo respectivement,
 - o Echelle EVA : le craving a légèrement diminué au cours du temps (J1 à J210) dans les deux groupes de traitement.
- Score HAD : le score HAD a diminué au cours du temps (J1 à J210) dans les deux groupes de traitement.

6.2.2 Etude BACLOVILLE

Il est à noter que cette étude a été initialement promue par l'AP-HP sur un financement PHRC et privé. Les laboratoires Ethypharm ont acquis les droits d'utilisation des données à la fin de l'étude et ont réalisé leurs propres analyses avec un second plan d'analyse statistique. L'étude BACLOVILLE n'a pas été publiée à ce jour.

Est ainsi présenté dans cet avis :

- de façon détaillée, la méthodologie de l'étude BACLOVILLE selon le rapport d'étude clinique fourni par le laboratoire et les résultats issus de leurs propres analyses.
- à titre indicatif, un comparatif réalisé entre le protocole initial de l'APHP et celui modifié du laboratoire.

6.2.2.1 Méthodes

Référence	Étude BACLOVILLE (non publiée)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01604330
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du baclofène par rapport au placebo en termes d'efficacité sur la réduction de la consommation quotidienne d'alcool <u>à 6 mois de traitement</u> chez des patients ayant une consommation à risque élevé. Comparatif avec le protocole initial (promoteur APH-HP) : <i>L'objectif principal initial de l'étude était différent⁴² : montrer l'efficacité <u>à un an de traitement</u> du baclofène par rapport au placebo sur le pourcentage de patients avec une consommation d'alcool à faible niveau de risque ou nulle, selon la définition de l'OMS.</i>
Type de l'étude	Etude de phase III, comparative versus placebo, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles. Comparatif avec le protocole initial : <i>le protocole initial de l'étude ne précisait pas s'il s'agissait d'une phase III. Selon le site « clinicaltrials.gov », l'étude a débuté en tant que phase II.</i>
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 29 mai 2012. Date de l'analyse principale : 21 octobre 2015. Etude conduite dans 62 centres (médecins généralistes) en France, répartis en 8 aires ⁴³

⁴² Protocole d'étude initial de BACLOVILLE et Clinicaltrials.gov [accédé le 07/08/2019]

⁴³ Les 8 aires de répartition des centres en France ont été les suivantes : Paris, Strasbourg, Avignon, Nice, Rennes, Lille, Poitiers et Montpellier.

Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge \geq 18 ans et \leq 65 ans ; - ayant demandé un avis médical pour une consommation d'alcool à risque élevé selon l'OMS⁴⁴ au cours des 3 derniers mois et exprimant le désir de devenir abstinent ou d'avoir une consommation à faible niveau de risque ; - n'ayant pas pris de médicament pour le maintien de l'abstinence (acamprosate, naltrexone) ou la prévention de la rechute (disulfirame) dans les 15 jours précédant l'étude ; - non sevré ou sevré depuis moins d'un mois.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - patient recevant ou ayant reçu un traitement par baclofène ; - femme enceinte, allaitante ou en âge de procréer et sans méthode de contraception efficace ; - porphyrie ; - maladie de Parkinson ; - maladie psychiatrique sévère (psychoses, notamment schizophrénie et troubles bipolaires) pouvant compromettre l'observance.
Schéma de l'étude	<p>Les patients inclus ont été randomisés dans 2 groupes de traitement (baclofène ou placebo) puis suivis pendant 12 ou 14 mois en cas de souhait d'arrêt du baclofène après un an de traitement. Les patients devaient recevoir le traitement pendant 12 mois au total.</p> <p>Les visites de suivi ont eu lieu 2 fois par mois le premier et le dernier mois de l'année et 1 fois par mois les autres mois de l'année. Des visites de suivi supplémentaires ont été autorisées.</p> <p>Les consommations d'alcool ont été recueillies quotidiennement par le patient dans un carnet de suivi et vérifiées chaque mois lors des visites. En cas de données manquantes, celle-ci ont été complétées pendant la consultation.</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1), après stratification sur les centres investigateurs groupés⁴³ pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe Baclofène : par voie orale 3 fois par jour, - Groupe placebo : par voie orale 3 fois par jour <p>A noter que selon le journal des patients, les traitements pouvaient être pris en 4 voire 5 prises par jour.</p> <p><u>Adaptations de traitement :</u> La durée de traitement a été planifiée pendant un an. La dose initiale administrée a été de 15 mg/j (<i>i.e.</i> 5 mg 3 fois par jour) puis a été augmentée progressivement (par dose de 5 mg ou 10 mg) et en prenant en compte l'efficacité et la tolérance (en particulier la somnolence) jusqu'à une dose maximale autorisée de 300 mg/jour. Une fois les patients stabilisés, selon l'efficacité et la tolérance du traitement, l'investigateur était libre de rechercher la dose minimale efficace, en prescrivant une diminution de la posologie par palier de 30 mg par semaine. L'augmentation des doses était libre au cours de l'étude même si un schéma a été proposé dans le protocole de l'étude (titration pendant 12 semaines).</p>
Critère de jugement principal	<p>Variation de la consommation totale d'alcool en g/jour entre l'inclusion et le 6^{ème} mois de traitement (de J141 à J168)⁴⁵.</p> <p><u>Comparatif avec le protocole initial : le critère principal était différent : Pourcentage de patients ayant une consommation à faible niveau de risque ou abstinent à 12 mois de traitement. A noter que ce critère a été classé dans les critères de jugement secondaires du nouveau protocole de l'étude.</u></p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés considérés comme exploratoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - consommation totale d'alcool aux autres périodes : variation entre l'inclusion et chaque période de 28 jours ;

⁴⁴ La consommation à risque élevé correspondait à :

- pour les femmes : > 40 g /jour ou 280 g/semaine ou > 40g en une fois

- pour les hommes : > 60 g/jour ou 420 g/semaine ou > 60g en une fois

⁴⁵ Les consommations d'alcool ont été recueillies quotidiennement par le patient grâce à un agenda de suivi.

	<ul style="list-style-type: none"> - nombre de jours de forte consommation à chaque période de 28 jours; - nombre de jours d'abstinence à chaque période de 28 jours ; - pourcentage de patients sans jour de forte consommation aux périodes suivantes : <ul style="list-style-type: none"> o chaque période de 28 jours o de J29⁴⁶ à J168 o de J29⁴⁶ à J364 - pourcentage de patients abstinentes ou avec une consommation d'alcool à faible risque : <ul style="list-style-type: none"> o à 6 mois de traitement (de J141 à J168) o à 12 mois de traitement (de J337 à J364) - questionnaires OCDS, HAD et SF-36 ; - questionnaires DSM-IV ;
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été réalisé pour cette analyse⁴⁷.</p> <p>Comparatif avec le protocole initial: <i>Le calcul initial de nombre de sujets nécessaires de l'étude a été le suivant : prenant en compte :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - l'hypothèse de 20% des patients sous placebo et 45% des patients sous baclofène ayant une consommation d'alcool à faible niveau de risque ou nulle à un an, - un pourcentage de patients perdus de vue de 30% estimé à partir des données de la littérature, - un risque alpha de 5%, - une puissance de 90%, <p><i>Le nombre de sujets nécessaires a été de 320 patients randomisés (160 dans chaque groupe). Un certain nombre de patients ayant été inclus à tort et n'ayant donc pas été randomisés, il a été nécessaire d'inclure, au maximum, 330 patients dans l'étude.</i></p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Populations d'analyse</p> <p><u>Population ITT (en intention de traiter)</u> : ensemble des patients randomisés, analysés selon le groupe dans lequel ils ont été alloués (indépendamment d'avoir été traités ou non et du traitement effectivement reçu).</p> <p><u>Population de tolérance (SAF)</u> : ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement étudié et analysés selon le traitement effectivement reçu.</p> <p><u>Population FAS (Full Analysis Set)</u> : ensemble des patients de la population de tolérance avec au moins une donnée de consommation d'alcool disponible dans le carnet patient. Les analyses ont été réalisées dans le groupe de traitement dans lequel le patient a été randomisé. La population FAS a été déterminée avant la levée de l'aveugle.</p> <p>Analyse principale (population FAS) :</p> <p>La différence ajustée par rapport au placebo de la diminution moyenne de consommation par rapport à la consommation à l'inclusion a été calculée par un modèle mixte de mesures répétées (MMRM), ajusté sur les centres poolés et la consommation à l'inclusion comme covariables et le traitement, la période et l'interaction traitement*periode comme effets fixes.</p> <p>Analyses supplémentaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • analyses non paramétriques : en cas de distribution non normale⁴⁸ des variables quantitatives évaluées par modèle MMRM, un modèle MMRM sur les rangs, non paramétrique, ajusté sur les centres groupés et les valeurs de rang de consommation à l'inclusion comme covariables et le traitement, la période et l'interaction traitement*periode comme effets fixes a été réalisé.

⁴⁶ La période de J1 à J29 correspondant au premier mois a été exclue car considérée comme une « période de grâce ».

⁴⁷ La justification du laboratoire Ethypharm concernant l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires est la suivante : « Étant donné les nombres de patients très similaires dans les 2 études (ALPADIR [N=316] et BACLOVILLE [N=320]), la taille de l'échantillon de l'étude BACLOVILLE permettait une puissance suffisante pour exploiter correctement le critère de jugement principal tel que défini dans le plan d'analyse statistique d'Ethypharm. »

⁴⁸ La normalité de la distribution a été estimée si les coefficients *skewness* et *kurtosis* devant tous les deux être compris dans l'intervalle [-1.5 ; 1.5].

- analyses en sous-groupes selon : sexe, géographie (facteur de stratification), le statut d'alcool-dépendance ou non et la posologie (≤ 180 mg et > 180 mg).
- analyses de sensibilité sur le sous-groupe de patients avec une consommation d'alcool à haut risque à l'inclusion.

Imputation des données manquantes de consommation d'alcool :

- Imputation multiple (méthode principale appliquée à toutes les analyses)
- Données manquantes après arrêt prématuré de l'étude ou du traitement (« Placebo Pattern mixture model ») : les données du groupe placebo ont été utilisées pour l'imputation des données manquantes post-arrêt prématuré de l'étude/ou du traitement chez les patients du groupe de traitement actif.
- Pire cas (« Worst-case ») scenario

Comparatif avec le protocole initial (principales modifications) :

- le protocole initial a prévu une analyse sur la population ITT et non sur la population FAS. Les patients perdus de vue et tout patient ayant interrompu le traitement ont été considérés comme des échecs.
- le critère de jugement principal initial (pourcentage de patients ayant une consommation à faible niveau de risque ou nulle à un an) a été comparé entre les deux groupes à l'aide d'un test du Chi-2.
- l'analyse non paramétrique initialement prévue en cas de distribution non normale des variables quantitatives évaluées par modèle MMRM était un test non paramétrique de Van Elteren ajusté sur les centres poolés. Ce test a été remplacé par le laboratoire Ethypharm par un modèle MMRM sur les rangs, non paramétrique, ajusté sur les centres poolés et les valeurs de rang de consommation à l'inclusion comme covariables et le traitement, la période et l'interaction traitement*période comme effets fixes.

6.2.2.2 Résultats

► Effectifs

Au total, 320 patients ont été randomisés parmi lesquels 162 dans le groupe baclofène et 158 dans le groupe placebo, correspondant à la population ITT.

Les populations d'analyse de l'étude sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6. Populations d'analyse de l'étude BACLOVILLE

	Groupe Placebo	Groupe Baclofène
Population ITT, n (%)	158 (100)	162 (100)
Population de tolérance, n (%)	154 (97,5)	149 (91,9)
Population FAS*, n (%)	149 (94,3)	145 (89,5)

* la population identifiée en gras correspond à la population de l'analyse principale.

Parmi les 320 patients randomisés, le pourcentage de patients ayant :

- arrêté l'étude prématurément a été de 24% (n=39/162) dans le groupe baclofène et 35% (n=55/158) dans le groupe placebo.
- arrêté le traitement étudié prématurément a été de 51% (n=83/162) dans le groupe baclofène et 79% (n=125/158) dans le groupe placebo.

Le délai médian jusqu'à l'arrêt prématuré du traitement a été plus long dans le groupe baclofène que dans le groupe placebo : 240 jours (IC_{95%} [195 ; NE]) vs 125 jours (IC_{95%} [115 ; 153]).

Les principales raisons d'arrêts prématurés de l'étude et du traitement sont détaillées dans le tableau 7.

Tableau 7. Raisons d'arrêts prématurés de l'étude et du traitement étudié au cours de BACLOVILLE (population ITT : n=320)

	Groupe Placebo (n=158)	Groupe Baclofène (n=162)
Arrêts prématurés de l'étude, n (%)	55 (35)	39 (24)
- Perte de vue, n (%)	27 (17)	18 (11)
- Décès, n (%)	2 (1,3)	6 (4)
- Autres, n (%)	26 (16,5)	14 (8,6)
Arrêts prématurés du traitement, n (%)	125 (79)	83 (51)
- Manque d'efficacité, n (%)	60 (38)	17 (10)
- Tolérance (incluant les décès), n (%)	16 (10)	26 (16)
- Retrait du consentement, n (%)	29 (18)	23 (14)
- Perte de vue, n (%)	18 (11,4)	11 (6,8)

A noter qu'une déviation au protocole a été constatée pour 80 patients ayant pris du baclofène commercialisé après avoir arrêté le traitement de l'étude :

- 19/162 patients (12%) dans le groupe baclofène, dont 5 patients entre 60 et 100 jours après la randomisation, et 14 patients plus de 100 jours après randomisation,
- 61/158 patients (39%) dans le groupe placebo, dont 2 patients moins de 60 jours après la randomisation, 12 patients entre 60 et 100 jours après la randomisation et 47 patients plus de 100 jours après la randomisation.

Ces déviations au protocole ont conduit à distinguer deux périodes d'analyse de la tolérance pour limiter les biais majeurs d'évaluation de la tolérance (cf. rubrique « 5.4.1.2. Tolérance de l'étude BACLOVILLE »).

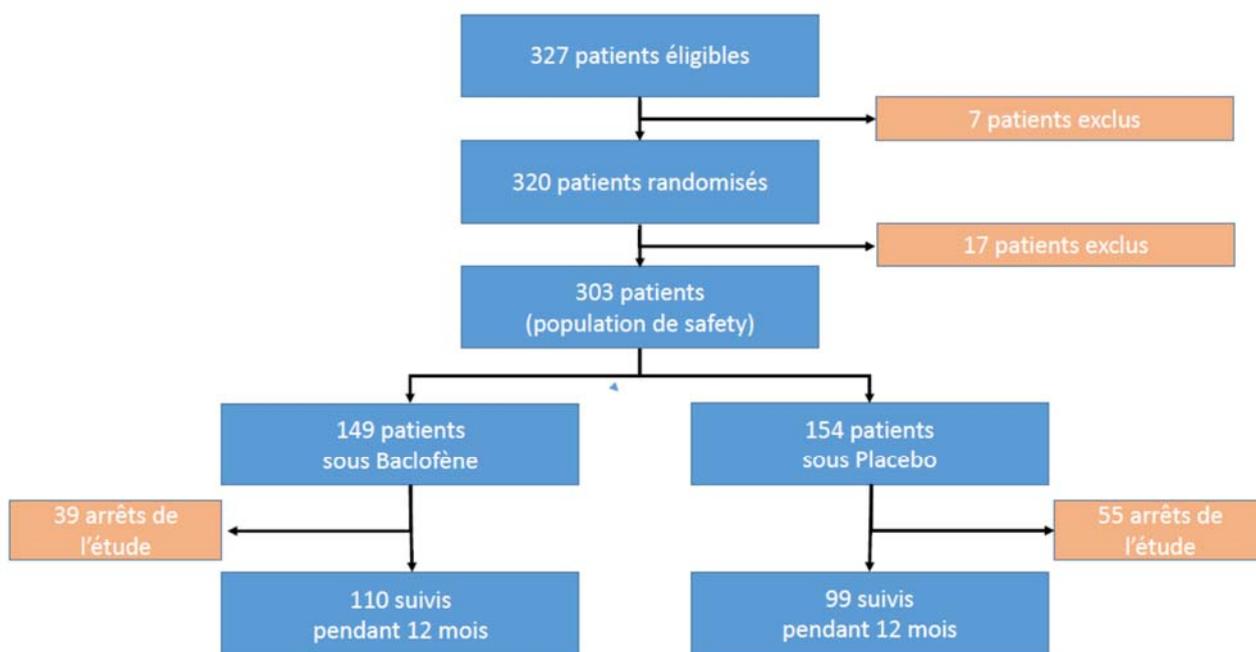


Figure 3 : Diagramme de répartition des patients dans l'étude BACLOVILLE

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les patients inclus dans la population FAS, l'âge moyen était de 48 ans et 69% étaient des hommes. La majorité des patients (93%) était alcoolo-dépendant selon le DSM-IV avec une consommation médiane d'alcool d'environ 107 g/j.

Concernant le niveau de risque de consommation d'alcool, la majorité des patients (87% ; n=255/294) était à risque au moins élevé selon la définition de l'OMS.

Les caractéristiques des patients et de la maladie sont détaillées dans le tableau 8.

Tableau 8. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude BACLOVILLE (population FAS, n=294)

	Groupe Placebo n=149	Groupe Baclofène n=145
Caractéristiques démographiques		
Homme, n (%)	103 (69,1)	101 (69,7)
Age à l'inclusion (années)		
Moyenne ± écart-type	47,9 ± 9,2	47,9 ± 9,79
Médiane [min ; max]	46,9 [24 ; 66]	47,6 [27 ; 65]
Historique et caractéristiques de la prise d'alcool		
Alcoolodépendance (selon DSM-IV), n (%)		
Oui	135 (93,8)	134 (93,1)
Non	9 (6,3)	10 (6,9)
Age au début de la consommation régulière (années)		
Moyenne ± écart-type	27,6 (10,1)	27,9 (10,6)
Médiane [min ; max]	25,0 [14 ; 60]	26,0 [12 ; 58]
Caractéristiques de la consommation d'alcool		
Consommation totale d'alcool (g/jour)		
• Tous patients		
- Moyenne ± écart-type	129,45 (79,18)	128,17 (88,13)
- Médiane [min ; max]	110,00 [22,9 ; 450,0]	105,71 [0,0 ; 600,0]
• Chez les hommes seulement		
- Moyenne ± écart-type	142,84 (84,78)	141,98 (97,38)
- Médiane [min ; max]	120,00 [27,14 ; 450,00]	120,00 [0,00 ; 600,00]
• Chez les femmes seulement		
- Moyenne ± écart-type	99,47 (54,78)	95,75 (48,26)
- Médiane [min ; max]	90,00 [22,86 ; 240,00]	80,00 [24,29 ; 250,00]
Consommation totale d'alcool selon le niveau de risque défini par l'OMS, (g/jour)		
• <i>Risque faible</i>		
- n patients (%)	3 (2,0)	8 (5,5)
- Moyenne ± écart-type	33,81 ± 5,95	14,82 ± 16,39
- Médiane [min ; max]	35,71 [27,1 ; 38,6]	12,14 [0,0 ; 38,6]
• <i>Risque moyen</i>		
- n patients (%)	14 (9,4)	13 (8,9)
- Moyenne ± écart-type	47,24 (11,71)	46,70 (13,32)
- Médiane [min ; max]	50,00 [22,9 ; 60,0]	50,00 [24,3 ; 60,0]
• <i>Risque élevé</i>		
- n patients (%)	31 (20,8)	30 (20,7)
- Moyenne ± écart-type	76,87 (17,76)	79,10 (16,30)
- Médiane [min ; max]	78,57 [47,1 ; 100,0]	79,29 [54,3 ; 100,0]
• <i>Risque très élevé</i>		
- n patients (%)	101 (67,8)	93 (64,1)
- Moyenne ± écart-type	159,83 (78,47)	165,15 (87,88)
- Médiane [min ; max]	140,00 [61,4 ; 450,0]	150,00 [64,3 ; 600,0]

► Exposition au traitement

La posologie d'entretien a été calculée individuellement à partir des doses médianes/moyennes sur la période de J85⁴⁹ jusqu'à la fin du traitement.

Les données sur les doses d'entretien ont été disponibles chez 110 patients du groupe baclofène et 100 patients du groupe placebo. Les doses médiane d'entretien ont été de 221 mg/jour dans le groupe placebo et 162 mg/jour dans le groupe baclofène.

Les doses administrées au cours de l'étude BACLOVILLE sont présentées dans le tableau 9.

⁴⁹Correspondant à la fin de la phase de titration de 12 semaines telle que proposée par le protocole (mais non obligatoire)

Tableau 9. Etude BACLOVILLE – Doses administrées des traitements (population de tolérance, n=303)

		Placebo n=154	Baclofène n=149
Dose d'entretien (mg/jour)	n	100	110
	Moyenne (ET)	203,85 (71,58)	160,87 (75,85)
	Médiane [Min ; Max]	221,59 [0,0 ; 300,0]	162,66 [1,2 ; 412,6]
	Données manquantes	54	39
	< 60 mg, n (%)	3 (3,0)	11 (10,0)
	≥ 60 à 120 mg, n (%)	10 (10,0)	21 (19,1)
	≥ 120 à 180 mg, n (%)	18 (18,0)	25 (22,7)
	≥ 180 à 240 mg, n (%)	18 (18,0)	32 (29,1)
	≥ 240 mg, n (%)	51 (51,0)	21 (19,1)

Il est à noter que seul un effectif limité de patients a reçu une dose de traitement < 120 mg/jour au cours de l'étude BACLOVILLE : 19,7% (n=32/162) des patients du groupe baclofène et 8,2% (n=13/158) des patients du groupe placebo. De ce fait, aucune analyse d'efficacité n'a pu être réalisée chez les patients ayant reçu une dose maximale de 80 mg/j, correspondant à la dose validée par l'AMM de BACLOCUR.

Aussi, les résultats de cette étude ne sont présentés qu'à titre informatif.

► Critères de jugement principal (Population FAS)

Concernant l'analyse principale avec imputation multiple, aucune différence statistique n'a été observée entre les deux groupes sur la diminution de la consommation totale d'alcool à 6 mois (J141 à J168) par rapport à l'inclusion selon le modèle MMRM paramétrique sur lequel a reposé les hypothèses de supériorité : -80,43 g/jr dans le groupe baclofène et -74,42 g/jr dans le groupe placebo, soit une différence de 6,01 g/jr (IC_{95%} [-14,4; 2,4] ; NS).

La distribution normale des variables n'ayant pas été établie (coefficient de Skewness et Kurtosis), un test MMRM non paramétrique sur les rangs a été réalisé et a établi une différence statistique entre les deux groupes de traitement sur la diminution de la consommation totale d'alcool à 6 mois (J141 à J168) par rapport à l'inclusion (p=0,040). Il convient cependant de souligner que ce test a été modifié dans le protocole par le laboratoire Ethypharm et ne correspondait pas à celui initialement prévue par le protocole de l'étude (test non paramétrique de Van Elteren ajusté sur les centres poolés).

Concernant l'analyse de sensibilité sur les données observées, aucune différence statistique n'a été observée entre les deux groupes sur la diminution de la consommation totale d'alcool à 6 mois par rapport à l'inclusion que ce soit selon le modèle MMRM paramétrique ou non paramétrique sur les rangs.

Tableau 10. BACLOVILLE - Résultats sur le critère de jugement principal : variation de la consommation totale d'alcool entre l'inclusion et à 6 mois (J141-J168) (population FAS, n=294)

	Analyse principale avec imputation multiple		Analyse de sensibilité sur les données observées	
	Groupes		Groupes	
	Placebo n=149	Baclofène n=145	Placebo n=149	Baclofène n=145
Variation de la consommation d'alcool entre l'inclusion et à 6 mois (J141-J168)				
Moyennes ajustées (g/j)	-74,42	-80,43	-59,73	-71,33
Analyse selon modèle MMRM paramétrique				
Différences des moyennes ajustées, (g/j) [IC _{95%}]	-6,01 [-14,39 ; 2,37]		-11,60 [-25,21 ; 2,01]	
p	NS		NS	

Résiduel		
• Moyenne (écart-type)	0,0 (35,62)	-4,1 (39,45)
• Skewness	1,17	1,00
• Kurtosis	3,75	2,37
Analyse selon modèle MMRM non paramétrique sur les rangs*		
p	0,040*	NS*

IC_{95%} : Intervalle de Confiance à 95% ; MMRM : Modèle Mixte de Mesures Répétées

* analyse ne correspondant pas à celle prévue au protocole initial de l'étude (test non paramétrique de Van Elteren ajusté sur les centres poolés) et qui a été modifiée par la suite par le laboratoire Ethypharm.

► Critères de jugement secondaires, sans hiérarchisation

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha, les résultats sur les critères de jugement secondaires sont exploratoires et ne sont présentés qu'à titre informatif dans les tableaux 11 à 15.

Tableau 11. Variation de la consommation totale d'alcool (g/jour) au cours des autres périodes de l'étude BACLOVILLE : analyse avec imputation multiple (population FAS, n=294)

Période	Moyennes ajustées de consommation totale d'alcool (g/jour)		
	Groupe Placebo N=149	Groupe Baclofène N=145	Différences intergroupe (MMRM paramétrique)
J1-J28	-49,79	-44,24	5,54 [-6,92 ; 18,00]
J29-J56	-55,23	-57,66	-2,44 [-13,70 ; 8,83]
J57-J84	-63,40	-67,61	-4,21 [-14,85 ; 6,42]
J85-J112	-67,95	-74,40	-6,44 [-17,41 ; 4,52]
J113-J140	-71,17	-78,79	-7,62 [-17,68 ; 2,44]
J141-J168	-74,42	-80,43	-6,01 [-14,39 ; 2,37]
J169-J196	-76,53	-83,80	-7,28 [-15,60 ; 1,05]
J197-J224	-72,41	-78,85	-6,44 [-13,81 ; 0,94]
J225-J252	-80,50	-87,09	-6,59 [-12,38 ; -0,80]
J253-J280	-80,08	-86,50	-6,42 [-14,00 ; 1,16]

IC_{95%} : Intervalle de Confiance à 95% ; MMRM : Modèle Mixte de Mesures Répétées

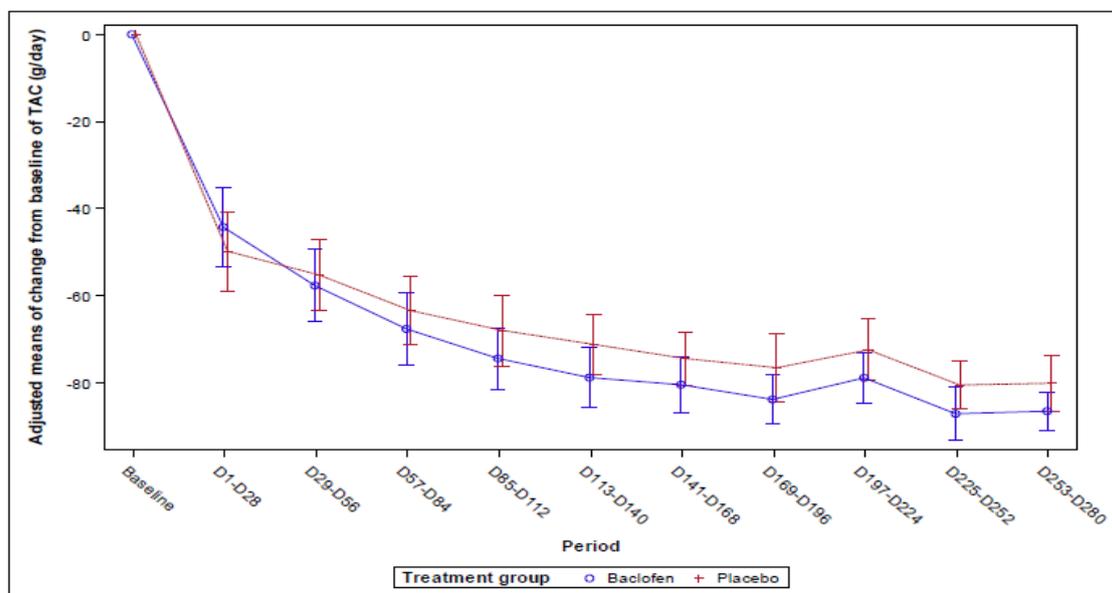


Figure 4. Variation de la consommation totale d'alcool entre l'inclusion et chaque période de l'étude BACLOVILLE : analyse avec imputation multiple (population FAS, n= 294).

Tableau 12. Nombre de jours de forte consommation à chaque période de l'étude BACLOVILLE - analyse avec imputation multiple (population FAS, N=294)

Période	Moyennes ajustées de jours de forte consommation (n)		
	Groupe Placebo N=149	Groupe Baclofène N=145	Différences intergroupe (MMRM paramétrique)
J1-J28	16,03	16,61	0,59 [-1,81;2,98]
J29-J56	15,30	14,17	-1,13[-3,51;1,24]
J57-J84	13,23	12,50	-0,74[-3,23;1,75]
J85-J112	13,42	11,23	-2,18[-4,86;0,49]
J113-J140	11,79	10,34	-1,45[-3,84;0,94]
J141-J168	11,85	10,50	-1,35 [-3,76;1,06]
J169-J196	11,56	9,57	-2,00[-3,93;-0,06]
J197-J224	12,00	10,65	-1,35[-3,53;0,83]
J225-J252	12,21	9,89	-2,32[-4,36;-0,29]
J253-J280	11,64	9,24	-2,39[-4,23;-0,55]

IC_{95%} : Intervalle de Confiance à 95% ; MMRM : Modèle Mixte de Mesures Répétées

Tableau 13. Nombre de jours d'abstinence à chaque période de l'étude BACLOVILLE - analyse avec imputation multiple (population FAS, N=294)

Période	Moyennes ajustées de jours d'abstinence (n)		
	Groupe Placebo N=149	Groupe Baclofène N=145	Différences intergroupe (MMRM paramétrique)
J1-J28	4,25	5,70	1,45 [-0,49;3,38]
J29-J56	4,75	6,91	2,16 [0,20;4,13]
J57-J84	5,67	7,99	2,32 [0,17;4,46]
J85-J112	6,32	8,50	2,18 [0,10;4,26]
J113-J140	7,59	9,60	2,01 [-0,06;4,09]
J141-J168	9,78	10,89	1,11 [-1,35;3,58]
J169-J196	10,72	11,71	0,98 [-1,37;3,34]
J197-J224	11,80	11,75	-0,04 [-2,01;1,92]
J225-J252	12,45	12,78	0,34 [-1,84;2,51]
J253-J280	12,56	12,95	0,40 [-1,63;2,42]

IC_{95%} : Intervalle de Confiance à 95% ; MMRM : Modèle Mixte de Mesures Répétées

Tableau 14 Pourcentage de patients sans jour de forte consommation à chaque période de l'étude BACLOVILLE- analyse avec imputation multiple (population FAS, n=294)

Période		Analyse principale avec imputation multiple		
		Placebo N=149	Baclofène N=145	OR [IC _{95%}] Baclofène vs Placebo
J1-J28	N	143	136	0,93 [0,43 ; 1,98]
	n (%)	15 (10,5)	12 (8,8)	
J29-J56	N	118	121	1,73 [0,83 ; 3,58]
	n (%)	12 (10,2)	18 (14,9)	
J57-J84	N	105	104	2,23 [1,10 ; 4,54]
	n (%)	12 (11,4)	20 (19,2)	
J85-J112	N	93	92	2,07 [1,10 ; 3,88]
	n (%)	17 (18,3)	27 (29,3)	
J113-J140	N	74	84	1,78 [0,95 ; 3,35]
	n (%)	16 (21,6)	24 (28,6)	
J141-J168	N	57	73	1,59 [0,86 ; 2,91]
	n (%)	19 (33,3)	24 (32,9%)	
J169-J196	N	45	72	2,04 [1,01 ; 4,13]
	n (%)	13 (28,9)	22 (30,6)	
J197-J224	N	33	65	2,47 [1,23 ; 4,97]
	n (%)	11 (33,3)	25 (38,5)	

J225-J252	N	31	59	2,26 [1,11 ; 4,62]
	n (%)	12 (38,7)	25 (42,4)	
J253-J280	N	28	55	2,47 [1,18 ; 5,19]
	n (%)	9 (32,1)	23 (41,8)	
De J29 à J168	N	117	113	1,08 [0,29 ; 4,05]
	n (%)	3 (2,6)	2 (1,8)	

IC_{95%} : Intervalle de Confiance à 95% ; OR : Odds ratio

Tableau 15. Pourcentage de patients abstinents ou avec une consommation à faible risque à 1 an au cours de l'étude BACLOVILLE (critère principal initialement défini par l'AP-HP)- (population FAS, n=294)

Période	Patients abstinents ou avec consommation à faible risque	Analyse principal avec imputation multiple		Analyse supportive en worst case**	
		Placebo n=149	Baclofène n=145	Placebo n=149	Baclofène n=145
J141-168	N	43	61	149	145
	Oui, n (%)	27 (62,8)	33 (54,1)	27 (18,1)	33 (22,8)
	Données manquantes, n	106	84	106	84
	OR [IC _{95%}] Baclofène vs Placebo	1,62 [0,87; 3,02]		1,34 [0,75; 2,40]	
J337-364	N	13	33	149	145
	Oui, n (%)	10 (76,9)	21 (63,6)	10 (6,7)	21 (14,5)
	Données manquantes, n	136	112	136	112
	OR [IC _{95%}] Baclofène vs Placebo	NE*		2,38 [1,06; 5,33]	

IC_{95%} : Intervalle de Confiance à 95% ; OR : Odds ratio

* critère n'ayant pas pu être évalué sur la période J337-J364 (12ème mois) en raison du nombre important de données manquantes.

**donnée manquante égal échec

Questionnaires d'évaluation des troubles associés

- Score OCDS (craving)

Les scores totaux et les sous-scores obsession et compulsion ont diminué au cours de l'étude dans les 2 groupes de traitement. Les résultats sont limités par le pourcentage important de données manquantes et par conséquent, les faibles effectifs analysés (n=103/145 patients dans le groupe baclofène et 94/149 patients dans le groupe placebo à 3 mois, n=73/145 et 44/149 patients à 6 mois et 24/149 et 11/145 patients à 12 mois).

- Score HAD (anxiété/dépression)

Une diminution des scores d'anxiété, de dépression et du score total a été observée tout au long de l'étude dans les 2 groupes. Les résultats sont également limités par le pourcentage important de données manquantes et par conséquent, les faibles effectifs analysés (n=105/145 patients dans le groupe baclofène et 90/149 patients dans le groupe placebo à 3 mois, n=74/145 et 45/149 patients à 6 mois et 26/149 et 11/145 patients à 12 mois).

- Score DSM-IV (alcoolo-dépendance)

Au 12^{ème} mois, les données étaient manquantes pour 117/145 patients du groupe baclofène et 139/149 patients du groupe placebo, et par conséquent inexploitables.

06.3 Autres données cliniques

6.3.1 Méta-analyses

Le laboratoire a présenté 5 méta-analyses récentes (publiées en 2018) évaluant l'efficacité du baclofène dans l'alcool-dépendance avec par ordre chronologique selon les dates de *cut-off* des analyses (de la plus récente à la plus ancienne) :

- **la méta-analyse de Minozzi *et al.*⁵⁰** (date d'analyse : janvier 2018) ayant inclus 12 études cliniques randomisées évaluant le baclofène versus placebo.
Les critères de jugement principaux évalués ont été des critères d'abstinence (pourcentage de patients en reprise d'alcool [tout verre], pourcentage de jours d'abstinence), de consommation (nombre de jours de forte consommation, nombre de verres par jour de consommation) et la tolérance. Les principaux critères de jugement secondaires ont été la durée de l'abstinence et des critères relatifs à la santé (*craving*, anxiété, dépression).
- **la méta-analyse de Pierce *et al.*⁵¹** (date d'analyse : septembre 2017) ayant inclus 13 études cliniques randomisées évaluant le baclofène versus placebo.
Les critères de jugements principaux évalués étaient des critères d'abstinence : délai de reprise de la consommation d'alcool, pourcentage de jours d'abstinence et pourcentage de patients abstinents à la fin de l'étude.
- **la méta-analyse de Rose *et al.*⁵²** (date d'analyse : octobre 2017) ayant inclus 12 études cliniques randomisées évaluant le baclofène versus placebo.
Les critères de jugement principaux évalués étaient relatifs à la consommation (nombre de jours de forte consommation) et à l'abstinence (nombre de jours d'abstinence ou taux d'abstinence) tandis que les critères de jugement secondaires étaient des critères relatifs à la santé (*craving*, anxiété et dépression).
- **la méta-analyse de Bschor *et al.*⁵³** (date d'analyse : juillet 2017) ayant évalué 14 études cliniques randomisées évaluant le baclofène versus placebo.
Le critère de jugement principal évalué était l'estimation combinée de toutes les différences moyennes standardisées par un modèle à effets aléatoires, telles que calculées à partir des résultats sur le critère de jugement principal de chaque étude (correspondant à des critères d'abstinence, de consommation d'alcool et autres). Les critères de jugement secondaires évalués ont été le critère d'abstinence⁵⁴, le critère de réduction/augmentation de la consommation d'alcool⁵⁵ et la tolérance.
- **la méta-analyse de Palpacuer *et al.*⁵⁶** (date d'analyse : Juin 2016) ayant inclus 32 études cliniques randomisées évaluant les différents traitements pharmacologiques contre l'alcool-dépendance, incluant 4 études avec le baclofène

⁵⁰ Minozzi S *et al.* Baclofen for alcohol use disorder (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 11. Art. No.: CD012557

⁵¹ Pierce M *et al.* Efficacy, tolerability, and safety of low-dose and high-dose baclofène in the treatment of alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018 Jul;28(7):795-806

⁵² Rose AK *et al.* Baclofen: its effectiveness in reducing harmful drinking, craving, and negative mood. A metaanalysis. *Addiction.* 2018 ;113 : 1396-1406

⁵³ Bschor T *et al.* Baclofen for alcohol use disorder—a systematic meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 232–42

⁵⁴ comprenant le pourcentage de jours d'abstinence, délai de reprise d'alcool, ...

⁵⁵ comprenant la consommation d'éthanol en g/jour, le nombre de boisson alcoolisées/jour, le nombre de jours de forte consommation

⁵⁶ Palpacuer C *et al.* Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. *Addiction*, Wiley, 2018, 113, 220-37.

Le critère de jugement principal évalué a été la consommation quotidienne totale d'alcool tandis que les critères de jugement secondaires ont été d'autres critères de consommation d'alcool et des résultats sur la santé.

A noter que les études Addolorato et al. 2002, 2007 et Garbutt et al. 2010 incluses dans les méta-analyses ont déjà été évaluées lors de la RTU en 2014.

► Synthèse des résultats issus des méta-analyses

Sur les 5 méta-analyses, d'hétérogénéité très variable selon les critères :

- concernant le critère de jugement de réduction de la consommation d'alcool correspondant à l'AMM, seule une méta-analyse (Palpacuer et al.) a suggéré un effet du baclofène à faible dose (< 75 mg/jour) versus placebo (SMD = -1,0, IC_{95%} [-1,80, -0,19]) mais pas à forte dose (≥ 75 mg/jour). Il est cependant à noter qu'une seule étude a été prise en compte pour cette analyse principale (Addolorato et al. 2002) compte tenu de la disponibilité du critère de jugement principal chez 39 patients suivis pendant un mois, ce qui limite la portée des résultats.
- concernant les critères de jugement relatifs à l'abstinence, seules deux méta-analyses (Pierce et al. 2017 et Rose et al. 2017) ont suggéré un effet du baclofène sur le critère de délai de reprise d'alcool (uniquement à faibles doses (< 75 mg/jour)) et sur le pourcentage de patients abstinents à la fin de l'étude.

Aucune différence n'a été suggérée entre le baclofène et le placebo sur les autres critères de jugement à savoir : la diminution du craving, la diminution des symptômes dépressifs et symptômes de l'anxiété (Minozzi et al. et Pierce et al.)

Au total, les méta-analyses présentées ont inclus des études peu puissantes (petits effectifs de patients, courte durée de traitement), très hétérogènes (notamment en termes de dose de baclofène, de typologie des patients, de critère de jugement et de durée de suivi) et n'ont suggéré une efficacité du baclofène par rapport au placebo que sur peu de critères de jugement, principalement relatifs à l'abstinence.

La méthodologie des méta-analyses ainsi que les principaux résultats selon les critères de jugement (consommation d'alcool correspondant à l'AMM de BACLOCUR, abstinence ou autres) et la dose de baclofène étudiée (faible dose (< 75 mg/jour) correspondant à l'AMM de BACLOCUR ou forte dose (≥ 75 mg/jour)) sont présentés dans les tableaux 16 et 17.

De même, un tableau récapitulatif de l'ensemble des études cliniques prises en compte dans ces méta-analyses est également fourni en annexe.

Tableau 16. Méthodologie des 5 méta-analyses ayant évalué l'efficacité du baclofène dans les troubles liés à l'usage de l'alcool (par ordre chronologique selon les dates de cut-off des analyses de la plus récente à la plus ancienne)

	Minozzi et al.	Pierce et al.	Rose et al.	Bschor et al.	Palpacuer et al.
Type d'étude	Revue Cochrane et méta-analyse	Revue systématique et méta-analyse.	Méta-analyse	Revue systématique et méta-analyse	Revue systématique avec méta-analyses de comparaisons directes et en réseau.
Date de cut-off de l'analyse	Janvier 2018	Septembre 2017	Octobre 2017	Juillet 2017	Juin 2016
Objectif	Evaluer l'efficacité et la tolérance du baclofène dans le traitement des patients avec TUA, buvant actuellement et avec un désir d'atteindre/maintenir une abstinence ou de réduire leur consommation d'alcool.	Evaluer l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'emploi du baclofène à faibles et fortes doses chez les patients dépendants à l'alcool.	Déterminer l'efficacité du baclofène dans la réduction du comportement relatif à la consommation, le <i>craving</i> , la dépression et l'anxiété	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement à long-terme par baclofène <i>versus</i> placebo dans le traitement des TUA.	Comparer l'efficacité des principes actifs utilisés dans le traitement de la dépendance à l'alcool ou des TUA.
Bases consultées	Registre Cochrane spécialisé dans les drogues et l'alcool, CENTRAL, Medline, Embase, 2 autres bases de données et 2 registres d'essais cliniques, travaux de conférences et toutes les références des articles retenus.	PubMed, Clinicaltrials.gov, et le registre néerlandais des essais cliniques (trialregister.nl)	SCOPUS, PsycINFO, PubMed	Medline, PubMed, Embase et CENTRAL	PubMed/Medline, Cochrane, Embase.
Principaux critères d'inclusion des études	<ul style="list-style-type: none"> • Essais cliniques randomisés • <u>Traitements évalués</u> : baclofène vs placebo, aucun traitement ou tout traitement pharmacologique pour atteindre l'abstinence et réduire la consommation d'alcool • <u>Durée minimale</u> : 12 semaines dont au moins 4 semaines de traitement 	<ul style="list-style-type: none"> • Essais cliniques randomisés en double aveugle • <u>Traitements évalués</u> : baclofène vs placebo • Avec des critères de nombre de jours d'abstinence ou de consommation d'alcool. • <u>Durée minimale</u> : 4 semaines de traitement 	<ul style="list-style-type: none"> • Essais cliniques randomisés • <u>Traitements évalués</u> : baclofène vs placebo • Avec au moins un critère de jugement correspondant au critère principal de la méta-analyse et/ou critère secondaire • <u>Durée minimale</u> : toute durée de traitement 	<ul style="list-style-type: none"> • Essais cliniques randomisés • <u>Traitements évalués</u> : baclofène vs placebo • <u>Durée minimale</u> : de 4 semaines de traitement 	<ul style="list-style-type: none"> • Essais cliniques randomisés en double aveugle • <u>Traitements évalués</u> : nalméfène, naltrexone, acamprosate, baclofène ou topiramate en monothérapie, les uns par rapport aux autres ou vs placebo. • <u>Durée minimale</u> : toute durée de traitement
Principaux critères d'inclusion des patients	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 ans • Diagnostic de TUA selon DSM III, DSM-III-R, DSM-IV-TR, DSM-V et ICD-10 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic d'alcoolodépendance selon DSM-IV ou ICD-10 	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic d'alcoolodépendance, abus d'alcool ou TUA selon DSM-III-R ou plus récent, ICD-9 ou ICD-10 ou RDC (Research Diagnostic Criteria) 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 ans • Diagnostic de TUA et/ou alcoolodépendance • Non abstinent ou < 5 jours d'abstinence avant le début de l'étude

Nombre total d'études et de patients (N)	12 N =1 128	13 N=1 492	12 N =1 168	14 N=1 522	32 N= 6 036
Nombre d'études évaluant le baclofène et nombre de patients traités par baclofène selon la dose (n)	12 Faibles doses (< 75 mg/jour) : n = 342 Fortes doses (≥ 75 mg/j) : n=259	13 Faibles doses (< 75 mg/jour) : n = 333 Fortes doses (≥ 75 mg/j) : n=453	12 Faibles doses (< 75 mg/jour) : n = 323 Fortes doses (≥ 75 mg/j) : n=259	14 Faibles doses (< 75 mg/jour) : n = 343 Fortes doses (≥ 75 mg/j) : n=456	4 (avec analyse sur une seule étude) n=106 patients retenus mais analyse sur 20 patients traités par baclofène (faible dose)
Critères de jugement principaux	<u>Critères d'abstinence :</u> - pourcentage de patients en reprise d'alcool (toute dose) - pourcentage de jours d'abstinence <u>Critères de consommation :</u> - nombre de jours de forte consommation (HDD) - augmentation du nombre de verres par jour de consommation	<u>Critères d'abstinence :</u> - délai de reprise de la consommation d'alcool, - pourcentage de jours d'abstinence - taux de patients abstinents à la fin de l'étude	- nombre de jours de forte consommation - nombre de jours d'abstinence - taux d'abstinence	Estimation combinée de toutes les différences moyennes standardisées du critère de jugement principal de chaque étude (correspondant à des critères d'abstinence, de consommation d'alcool et autres)	Consommation totale d'alcool
Principaux critères de jugements secondaires	- durée de l'abstinence cumulée - craving - anxiété - dépression	NA	- <i>craving</i> - anxiété - dépression	- Critère d'abstinence - Critère de consommation d'alcool - Tolérance	- nombre de jours de forte consommation (HDD) - nombre de jours sans et avec alcool - nombre de verres par jour de consommation

HDD : heavy drinking day, TUA : troubles liés à l'usage d'alcool

Tableau 17. Principaux résultats des 5 méta-analyses ayant évalué l'efficacité du baclofène dans les troubles liés à l'usage d'alcool

Critères de jugement	Posologie/ jour de baclofène	Minozzi et al. (analyse janvier 2018)	Pierce et al. (analyse septembre 2017)	Rose et al. (analyse février 2017)	Bschor et al. (analyse juillet 2017)	Palpacuer et al. (analyse février 2018)
Critères de jugement relatifs à la réduction de la consommation d'alcool, correspondant à l'AMM actuelle de BACLOCUR						
Nombre de jours de forte consommation, DMS [IC _{95%}]	Total	0,25 [-1,25 ; 1,76] I ² 0,0%	-	-0,26 [-0,68 ; 0,15] I ² 95%	-	-
	Faibles doses (< 75 mg/jr)	-	-	-	-	0,03 [-0,33 ; 0,39] I ² 0,0%
Consommation moyenne totale d'alcool DMS [IC _{95%}]	Faibles doses (< 75 mg/jr)	-	-	-	-	-1,00 [-1,8 ; 0,19] I ² : NA (une seule étude)*
Critère de consommation d'alcool ^b DMS [IC _{95%}]	Total	-	-	-	0,28 [0,00 ; 0,56] I ² 72%	-
Nombre moyen de verres par jour de consommation DMS [IC _{95%}]	Faibles doses (< 75 mg/jr)	1,55 [1,32 ; 1,77] I ² 0.0%	-	-	-	-
Critères de jugement relatifs au maintien de l'abstinence/à l'abstinence						
Délai de reprise d'alcool DMS [IC _{95%}]	Total	-	0,42 [0,19 ; 0,64] I ² 60%	-	-	-
	Faibles doses (< 75 mg/jr)	-	0,57 [0,30 ; 0,84]	-	-	-
	Fortes doses (≥ 75 mg/j)	-	0,12 [-0,07 ; 0,28]	-	-	-
Pourcentage de reprise d'alcool (toute dose) RR [IC _{95%}]	Total	0,88 [0,74 ; 1,04] I ² = 77%	-	-	-	-
Pourcentage/ nombre de jours d'abstinence DMS [IC _{95%}]	Total	0,39 [-11,51 ; 12,29] I ² 96%	0,21 [-0,24 ; 0,66] I ² 83%	0,03 [-0,10 ; 0,15] I ² 23%	-	-
	Faibles doses (< 75 mg/jr)	-	-	-	-	-0,08 [-0,44 ; 0,27] I ² 0,0%

Pourcentage de patients abstinents à la fin de l'étude <i>OR [IC_{95%}]</i>	Total	-	1,93 [1,17 ; 3,17] I ² 65%	2,67 [1,03 ; 6,93] I ² 76%	-	-
	Faibles doses (< 75 mg/jr)	-	2,29 [0,95 ; 5,51]	-	-	-
	Fortes doses (≥ 75 mg/j)	-	1,63 [0,89 ; 2,99]	-	-	-
Critère d'abstinence^a <i>DMS [IC_{95%}]</i>	Total	-	-	-	0,20 [-0,08 ; 0,49] I ² 74%	-
Autres critères de jugement						
Diminution du craving <i>DMS [IC_{95%}]</i>	Total	1,38 [-1,28 ; 4,03] I ² 72%	-	-0,13 [-0,36 ; 0,09] I ² 87%	-	-
Diminution des symptômes dépressifs <i>DMS [IC_{95%}]</i>	Total	0,27 [0,05 ; 0,48] I ² 0,0%	-	0,06 [-0,22 ; 0,34] I ² 87%	-	-
Diminution de l'anxiété <i>DMS [IC_{95%}]</i>	Total	0,07 [-0,14 ; 0,28] I ² 16%	-	-0,03 [-0,24 ; 0,18] I ² 75%	-	-

DMS : Différence Moyenne Standardisée ou taille d'effet ; I² : valeur des tests d'hétérogénéité ; IC_{95%} : Intervalle de Confiance à 95% ; OR : Odds Ratio

a : % de jours d'abstinence, délai de reprise d'alcool, ...

b : consommation d'éthanol en g/jour, nombre de boisson alcoolisées/jour, nombre de jours de forte consommation

** les résultats sur la consommation totale d'alcool sont limités par le fait qu'une seule étude ait été prise en compte (Addolorato 2002) ayant porté sur un faible nombre de patients (n=39) suivis pendant un délai court (1 mois).*

Résultat significatif, en faveur du baclofène

Résultat significatif, en faveur du placebo

Résultat non significatif

6.3.2 Publications d'études cliniques et études de cohortes chez les patients alcoolo-dépendants atteints d'une maladie hépatique

Le laboratoire a également fourni :

- des publications de trois études cliniques randomisées en double aveugle ayant spécifiquement évalué l'efficacité du baclofène à la posologie de 30 et 75 mg/jour chez des patients alcoolo-dépendants atteints de cirrhose et/ou d'hépatite C (Addolorato et al. 2007²⁹, Hauser et al. 2017⁵⁷ et Morley et al. 2018⁵⁸). Ces études ont été incluses dans les méta-analyses présentées précédemment et sont présentées en annexe à titre indicatif ;
- une analyse *post-hoc* de l'étude Addolorato et al. 2007 (Leggio et al. 2012⁵⁹) dans un sous-groupe de patients avec une cirrhose et une hépatite C (n=24 patients). Cette analyse a porté uniquement sur l'évaluation du maintien de l'abstinence.
- des publications d'études de cohorte^{60,61,62}, principalement monocentriques, ayant évalué l'efficacité du baclofène chez des patients avec une maladie hépatique liée à l'alcool. Parmi ces trois études, deux ont évalué l'effet du baclofène sur la réduction de la consommation d'alcool à 12 mois (Owens et al. 2016 et Barrault et al. 2017).

Ces données, de faible niveau de preuve, sont présentées à titre indicatif (Tableau 18).

⁵⁷ Hauser P, Fuller B, Ho SB et al. The safety and efficacy of baclofen to reduce alcohol use in veterans with chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2017 ;112 : 1173-83.

⁵⁸ Morley KC, Baillie A, Fraser I et al. Baclofen in the treatment of alcohol dependence with or without liver disease: multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2018 ; 212 :362-9.

⁵⁹ Leggio L, Ferrulli A, Zambon A et al. Baclofen promotes alcohol abstinence in alcohol dependent cirrhotic patients with hepatitis C virus (HCV) infection. *Addict Behav*. 2012 ; 37 : 561-4.

⁶⁰ Yamini D, Lee SH, Avanesyan A et al. Utilization of baclofen in maintenance of alcohol abstinence in patients with alcohol dependence and alcoholic hepatitis with or without cirrhosis. *Alcohol Alcohol*. 2014 ; 49 :453-6.

⁶¹ Owens L, Thompson A, Rose A et al. A prospective cohort study examining the effectiveness of baclofen in the maintenance of abstinence in alcohol use disorder patients attending a joint liver and alcohol treatment clinic. *Alcohol*. 2017 ; 62:11-15.

⁶² Barrault C, Lison H, Roudot-Thoraval F et al. One year of baclofen in 100 patients with or without cirrhosis: a French real-life experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 ; 29 :1155-60.

Tableau 18. Etudes ayant évalué l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance chez des patients atteints de maladies hépatiques.

Auteurs	Design/Objectif	Durée/ Posologie	Caractéristiques des patients	Principaux critères d'efficacité	Principaux résultats
Etudes cliniques randomisées en double aveugle (baclofène versus placebo) :					
Résultat significatif, en faveur du baclofène, Résultat non significatif (ou significatif en faveur du placebo)					
Morley et al. 2018 Etude BacALD	Etude randomisée en double-aveugle, dans le traitement de l'alcoolodépendance chez des patients avec ou sans maladie hépatique	Durée : 12 semaines Posologie : 30mg/j ou 75 mg/j, en 3 prises par jours	104 patients australiens Baclofène à 30 mg/j (n=36) Baclofène 75 mg/j (n=35) Placebo (n=33) Alcoolodépendance selon la définition de la CIM-10. 56% de patients avec une maladie hépatique pouvant aller jusqu'à cirrhose Patients abstinentes avant traitement (3 à 21 jours avant inclusion).	<u>Critères multiples</u> <u>Délai en jours jusqu'à la rechute - moyenne : 1^{ère} consommation</u> <u>1^{ère} forte consommation</u> <u>% de jours d'abstinence - moyenne :</u> <u>Nombre de verres/j - moyenne :</u> <u>Nombre de jours de forte consommation pendant la 12^{ème} semaine - moyenne :</u> <u>Patients abstinentes (%) :</u>	B30 = 31,16 ± 6,18 B75 = 24,97 ± 6,37 P = 11,10 ± 4,52 B30 = 34,97 ± 6,40 B75 = 32,26 ± 6,80 P = 16,67 ± 5,11 B30 = 68,54 ± 5,90 B75 = 64,56 ± 7,69 P = 43,35 ± 7,60 B30 = 8,82 ± 10,38 B75 = 4,67 ± 4,86 P = 7,50 ± 6,46 B30 = 2,28 ± 2,89 B75 = 1,65 ± 2,48 P = 2,46 ± 2,77 B30 = 21, B75 = 23, P = 10
Hauser et al. 2017	Etude randomisée en double-aveugle, comparant le baclofène versus placebo sur la réduction de la consommation d'alcool chez des patients ayant une hépatite C chronique.	Durée : 12 semaines Posologie : 30mg/j	180 patients vétérans américains, avec une hépatite C Baclofène 30 mg/j (n=88) Placebo (n=92) Patients non abstinentes avec consommation moyenne : B = 7,65 ± 4,51 verres/j	<u>% de jours d'abstinence (critère principal)</u> <u>Critères secondaires</u> <u>% de patients sans forte consommation entre les semaines 4 et 12</u> <u>% de patients avec abstinence continue entre les semaines 4 et 12</u>	B = 32,3% vs P = 31,1% B = 25,3 % vs P = 15,7% B = 7,6% vs P = 10,1%

Auteurs	Design/Objectif	Durée/ Posologie	Caractéristiques des patients	Principaux critères d'efficacité	Principaux résultats
			P = 7,12 ± 3,79 verres/j	Nombre de verres/semaine, Nombre de jours avec forte consommation, Craving (OCDS), Anxiété (BSI), Dépression (BDI), Troubles post-traumatiques (PCL-C)	
Addolorato et al. 2007	Etude randomisée en double-aveugle. Objectif : maintien de l'abstinence	Durée : 12 semaines Posologie : 30mg/j	84 patients Baclofène 30 mg/j (n=42) Placebo (n=42) Consommation d'alcool : ≥ 2 boissons fortement alcoolisées /semaine et ≥ 252 g d'alcool/semaine pour les hommes ou 168 g pour les femmes Patients atteints de cirrhose Patients abstinents avant traitement	<u>% de patients abstinents</u> Critères secondaires <u>Durée abstinence cumulée</u> <u>Craving (OCDS)</u>	B = 71 % P = 29 % B = 62,8 ± 5.4 P = 30,8 ± 5.5
Analyse post-hoc					
Leggio et al. 2012	Analyse post-hoc de l'étude Addolorato et al. 2007 dans un sous-groupe de patients avec une cirrhose <u>et une hépatite C</u>	<u>Durée</u> : 12 semaines <u>Posologie</u> : 15 mg/j en 3 prises pendant 3 jours puis 30 mg/j en 3 prises à partir du 4 ^{ème} jour de traitement.	Patients majoritairement masculins (72%), <u>Âge moyen</u> : 49 ans Ancienneté de dépendance de l'alcool de 16 ans. <u>Principaux critères d'exclusion</u> : maladie psychologique associée à un traitement par médicament psychoactif ou de l'épilepsie, addiction à une drogue autre que la nicotine.	- pourcentage de patients abstinents - critères biologiques	n=24 patients dans le sous-groupe de patients atteints de cirrhose et une hépatite C : 12 traités par baclofène vs 12 traités par placebo <u>Efficacité</u> Pourcentage de patients abstinents : 10/12 (83,3%) vs 3/12 (25%), p=0,0123

Auteurs	Design/Objectif	Durée/ Posologie	Caractéristiques des patients	Principaux critères d'efficacité	Principaux résultats
Etudes de cohorte					
Yamini et al. 2014	<p>Etude rétrospective monocentrique</p> <p>Patients alcoolodépendants selon la définition du DSM-IV</p> <p>Patients avec une hépatite alcoolique, avec ou sans cirrhose, avec ou sans hépatite B ou C</p>	<p><u>Durée</u> : 12 mois</p> <p><u>Posologie</u> : 30 mg/j</p>	<p>Patients majoritairement masculins (57%)</p> <p><u>Âge moyen</u> : 50,5 ans.</p>	<p>- pourcentage de patients abstinents</p> <p>- critères biologiques</p>	<p>n=35 patients traités</p> <p><u>Durée moyenne de traitement</u> : 5,8 mois</p> <p><u>Efficacité</u></p> <p>- pourcentage de patients abstinents : 97%</p>
Owens et al. 2016	<p>Etude prospective monocentrique</p> <p>Evaluer l'efficacité du baclofène dans le maintien de l'abstinence chez des patients alcoolodépendant en échec de traitement avec une maladie hépatique liée à l'alcool</p>	<p><u>Durée</u> : 12 mois</p> <p><u>Posologie</u> : 30 à 90 mg/j</p>	<p>Patients majoritairement masculins (51%)</p> <p><u>Âge moyen</u> : 48 ans.</p> <p>Quantité médiane d'alcool consommée/jour (unités UK) : 25 unités/j (Q1 ; Q3 : 18-40)</p> <p>Score AUDIT médian : 30 (Q1 ; Q3 : 24-36)</p> <p>Risque de dépendance selon score AUDIT :</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=0 patients à faible risque - n=3 patients à risque élevé - n=102 patients à haut risque <p>Score SADQ médian : 28 (Q1 ; Q3 : 31-33)</p>	<p>- pourcentage de patients abstinents</p> <p>- consommation d'alcool (quantité/fréquence par méthode TLFB)</p> <p>- score de dépendance à l'alcool (AUDIT, SADQ),</p> <p>- critères biologiques</p> <p>- imagerie</p>	<p>n=219 patients inclus dans la cohorte (186 évalués à 3 mois et 113 évalués à 12 mois)</p> <p><u>Efficacité</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pourcentage de patients abstinents : <ul style="list-style-type: none"> • A 3 mois : 55% • A 12 mois : 53 % - consommation totale d'alcool (unités d'alcool UK/j) : <ul style="list-style-type: none"> * A 3 mois : Différence par rapport à l'inclusion : IC_{95%} [-20,0 ; -15,5], d=0,79 ; p< 0,0005 (test Wilcoxon) * A 12 mois : Différence par rapport à l'inclusion : IC_{95%} [-20,0 ; -15,0], d=0,77 ; p< 0,0005 (test Wilcoxon) - score AUDIT <ul style="list-style-type: none"> * A 3 mois : Différence par rapport à l'inclusion IC_{95%} [-24,0 ; -20,0], d=0,82 ; p< 0,0005 (test Wilcoxon) * A 12 mois : Différence par rapport à l'inclusion IC_{95%} [-25,0 ; -19,0], d=0,81 ; p< 0,0005 (test Wilcoxon) <p>Effectifs selon score AUDIT à 12 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - n= 60 à faible risque

Auteurs	Design/Objectif	Durée/ Posologie	Caractéristiques des patients	Principaux critères d'efficacité	Principaux résultats
					<p>- n=14 à risque élevé - n=31 à haut risque</p> <p>- score SADQ * A 3 mois : différence par rapport à l'inclusion IC_{95%}[-23,0 ; -19,0], d=0,83 ; p< 0,0005 (test Wilcoxon) * A 12 mois : différence par rapport à l'inclusion IC_{95%}[-25,0 ; -19,5], d=0,82 ; p< 0,0005 (test Wilcoxon)</p>
<p>Barrault et al. 2017 Étude OBADE-ANGH</p>	<p>Étude française, observationnelle, prospective et multicentrique (n=2 centres)</p> <p>Evaluer l'efficacité du baclofène chez les patients alcoolo-dépendants (DSM-IV) avec ou sans cirrhose (65% des patients avec une cirrhose)</p>	<p><u>Durée</u> : 12 mois</p> <p><u>Dose moyenne</u> : 40 mg/j (min-max : 30-210)</p>	<p>Patients majoritairement masculins (75%) <u>Âge moyen</u> : 53 ans. <u>Patients avec cirrhose</u> : 65%</p> <p><u>Consommation journalière (médiane [interquartile])</u> : - tous patients : 80 (50-120) g/j - cirrhotiques : 93 (60-128) g/j</p>	<p>- consommation journalière d'alcool - taux de patients répondeurs (réduction > 50 % de la quantité d'alcool initiale) -- % de patients abstinents - critères biologiques</p>	<p>n=100 patients inclus et traités <u>Arrêts de l'étude</u> : 14%</p> <p><u>Efficacité</u> - consommation journalière d'alcool (<u>médiane [interquartile]</u>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tous patients : A l'inclusion : 80 (50–120) g/j A 12 mois : 0 (0–30,5) g/j p =0,004 (test Wilcoxon) • Patients cirrhotiques : A l'inclusion : 93 (60–128) g/j A 12 mois : 0 (0–37,5) g/j <p>- taux de répondeurs : 77% dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • abstinents : 44% • patients avec une faible consommation (≤ 30g/j) : 20% <p>Pas de facteur prédictif de réponse suggéré entre le groupe avec consommation faible (≤ 30g/j, n=62) et consommation élevée (> 30g/j, n=22)</p>

ADS : Alcohol Dependence Scale ; CIM-10 : 10^{ème} révision de la Classification Internationale des Maladies ; DM : Différence Moyenne ; DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV ; HGE : Hépatogastro-Entérologie ; HR : Hazard ratio ; OCDS : Obsessive Compulsive Drinking Scale ; OR : Odds ratio

06.4 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études ALPADIR et BACLOVILLE dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires SF-36 (étude BACLOVILLE), CGI et AIQoL9 (étude ALPADIR) selon les études.

Bien que s'agissant d'études en double-aveugle, les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où :

- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole,
- le pourcentage de données manquantes a été important au cours des deux études.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats. Il n'est pas possible de conclure à un impact du baclofène sur la qualité de vie.

06.5 Tolérance

Les données de tolérance (études cliniques et données de pharmacovigilance) de l'utilisation du baclofène, dans le cadre de la prise en charge de patients alcoolo-dépendants, ont fait l'objet d'un examen régulier par l'ANSM et ont été synthétisées dans le rapport du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire « Evaluation du rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement des patients alcoolo-dépendants » du 27 juin 2018³⁵.

Les conclusions de l'ANSM sur la tolérance sont rapportées ci-dessous.

6.5.1 Données issues du rapport du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire « Evaluation du rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement des patients alcoolo-dépendants » ANSM – 27 juin 2018

6.5.1.1 Etude ALPADIR

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

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

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

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

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

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

Les chutes étaient plus fréquentes chez les patients non abstinents (10/127) que chez les patients abstinents (1/30) chez les patients recevant du baclofène mais également dans le groupe placebo

(0/25 chez les abstinents et 9/134 chez les non abstinents). L'influence de la consommation d'alcool pourrait être évoquée.

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

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

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

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

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

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

6.5.1.2 Etude BACLOVILLE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.5.1.3 Pharmacovigilance

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

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

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

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

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

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

Ont également été observés les événements suivants :

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

6.5.1.4 Étude de pharmaco-épidémiologie CNAMTS/ANSM/INSERM

« Cette étude décrit le pronostic clinique (hospitalisation, décès) tel qu'il a pu être établi dans la population française ayant débuté un traitement par baclofène en dehors de son indication en neurologie (personnes sans code CIM10 correspondant à une pathologie évocatrice d'une utilisation neurologique de baclofène, 47614 patients) sur la période 2009-2015. L'échantillon sélectionné a été comparé dans un second temps avec un échantillon témoin sélectionné de la même manière, mais pour des patients ayant débuté dans la même période un traitement par

Disulfirame, Acamprosate, Naltrexone ou Nalmefène (11720 patients). L'ajustement des deux échantillons a été effectué sur les caractéristiques individuelles disponibles dans la base de données médico-administratives.

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

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

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

6.5.1.5 Littérature scientifique

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

Les résultats de sécurité observés dans les études ALPADIR et BACLOVILLE ont un certain degré de cohérence et semblent compatibles avec ceux d'un essai récemment publié comparant deux groupes de baclofène à des doses différentes à un groupe placebo (Müller CA et al. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25:1167-77) et de deux études rétrospectives réalisées en France (*De Beaupaire R The use of very high doses of baclofen for the treatment of alcohol dependence: a case series. Front Psychiatry* 2014; 10; 143. *Rigal et al. Tolerability of high-dose baclofen in the treatment of patients with alcohol disorders. A retrospective study. Alcohol Alcohol* 2015; 50; 551-7), suggérant un risque croissant avec la dose de baclofène. Toutefois, des événements indésirables graves peuvent aussi être observés à de faibles doses, en particulier dans la phase d'ajustement progressif du dosage (titration).

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

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

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

6.5.1.6 Incertitudes et limites concernant les effets défavorables

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

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

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

La causalité des associations ne peut être établie sur la base des données actuelles. Cependant, la puissance statistique de cette étude pharmaco-épidémiologique permet, en dépit de ses limitations d'utiles confrontations avec les connaissances pharmacologiques et de fournir des informations quantitatives sur le poids possible des effets indésirables sévères dans la population telle qu'elle est traitée dans les conditions réelles. »

6.5.2 Données issues du RCP

Selon le RCP en vigueur :

« Les fréquences des effets indésirables présentés proviennent d'une étude de pharmacocinétique clinique chez des patients et de deux études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo chez des patients présentant une dépendance à l'alcool ou des troubles liés à la consommation d'alcool (363 patients exposés au baclofène).

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : somnolence/sédation, asthénie, vertiges/étourdissements, troubles du sommeil/insomnies. La majorité de ces effets étaient d'intensité légère ou modérée. Ils surviennent le plus souvent dès le début de traitement. Une réduction de la posologie permet d'en diminuer l'intensité, voire de les supprimer.

Le seuil épileptogène pouvant être abaissé par le baclofène et par certains médicaments associés au baclofène, des crises convulsives peuvent survenir, en particulier chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents de crises convulsives. [...] »

Des effets supplémentaires ont été rapportés pour une autre forme orale et une forme injectable du baclofène dans son indication dans les contractures spastiques :

- Fréquent : Etat euphorique, dépression respiratoire, bradypnée, éruption cutanée, œdème facial, pyrexie, frissons, incontinence urinaire, rétention urinaire,
- Peu fréquent : Tentative de suicide, léthargie, nystagmus, thrombose veineuse, flush cutané, pâleur, dysphagie,
- Rare : Réactions paranoïdes, bradycardie, anorexie, iléus, augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases, déshydratation,
- Très rare : Hypothermie dose dépendante,
- Fréquence indéterminée : Pneumonie, abaissement du seuil épileptogène chez les épileptiques, pneumopathie d'inhalation, augmentation de la glycémie.

Syndrome de sevrage

L'arrêt du traitement, notamment s'il est brutal, peut induire un syndrome de sevrage parfois léthal. Les réactions de sevrage les plus fréquemment rapportées sont les suivantes : troubles neuromusculaires (spasticité, dyskinésies, rhabdomyolyse, paresthésie, convulsions voire état de mal épileptique), prurit, dysautonomie (hyperthermie, hypotension), troubles de la conscience et

du comportement (état confusionnel, anxiété, état psychotique maniaque ou paranoïde) et coagulopathie.

Des hallucinations, agitations, désorientations, insomnies ont également été décrits parmi les réactions de sevrage (voir rubrique 4.2 du RCP).

Sauf urgence liée à un surdosage ou à la survenue d'effets indésirables graves, le traitement doit toujours être arrêté progressivement (voir rubriques 4.2 et 4.4 du RCP).

Selon le tableau clinique, la prise en charge peut reposer sur la réintroduction du baclofène suivie d'une décroissance progressive des doses. »

6.5.3 Plan de gestion des risques (PGR)

Le plan de gestion de risques v1.1 en date du 11 avril 2019 identifie les risques importants et informations manquantes suivants :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">• Surdosage• Syndrome de sevrage• Troubles psychiatriques• Chute• Utilisation concomitante avec de l'alcool• Utilisation concomitante avec les médicaments déprimeurs du système nerveux central• Syndrome d'apnée du sommeil• Utilisation pendant la grossesse
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">• Suicidalité• Abus et mésusage• Utilisation pendant l'allaitement• Convulsions
Informations manquantes concernant la tolérance	<ul style="list-style-type: none">• Utilisation à long terme

Les mesures de minimisation de risque sont des mesures de routine (informations adéquates incluses dans le RCP sections 4.2, 4.4, 4.5, 4.8, 5.2) ; ainsi que la mise à disposition de matériel éducatif à l'attention des prescripteurs, et patients.

06.6 Données d'utilisation du baclofène

6.6.1 Données issues de la Recommandation temporaire d'utilisation (RTU)

Les premières données collectées au cours des 6 premiers mois de la RTU (entre le 14 mars et le 16 septembre 2014) ont été publiées par l'ANSM⁶³.

Pendant cette période, 3 570 patients ont été enregistrés par 679 médecins, principalement des médecins généralistes (45%), des addictologues (32%) et des psychiatres (13%). Les patients étaient majoritairement des hommes (70%) et étaient âgés en moyenne de 48 ans.

Parmi les patients en initiation de traitement (39%), la plus fréquente indication était la réduction de la consommation d'alcool (65%). Environ 57% des patients ont eu au moins une visite de suivi et parmi ces patients, 163 (8%) ont arrêté le traitement.

Les résultats d'efficacité ont porté sur les 2032 patients ayant effectué au moins une visite de suivi. Les données d'efficacité du baclofène ont montré une diminution moyenne de la consommation journalière d'alcool de 56 g/j chez les patients en initiation de traitement (n=782) et de 15 g/j chez ceux déjà traités avant le début de la RTU (n=1194). Parmi les patients en initiation de traitement, 12 % étaient abstinents à l'initiation du traitement et 32 % lors de la dernière visite renseignée

⁶³ ANSM. RTU baclofène : Premières données collectées et rappels sur les modalités de prescription - Point d'information. Disponible à : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/RTU-baclofene-Premieres-donnees-collectees-et-rappels-sur-les-modalites-de-prescription-Point-d-information>

dans le portail. Parmi les patients qui avaient déjà un traitement en cours par baclofène, 46 % d'entre eux étaient abstinents à la dernière visite renseignée dans le portail.

De même, le score indiquant le besoin irrésistible de consommer de l'alcool (craving) a évolué favorablement chez 74 % (n=786) des patients nouvellement traités par baclofène et chez 45 % (n=1207) des patients déjà traités.

En mars 2017, environ 7 000 patients avaient été enregistrés sur le portail de la RTU⁶⁴. Au regard notamment du faible taux d'adhésion des professionnels de santé au dispositif et de la notion d'une utilisation persistante non encadrée (hors RTU) du baclofène chez des patients alcoolo-dépendants, l'ANSM a débuté un travail de révision de la RTU gardant pour objectif de sécuriser l'accès au baclofène et le portail d'inclusion des patients a été supprimé⁶⁴.

6.6.2 Données issues du rapport d'étude pharmaco-épidémiologique CNAMTS/INSERM/ANSM⁹

Les principales conclusions relatives aux données d'utilisation et de persistance du traitement du rapport d'étude pharmaco-épidémiologique CNAMTS/INSERM/ANSM sont les suivantes :

« Cette étude a été conduite sur les bases de l'Assurance maladie et du PMSI (SNIIRAM), appariées à celles des causes de décès (CépiDc), pour la période 2009-2015, qui a vu se diffuser l'usage de Baclofène en dehors de son indication neurologique. Elle a concerné les personnes affiliées au régime général strict (hors sections locales mutualistes), qui couvre 77% de la population résidente en France. Les nouveaux utilisateurs de Baclofène ont été identifiés et différenciés selon un algorithme, entre ceux relevant de l'indication de contractions musculaires involontaires d'origine neurologique, ci-après Baclofène « neurologique », et ceux n'en relevant pas (et donc pour lesquels le Baclofène a été donné pour de supposés problèmes d'alcool), ci-après « hors neurologie ».

- Entre 2009 et 2015, il y a eu environ 9 000 instaurations de Baclofène « neurologique » chaque année (chiffre stable) et de 14 000 à 52 000 instaurations annuelles de Baclofène « hors neurologie » (pic d'instauration en 2014). En 2015, il a été observé plus d'arrêts que d'instaurations de traitement. Au total, entre 2009 et 2015, il y a eu 213 000 instaurations de Baclofène « hors neurologie » (77%) contre 64 000 instaurations de Baclofène « neurologique » (23%).
- Les populations exposées au Baclofène pour des utilisations « neurologique » et « hors neurologie » sont très différentes : alors que la première, restée numériquement stable au cours de la période d'étude, est atteinte de pathologies vasculaires ou neurologiques en lien avec l'indication du Baclofène ayant obtenu l'AMM, la seconde, majoritaire dès 2009, est composée de personnes plus jeunes et pour la majorité sans comorbidités significatives.
- Les patients ayant reçu du Baclofène « hors neurologie » sont également différents de ceux ayant reçu un traitement des problèmes d'alcool par des molécules autorisées (Acamprosate, Naltrexone, Nalméfène, Disulfiram). Les différences observées suggèrent des filières de soins différentes (moins hospitalières pour le Baclofène) pour des problèmes d'alcool concernant une population plus féminine et moins défavorisée. Il existe aussi une hétérogénéité plus importante de la population ayant reçu le traitement « hors neurologie », comportant des patients âgés ou très âgés (plus de 11 500 patients soit 5,4% de patients ont plus de 80 ans) et en rapport avec de probables usages hors Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU). Ces usages ont en effet très vraisemblablement concerné près de 5 000 patients atteints de démence (soit 2% des instaurations « hors neurologie »), ainsi qu'une partie des 8 000 patients (3,9% des instaurations « hors neurologie ») dont le traitement a été instauré par des spécialistes libéraux autres que neurologues, psychiatres ou hépato-gastro-entérologues, dont 3 000 par des rhumatologues. Toutefois, les patients traités par Baclofène « hors neurologie » ressemblent aux patients traités pour un problème d'alcool par une molécule autorisée, dès

⁶⁴ <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-RTU-du-baclofene-dans-l-alcoolo-dependance-renouvelee-pour-une-duree-de-1-an-Point-d-information>

que la dose quotidienne atteint 75 mg/jour, en étant cependant plus favorisés et en ayant plus souvent un traitement instauré par un psychiatre.

- Les patients traités par Baclofène « hors neurologie » recevant des doses quotidiennes élevées sont minoritaires, mais leur proportion a cependant triplé entre 2009 et 2015 (environ 3% des patients avec une dose quotidienne en fin de traitement supérieure à 75 mg/jour en 2009, contre 9% en 2015). Un peu plus de 1 400 patients ont reçu des doses entre 180 et 300 mg/jour et 935 des doses supérieures à 300 mg/jour.
- Plus de la moitié des patients (55%) débutant le Baclofène dans l'utilisation « hors neurologie » n'a pas eu de seconde délivrance du médicament, contre 48% pour les traitements des problèmes d'alcool avec AMM.
- Les taux de persistance à 6 mois pour l'utilisation « hors neurologie » sont respectivement de 19% si l'on accepte de possibles interruptions de traitement et 10% sans interruption de traitement, c'est-à-dire similaires aux taux observés avec les autres traitements des problèmes d'alcool avec AMM (respectivement de 19% et 9% avec et sans interruption de traitement). Par comparaison, plus de 60% des patients débutant un traitement de Baclofène « neurologique » ont eu une seconde délivrance et plus de 42% et 22% sont sous traitement à six mois, respectivement avec et sans interruption du traitement.
- Pour cet indicateur de l'intérêt du patient pour le traitement, intégrant les dimensions d'efficacité et de tolérance, le Baclofène « hors neurologie » obtient des résultats similaires aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM. »

6.6.3 Données d'utilisation actualisées sur la période 2016-2019

Le Groupement d'intérêt scientifique (GIS) EPIPHARE constitué par l'ANSM et la CNAM a été sollicité afin de disposer des données actualisées d'utilisation du baclofène sur la période 2016-2019.

Les principales données recueillies ont été les suivantes :

« En juillet 2019 environ 57 000 personnes consommaient du baclofène pour le traitement de problèmes d'alcool. Le pic de consommation avait été atteint en juillet 2014 avec 86 000 personnes traitées, peu après la première RTU de mars 2014. L'octroi d'une AMM en octobre 2018 n'a pas entraîné de rebond durable de la prescription de baclofène.

La quantité globale remboursée de baclofène toute indication (exprimée en mg) est restée stable depuis 2018, bien en dessous du niveau atteint en juillet 2014 (-35%). »

Les instaurations mensuelles de baclofène pour un problème d'alcool concernent sur les derniers mois environ 5 000 personnes, alors qu'elles avaient atteintes 13 500 en avril 2014 dans le mois suivant la première RTU.

Les doses moyennes journalières - toute indication - ont baissées depuis la période 2014-2015 de 42 à 36 mg en juillet 2019.

La part des prescriptions (initiales ou renouvellements) par des généralistes est supérieure à 60% sans évolution marquée sur la période récente. Celle des médecins salariés (hôpitaux, centres de santé...) est passée de 12 à 17% de 2007 à 2019, le reste (19%) étant prescrit par des médecins libéraux de diverses spécialités : psychiatre, neurologue, gastro-entérologue...

Au total le nombre de personnes traitées a fortement diminué depuis 2014 ainsi que les doses utilisées. Les instaurations sont stabilisées à environ 5000 par mois. L'octroi d'une AMM en octobre 2018 n'a pas modifié de façon tangible la consommation de baclofène en France. »

06.7 Résumé & discussion

BACLOCUR (baclofène) est un agoniste sélectif des récepteurs GABA_B, disposant d'une AMM nationale depuis octobre 2018 « pour réduire la consommation d'alcool, après échec des autres traitements médicamenteux disponibles, chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes) ». A noter que la dose maximale autorisée par l'AMM de 80 mg par jour (atteinte à l'issue d'une phase de titration selon l'efficacité et la tolérance) a été notamment déterminée suite aux résultats de tolérance d'une étude de pharmaco-épidémiologie CNAMTS/INSERM/ANSM réalisée à partir des données de prescription et ayant rapporté un risque potentiellement accru d'événements indésirables graves (y compris des décès) en particulier à des doses élevées. BACLOCUR doit être administré en complément d'un suivi psychosocial axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool. Le RCP précise par ailleurs qu'en l'absence d'efficacité après 3 mois de traitement, celui-ci doit être arrêté de façon progressive et qu'il n'existe pas de données issues d'études au-delà de 12 mois.

► Efficacité

Dans le cadre de la demande d'inscription des spécialités BACLOCUR, le laboratoire a présenté les résultats des études d'enregistrement françaises, réalisées pour évaluer le rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance :

- Etude ALPADIR (promoteur Ethypharm), comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, d'une durée totale de 6 mois, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du baclofène dans le maintien de l'abstinence après sevrage chez des patients alcool-dépendants, à une dose cible de 180 mg/jour pendant 17 semaines, après une période de 7 semaines de titration progressive de la posologie. Les résultats de cette étude n'ont pas mis en évidence de supériorité du baclofène versus placebo sur le critère principal de jugement relatif au pourcentage de patients avec une abstinence continue : 11,9% dans le groupe baclofène versus 10,5% dans le groupe placebo (OR (Odds ratio) = 1,2 (IC95% [0,58 ; 2,50])).
- Etude BACLOVILLE, comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, d'une durée totale de 12 mois, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du baclofène à forte dose (progressivement croissante jusqu'à un maximum de 300 mg/jour) chez des patients ayant une consommation à risque élevé (selon les critères OMS) suivis en ambulatoire. Il est à noter que cette étude a été initialement promue par l'AP-HP sur un financement PHRC et privé. Les laboratoires Ethypharm ont acquis les droits d'utilisation des données à la fin de l'étude et ont réalisé leurs propres analyses avec un second plan d'analyse statistique.

Concernant l'analyse principale avec imputation multiple, aucune différence statistique n'a été observée entre les deux groupes sur la diminution de la consommation totale d'alcool à 6 mois par rapport à l'inclusion selon le test paramétrique (modèle MMRM) sur lequel a reposé les hypothèses de supériorité : -80,4 g/jr dans le groupe baclofène et -74,4 g/jr dans le groupe placebo, soit une différence de 6 g/j (IC95% [-14,4; 2,4]). La distribution normale des variables n'ayant pas été établie (coefficient de Skewness et Kurtosis), un test MMRM non paramétrique sur les rangs a été réalisé et a établi une différence statistique entre les deux groupes de traitement sur la diminution de la consommation totale d'alcool à 6 mois par rapport à l'inclusion (p=0,040). Il convient cependant de souligner que ce test a été modifié au protocole par le laboratoire Ethypharm et ne correspondait pas à celui initialement prévue par le protocole de l'étude (test non paramétrique de Van Elteren ajusté sur les centres poolés). De plus la pertinence clinique de cette différence versus placebo (6 g/j, soit ½ verre par jour) est non cliniquement pertinente.

Concernant les critères secondaires, considérés comme exploratoires, aucune différence significative n'a été suggérée au 6^{ème} mois sur la proportion de patients abstinentes ou avec consommation de faible risque (critère principal tel que défini par l'AP-HP au 12^{ème} mois), le pourcentage de patients sans jour de forte consommation, le nombre de jours d'abstinence, et le nombre de jours de forte consommation. Les résultats au 12^{ème} mois sont inexploitable en raison du nombre important de données manquantes.

La Commission regrette que l'étude française BACLOVILLE ayant appuyé l'AMM de BACLOCUR n'ait pas fait l'objet d'une publication à ce jour et souhaite qu'elle soit publiée.

Il est à noter que seul un effectif limité de patients a reçu une dose de traitement < 120 mg/jour au cours des études ALPADIR et BACLOVILLE. De ce fait, aucune analyse d'efficacité n'a pu être réalisée chez les patients ayant reçu une dose maximale de 80 mg/j, correspondant à la dose validée par l'AMM de BACLOCUR.

Plusieurs autres études cliniques incluses dans différentes méta-analyses, ainsi que des publications d'études réalisées chez les patients alcoolo-dépendants atteints d'une maladie hépatique ont été versées au dossier. Bien que les posologies évaluées dans ces études (30 mg/j à 300 mg/j) soient comprises dans la fourchette validée par l'AMM de BACLOCUR (dose maximale de 80 mg/j) pour la plupart des publications, ces données sont peu contributives compte tenu de leurs résultats discordants et de la faiblesse méthodologique des études du fait de l'inclusion de petits effectifs de patients, de la courte durée de traitement (4 à 12 semaines) et des schémas posologiques (répartition des doses) différents de la pratique française.

► Tolérance

L'évaluation de la tolérance du baclofène repose essentiellement sur les données des études BACLOVILLE et ALPAVIR, ainsi que des données de cohortes, de pharmacovigilance et des publications scientifiques. Les effets indésirables les plus fréquents sont la somnolence/sédation, l'asthénie, les vertiges/étourdissements, les troubles du sommeil/insomnies. Il existe un risque potentiellement accru d'événements indésirables graves (y compris des décès) en particulier à des doses élevées rapporté dans l'étude de pharmaco-épidémiologie CNAMTS/INSERM/ANSM.

La commercialisation de BACLOCUR est conditionnée par un plan de gestion du risque afin de contrôler les aspects liés à la sécurité d'emploi, notamment les risques importants de surdosage, de syndrome sevrage, de troubles psychiatriques, de chute, de syndrome d'apnée du sommeil, d'utilisation pendant la grossesse, d'utilisation concomitante avec de l'alcool ou les médicaments dépresseurs du système nerveux central, ainsi que les risques importants potentiels de suicide, de convulsions, d'abus et mésusage, d'utilisation pendant l'allaitement. Les informations manquantes concernant la tolérance sont l'utilisation à long terme. Les mesures de minimisation de risque sont des mesures de routine (informations adéquates incluses dans le RCP sections 4.2, 4.4, 4.5, 4.8, 5.2) ; ainsi que la mise à disposition de matériel éducatif à l'attention des prescripteurs, et patients.

► Discussion

Au total, les données disponibles sont discordantes, hétérogènes et de faible niveau de preuve et n'ont suggéré qu'une quantité d'effet versus placebo au mieux faible du baclofène. Aussi, le rapport efficacité/effets indésirables du baclofène dans l'indication et à la posologie de l'AMM est à ce jour mal établi. A noter que l'AMM est conditionnée à la réalisation d'une étude post-autorisation non interventionnelle en vie réelle, qui permettra de statuer avec un meilleur niveau de preuve sur les risques liés à son utilisation.

Il n'existe pas de donnée robuste permettant d'étayer un impact du baclofène sur la réduction de la morbi-mortalité et sur l'amélioration de la qualité de vie des patients alcoolo-dépendants.

Cependant, au regard du besoin identifié (cf. rubrique « 04. Besoin médical ») et celui exprimé par les professionnels de santé et les associations de patients et usagers, ce médicament semble utile pour certains patients alcoolo-dépendants à haut risque après échec des autres traitements médicamenteux disponibles et chez lesquels une aide à la réduction majeure de la consommation d'alcool est nécessaire, afin d'améliorer leur état de santé ou éviter leur dégradation.

La Commission considère que des données en conditions réelles d'utilisation portant sur l'efficacité et la tolérance du baclofène, d'une part, et sur ses modalités d'utilisation dans son indication, d'autre part, devront être collectées pour répondre aux incertitudes actuelles. Par ailleurs, la Commission souligne la nécessité de mettre en place de nouveaux essais cliniques multicentriques, notamment chez les patients atteints de cirrhose, incluant

davantage de patients afin notamment de mieux déterminer les posologies efficaces, la durée optimale de traitement et le profil des patients répondeurs.

06.8 Programme d'études

Une étude post-autorisation non interventionnelle en vie réelle sur une période de suivi de 12 mois, dont l'objectif est de documenter les risques liés à l'utilisation de BACLOCUR dans l'alcoolodépendance, les modalités d'utilisation de BACLOCUR ainsi que l'impact des documents de réduction des risques diffusés aux prescripteurs et aux patients est prévue dans le PGR de BACLOCUR.

Cette étude sera initiée dès commercialisation des spécialités BACLOCUR et un premier rapport intermédiaire sera disponible 15 mois après commercialisation. Le rapport final sera disponible fin 2023/début 2024.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les moyens thérapeutiques utilisés dans le traitement de l'alcoolodépendance primaire sont l'hospitalisation, les médicaments, la psychothérapie ou les associations d'anciens buveurs. Employés simultanément ou consécutivement dans des proportions variables, ces soins sont proposés pour traiter un trouble polymorphe.

Il existe un accord professionnel fort pour considérer que le soutien psychologique assuré par tout thérapeute formé, est le fondement même de la prise en charge de toute personne en difficulté avec l'alcool⁶⁵. La Société Française d'Alcoologie (SFA) rappelle dans ses différentes recommandations que « la prescription d'un traitement médicamenteux, tout spécialement dans les conduites addictives, doit toujours s'inscrire dans une prise en charge globale et qu'un traitement médicamenteux ne peut être la seule intervention addictologique ». L'EMA rappelle que les traitements pharmacologiques sont indiqués uniquement en tant que traitement d'appoint²².

A l'heure actuelle, quatre médicaments ont une AMM dans le cadre de la prise en charge de l'alcoolodépendance dans les deux indications suivantes :

- trois médicaments indiqués dans le maintien de l'abstinence après sevrage (acamprosate, naltrexone et disulfirame),
- un médicament indiqué pour obtenir la réduction de la consommation d'alcool chez les patients à risque élevé (nalméfène).

Le baclofène dispose d'une RTU depuis 2014 dans ces deux indications pour le traitement des patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles^{7,8}.

Le 22 octobre 2018, une AMM nationale a été octroyée aux spécialités BACLOCUR (baclofène), comprimés sécables développées spécifiquement par les laboratoires Ethypharm à plusieurs dosages (10, 20 et 40 mg), uniquement dans l'indication de réduction de la consommation d'alcool des patients alcoolodépendants et en dernier recours après échec des autres traitements médicamenteux, car les données disponibles n'ont pas permis de conclure à un rapport bénéfice/risque favorable du baclofène au regard des autres options disponibles.

L'utilisation du baclofène dans les troubles liés à l'usage d'alcool (TUA) a fait l'objet d'un consensus récent de Cagliari⁶⁶ regroupant la majorité des auteurs des études d'efficacité publiées sur le baclofène et décrites dans cet avis. Les auteurs concluent sur le fait que le baclofène reste un traitement prometteur de ces troubles, cependant sa supériorité versus placebo n'a pas été

⁶⁵ Modalités de l'accompagnement du sujet alcoolodépendant après un sevrage, conférence de consensus ANAES-SFA, 2001

⁶⁶ Agabio R, Sinclair JM, Addolorato G et al. Baclofen for the treatment of alcohol use disorder: the Cagliari Statement. *Lancet Psychiatry*. 2018 ; 5 : 957-60

établie. Ils précisent que le niveau de preuve de l'efficacité du baclofène est plus faible que celui des médicaments actuellement autorisés pour les TUA et que des recherches sont nécessaires afin de comprendre la relation effet-dose du baclofène, son usage dans des populations particulières de patients (*i.e.* patients avec TUA et maladie hépatique), les risques potentiels associés à son utilisation, principalement à forte dose ainsi que les caractéristiques des patients répondeurs versus non répondeurs.

Les auteurs mentionnent ainsi la possibilité d'utiliser le baclofène comme un traitement de seconde intention chez les patients en échec des autres traitements médicamenteux des troubles de l'usage de l'alcool et citent également l'usage du baclofène hors AMM comme traitement de 1^{ère} intention chez les patients présentant des contre-indications aux médicaments disponibles (*i.e.* patients avec une maladie hépatique avancée pour lesquels le disulfirame ou la naltrexone peut être contre-indiquée).

Place de BACLOCUR dans la stratégie thérapeutique

Malgré les nombreuses incertitudes cliniques, la place du baclofène dans la stratégie thérapeutique a été définie considérant son utilité potentielle pour certains patients alcoolodépendants à haut risque notamment au regard du besoin médical identifié et exprimé par les professionnels de santé et les associations de patients et usagers. De plus, la Commission considère qu'au-delà de l'effet, même minime et incertain, du baclofène, une consommation excessive d'alcool doit être prise en charge de manière globale, en incluant les aspects psychosociologiques ; il importe donc de garantir un accès aux personnes le nécessitant à l'ensemble des thérapeutiques recommandées, y compris le baclofène.

Ainsi, BACLOCUR (baclofène) constitue, en association à un suivi psychosocial axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool, une option thérapeutique de dernier recours dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec consommation d'alcool à risque élevé (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes), ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiatement.

Le bénéfice potentiel du traitement est conditionné par l'observance du patient.

Son utilisation doit s'accompagner d'un suivi médical rapproché en particulier pendant la phase de titration. La dose journalière maximale de baclofène est de 80 mg par jour. Le RCP précise par ailleurs qu'en l'absence d'efficacité après 3 mois de traitement, celui-ci doit être arrêté de façon progressive et qu'il n'existe pas de données issues d'études au-delà de 12 mois.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

08.1 Service Médical Rendu

► L'alcoolodépendance est une pathologie grave et chronique, pouvant engager le pronostic vital du patient. Elle peut induire à long terme des atteintes viscérales digestives, hépatiques, du système nerveux central et des troubles psychiques. La consommation régulière et excessive d'alcool peut également avoir des conséquences sociales lourdes (désinsertion sociale, familiale et professionnelle, violences conjugales, ...) et entraîner une dégradation majeure de la qualité de vie.

► BACLOCUR entre dans le cadre d'un traitement curatif, qui vise à réduire la consommation excessive d'alcool, chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, après échec des traitements médicamenteux disponibles.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du baclofène par rapport au placebo dans l'indication et à la posologie de l'AMM (dose journalière maximale de 80 mg par jour) est à ce jour mal établi. Des données supplémentaires sont nécessaires et attendues pour statuer avec un meilleur niveau de preuve sur l'efficacité, les effets et les risques liés à son utilisation aux posologies et dans l'indication de l'AMM.

► BACLOCUR étant indiqué après échec des autres traitements médicamenteux disponibles dans le traitement de l'alcoolodépendance, il n'existe pas d'alternative médicamenteuse.

► BACLOCUR (baclofène) constitue, en association à un suivi psychosocial axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool, une option thérapeutique de dernier recours dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec consommation d'alcool à risque élevé (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes), ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiatement.

Malgré les nombreuses incertitudes cliniques, la place du baclofène dans la stratégie thérapeutique a été définie considérant son utilité potentielle pour certains patients alcoolodépendants à haut risque notamment au regard du besoin médical identifié et exprimé par les professionnels de santé et les associations de patients et usagers. De plus, la Commission considère qu'au-delà de l'effet, même minime et incertain, du baclofène, une consommation excessive d'alcool doit être prise en charge de manière globale, en incluant les aspects psychosociologiques ; il importe donc de garantir un accès aux personnes le nécessitant à l'ensemble des thérapeutiques recommandées, y compris le baclofène.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de l'alcoolodépendance et de sa prévalence élevée, estimée entre 1,5 et 2 millions de personnes dépendantes à l'alcool en France^{14,15},
- du besoin médical important à disposer de thérapeutiques, en raison de l'efficacité modeste des traitements disponibles,
- du besoin médical non couvert après échec des traitements actuels, prenant en compte l'absence d'alternative appropriée et remboursable,
- de l'absence, à ce jour, de donnée robuste permettant d'étayer un impact supplémentaire sur la réduction de la morbi-mortalité et sur l'amélioration de la qualité de vie des patients alcoolodépendants, ce qui est particulièrement regrettable au regard du nombre de patients traités en France,
- du poids sociétal et de l'enjeu majeur de santé publique de repérage des consommateurs à risque et de réduction de leur consommation,

- de la possibilité offerte par le baclofène de repérage et d'accompagnement médical des patients dépendants, et de renforcement des messages de réduction des risques, ce qui pourrait contribuer à apporter une réponse au besoin de santé publique, BACLOCUR est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique

La Commission considère que le service médical rendu par BACLOCUR est **faible** dans l'indication et dans le respect strict de la posologie de l'AMM (dose maximale de 80 mg par jour), dans l'attente de données nouvelles.

La Commission souhaite réévaluer BACLOCUR dans un délai maximal de 3 ans. Les informations et études complémentaires indispensables à la réévaluation du service médical rendu, et qui devront être présentées par le laboratoire à la Commission dans ce délai, sont détaillées ci-dessous.

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité du baclofène par rapport au placebo mal établie dans l'indication et à la posologie de l'AMM malgré une utilisation importante du médicament en France, notamment dans le cadre de la RTU ;
- de la quantité d'effet du baclofène versus placebo, au mieux faible, observée dans un contexte d'études discordantes, hétérogènes et de faible niveau de preuve ;
- du besoin médical important à disposer de thérapeutiques dans la prise en charge de l'alcool-dépendance, en raison de l'efficacité modeste des traitements disponibles et de l'absence d'alternative appropriée et remboursable chez les patients en échec de ces traitements ;

la Commission considère que BACLOCUR, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge actuelle des patients alcool-dépendants.

08.3 Population cible

La population cible de BACLOCUR (baclofène) correspond aux patients adultes ayant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes) et en échec des autres traitements médicamenteux disponibles.

En 2018, selon les données du SNDS, environ 170 000 patients ont eu au moins un remboursement d'une spécialité disposant actuellement d'une AMM dans le traitement de l'alcool-dépendance (acamprosate, naltrexone, disulfirame et nalméfène) dont 60 738 patients ayant eu un remboursement de SELINCRO (nalméfène), spécialité indiquée dans la réduction de la consommation d'alcool (cf. tableau 19).

Tableau 19. Données de remboursement des traitements de l'alcool-dépendance

Patients ayant eu au moins un remboursement de la spécialité	2016	2017	2018	2019 (date de gel : 31/03/2019)
NALMEFENE	82361	69073	60738	25025
Traitements du maintien de l'abstinence				
ACAMPROSATE	84701	80880	79694	35803
NALTREXONE	38500	37904	37404	17388
DISULFIRAME	16931	15089	15130	7225
Total	195 732	179 124	170 603	80 148

Source DCIRS : données de remboursement en ville sur les années 2016, 2017, 2018, 2019 (01/01/2019-31/03/2019)

Compte tenu de l'ancienneté de l'utilisation du baclofène dans l'alcool-dépendance, la population cible de BACLOCUR peut être approchée à partir des données de remboursement.

Selon une analyse réalisée par le groupe GIS-EPIPHARE, le nombre de patients ayant eu au moins un remboursement de baclofène est stable depuis 2017 avec environ 60 000 patients concernés.

Cette estimation ne prend pas en compte les patients traités par baclofène ne bénéficiant pas d'un remboursement mais étant éligibles à BACLOCUR au regard de l'AMM.

Au total, la population cible de BACLOCUR identifiée de 60 000 patients correspond à une borne basse.

09 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un **avis favorable** à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM dans l'attente de données nouvelles.

Le **maintien de cet avis** est conditionné à la collecte de données d'efficacité et de tolérance du baclofène, d'une part, et de données sur ses modalités d'utilisation dans son indication, d'autre part (cf. rubrique ci-dessous « Demande de données »).

La Commission souhaite réévaluer BACLOCUR dans un délai de 3 ans.

La Commission recommande de plus la réalisation par le laboratoire et en collaboration avec les centres de référence en alcoologie, d'un guide patient et d'une fiche d'information destinée aux prescripteurs permettant de définir les modalités de traitement : critères d'entrée, de suivi avec réévaluation systématique et d'arrêt du traitement.

► **Recommandations particulières inhérentes à la prise en charge**

Considérant :

- les éléments mentionnés dans la décision portant autorisation de mise sur le marché du médicament,
- l'utilisation importante de ce médicament en France et la nécessité d'un encadrement approprié de cette utilisation en raison d'un risque important potentiel de mésusage, notamment par surdosage,
- les incertitudes actuelles sur l'efficacité et la tolérance du produit,
- qu'au-delà de l'effet, même minime et incertain, du baclofène, une consommation excessive d'alcool doit être prise en charge de manière globale, en incluant les aspects psychosociologiques et qu'il importe donc de garantir un accès aux personnes le nécessitant à l'ensemble des thérapeutiques recommandées, y compris le baclofène,

la Commission considère qu'une information détaillée sur les modalités du traitement, ses bénéfices et ses inconvénients, doit être fournie aux patients avant toute décision thérapeutique. L'attention doit être attirée sur la nécessité d'un suivi médical régulier, notamment pendant la phase de titration, afin de déterminer une posologie optimale (adaptée à chaque patient), à savoir la dose la plus faible pour une réponse thérapeutique optimale et une tolérance acceptable sans dépasser la dose de 80 mg par jour. En l'absence d'efficacité après 3 mois de traitement, celui-ci doit être arrêté de façon progressive et il n'existe pas de données issues d'études au-delà de 12 mois.

► **Demandes de données**

La Commission recommande que des données portant sur l'efficacité et la tolérance du baclofène, d'une part, et sur ses modalités d'utilisation dans son indication, d'autre part, soient collectées au regard des incertitudes actuelles. Dans le cas où des études ayant les

mêmes objectifs seraient en cours ou prévues, la Commission étudiera l'opportunité de les prendre en considération.

La Commission souhaite réévaluer BACLOCUR dans un délai maximal de 3 ans.

Par ailleurs, la Commission souligne la nécessité de mettre en place de nouveaux essais cliniques multicentriques, notamment chez les patients atteints de cirrhose, incluant davantage de patients afin notamment de mieux déterminer les posologies efficaces, la durée optimale de traitement et le profil des patients répondeurs.

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Taux de remboursement proposé : 15 %**

Synthèse des études cliniques ayant évalué le baclofène prises en compte pour l'évaluation de la RTU et/ou intégrées dans les méta-analyses présentées pour le remboursement de BACLOCUR (Palpacuer et al.2018, Minozzi et al. 2018, Pierce et al. 2018, Bschor et al. 2018 et Rose et al. 2018)

Auteurs	Design Nombre de centres (n)	Critères d'inclusion	Durée Dose max. (mg/j)	Effectifs (n)		Caractéristiques des patients	Arrêts d'étude (%)	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaires
				B	P				
Morley et al. 2018	Etude randomisée en double-aveugle n=3	Alcoolodépendance (ICD-10) Pathologie hépatique pouvant aller jusqu'à cirrhose ⁶⁷	12 semaines Dose max : 30 75	36 35	33	Conso/j avant TTT B30 = 17,03 ± 12,09 verres/j B75 = 13,78 ± 9,47 verres/j P = 14,10 ± 7,04 verres/j Abstinence avant TTT : Oui (3 à 21 jours)	B30 = 33 B75 = 31 P = 27	6 critères : Délai en jours jusqu'à la rechute - moyenne : - 1 ^{ère} consommation B30 = 31,16 ± 6,18 B75 = 24,97 ± 6,37 P = 11,10 ± 4,52 Courbe de survie, B30+75 vs P, p < 0,05 (DS) - 1 ^{ère} forte consommation ⁱ B30 = 34,97 ± 6,40 B75 = 32,26 ± 6,80 P = 16,67 ± 5,11 Courbe de survie, B30+75 vs P, p < 0,05 (DS) % de jours d'abstinence - moyenne : B30 = 68,54 ± 5,90 B75 = 64,56 ± 7,69 P = 43,35 ± 7,60 B30+75 vs P, p < 0,05(DS) Nombre de verres/j - moyenne : B30 = 8,82 ± 10,38 B75 = 4,67 ± 4,86 P = 7,50 ± 6,46 (DNS)	Sévérité de l'AD (ADS) – moyenne : B30 = 14,00 ± 10,51 B75 = 12,09 ± 10,75 P = 12,61 ± 10,20 (DNS) Craving (PACS) - moyenne : B30 = 9,26 ± 8,14 B75 = 12,13 ± 7,61 P = 16,00 ± 7,57 (DNS) Dépression (DASS) - moyenne : B30 = 10,17 ± 11,09 B75 = 11,83 ± 10,11 P = 14,00 ± 15,74 (DNS) Anxiété (DASS) - moyenne : B30 = 7,65 ± 9,72 B75 = 7,83 ± 7,55 P = 9,91 ± 11,40 (DNS) Stress (DASS) - moyenne : B30 = 11,39 ± 9,37 B75 = 12,52 ± 9,42 P = 15,73 ± 13,54 (DNS) Sommeil (ISI) - moyenne : B30 = 8,35 ± 6,89 B75 = 10,39 ± 6,85 P = 11,08 ± 8,94 (DNS)

⁶⁷ Au total 58 patients (56%) avaient une pathologie hépatique : non-cirrhotiques (n=14), Childs-Pugh A (n=24), Childs-Pugh B (n=19), Childs-Pugh C (n=1).

								<p>Nombre de jours de forte consommation pendant la 12^{ème} semaine - moyenne : B30 = 2,28 ± 2,89 B75 = 1,65 ± 2,48 P = 2,46 ± 2,77 (DNS)</p> <p>Patients abstinentes (%) : B30 = 21, B75 = 23, P = 10 (DNS)</p>	<p>Marqueurs hépatiques - GGT – moyenne : B30 = 267,75 ± 345,94 B75 = 138,40 ± 302,53 P = 196,07 ± 377,72 (DNS) - ALAT – moyenne : B30 = 64,08 ± 47,04 B75 = 52,87 ± 52,65 P = 50,73 ± 40,81 (DNS) - ASAT – moyenne : B30 = 76,91 ± 85,55 B75 = 60,73 ± 54,85 P = 66,67 ± 82,98 (DNS)</p>
Hauser et al. 2017	Etude randomisée en double-aveugle n=4	TUA (abus ou dépendance selon DSM-IV) et HCV	12 semaines <u>Dose max :</u> 30	88	92	<p><u>Conso/j avant TTT</u> B = 7,65 ± 4,51 verres/j P = 7,12 ± 3,79 verres/j</p> <p><u>Abstinence avant TTT :</u> Non</p>	B = 24 P = 21	<p>% de jours d'abstinence : B = 32,3% vs P = 31,1%, p = 0,95 (DNS)</p>	<p>% de patients avec abstinence continue entre les semaines 4 et 12 : B = 7,6% vs P = 10,1% OR = 0,73 [0,24 ; 2,15] (DNS)</p> <p>% de patients sans forte consommation entre les semaines 4 et 12 : B = 25,3 % vs P = 15,7% OR: 1,82 [0,85 ; 3,9] (DNS)</p> <p>Nombre de verres/semaine : p = 0,41 (DNS)</p> <p>Nombre de jours avec forte consommation : p = 0,91 (DNS)</p> <p>Craving (OCDs) : B = 8,79 vs P = 9,52, p = 0,62 (DNS)</p> <p>Anxiété (BSI) : B = 29,88 vs P = 27,04 p = 0,23 (DNS)</p> <p>Dépression (BDI) : B = 9,63 vs P = 6,02 p = 0,018 (DS en faveur du placebo)</p> <p>Troubles post-traumatiques (PCL-C) : B = 38,93 vs P = 29,77 p = 0,13 (DNS)</p>

Reynaud et al. 2017 (ALPADIR)	Etude randomisée en double-aveugle n= 39	Alcoolodépendance (DSM-IV)	6 mois	158	16 2	<u>Conso/j avant TTT</u> B = 95,5 ± 75,6 g/j P = 93,6 ± 65,5 g/j <u>Abstinence avant TTT</u> : Oui (3 et 14 jours)	B = 37 P = 44	Taux d'abstinence continue de J29 à J168 - Pourcentage de patients, % [IC_{95%}] : B = 11,9% [8,3-15,5] P = 10,5% [7,0-13,9] OR [IC _{95%}] : 1,20 [0,58-2,50], p = 0,6 (DNS)	Taux d'abstinence continue de J1 à J168 : B = 9,8% [6,5 ; 13,1] P = 9,8% [6,5 ; 13,1] OR = 1,03 [0,48 ; 2,21], p = 0,9 (DNS)
								Délai moyen en jours jusqu'à la rechute - 1^{er} verre : B = 76,26 ± 5,56 P = 70,04 ± 5,35 p(log-Rank) = 0,41 (DNS) -1^{ère} forte consommation⁶⁸ : B = 104,40 ± 5,72 P = 95,87 ± 5,78 p(log-Rank) = 0,22 (DNS)	Consommation quotidienne d'alcool (g/j) - Variations entre l'inclusion et le mois 6 - Moyenne des moindres carrés [IC_{95%}] : B = -55,06 [-64,94 ; -45,19] P = -44,16 [-54,08 ; -34,25] Différence B – P : -10,90 [-23,68;1,89], p = 0,09 (DNS)
								Nombre de jours/mois sans consommation d'alcool - Variations entre l'inclusion et le mois 6 - Moyenne des moindres carrés [IC_{95%}] : B = 12,69 [10,60 ; 14,77] P = 10,41 [8,32 ; 12,51] Différence B – P : 2,27 [-0,43 ; 4,98], p = 0,10 (DNS)	Proportion de patients répondeurs (niveau de risque de consommation) à 6 mois⁶⁹ - % [IC_{95%}] : B = 80,8% [76,4 ; 85,2]

⁶⁸ 4 verres/j (femme) et > 6 verres/j (homme).

⁶⁹ Les patients répondeurs étaient définis comme suit : i) patients avec une consommation à risque très élevé (>100 g/jour chez l'homme et > 60g/jour chez la femme) à l'inclusion et qui au 6ème mois avaient une consommation à risque moyen ou faible ; ii) patients avec une consommation à risque élevé ou moyen à l'inclusion et qui au 6ème mois avaient une consommation à risque faible ; iii) patients avec une consommation à risque faible à l'inclusion et au 6ème mois.

									$p = 0,08$ (DNS) - ASAT, ALAT, VGM, TP : DNS
Jaury et al. 2017 (BACLOVILE) – Résultats de l'APHP⁷⁰	Etude randomisée en double-aveugle	TUA avec consommation d'alcool à risque élevé	1 an <u>Dose max :</u> 300	162	15 8	<u>Conso/j avant TTT</u> B = 128 g/j P = 129 g/j <u>Abstinence avant TTT :</u> Non	B = 30 P = 34	<u>Proportion de patients avec une consommation d'alcool à faible niveau de risque (OMS) ou nulle au 12ème mois :</u> B = 56,8% P = 35,8% RR = 1,59 ; IC _{95%} = [1,17 ; 2,15], $p = 0,003$ (DS)	Principaux critères secondaires : « en faveur du baclofène sans atteindre la significativité sauf pour la moyenne des jours d'abstinence où la différence est significative à chaque temps de mesure pendant les 12 mois »
BACLOVILE – Résultats d'Ethypharm, 2016⁷¹	Etude randomisée en double-aveugle n = 62	TUA avec consommation d'alcool à risque élevé	1 an <u>Dose max :</u> 300 (dose moyenne : 160,9)	162	15 8	<u>Conso/j avant TTT</u> B = 128 ± 88 g/j P = 129 ± 79 g/j <u>Abstinence avant TTT :</u> Non	B = 26 ⁷² P = 36 <u>Arrêt du traitement</u> t B = 56 P = 81	<u>Consommation quotidienne d'alcool (g/jour) - Variations entre l'inclusion et le mois 6 :</u> B = -80,43 P = -74,42 Différences des moyennes ajustées [IC _{95%}] : -6,01 [-14,39;2,37] $p = 0,04$ (DS) <u>analyse de sensibilité :</u> B = -71,33 P = -59,73 Différences des moyennes ajustées [IC _{95%}] : -11,60 [-25,21;2,01], $p = 0,13$ (DNS)	<u>Consommation quotidienne d'alcool au cours des autres périodes :</u> Baisse significative lors des périodes (Différences des moyennes ajustées B-P) : J85-J112 : -6,44 ($p = 0,049$) J113-J140 : -7,62 ($p = 0,021$) J225-J252 : -6,59 ($p = 0,042$) J253-J280 : -6,42 ($p = 0,033$) Baisse non significative au cours des autres périodes. <u>Nombre de jours de forte consommation :</u> DS ≈ 2 jours ($p < 0,05$) en faveur du baclofène durant les périodes J169-J196, J225-J252 et J253-J280. DNS au cours des autres périodes <u>Nombre de jours d'abstinence :</u> DS ≈ 2 jours en faveur du baclofène au cours des périodes J29-J56, J57-J84 et J85-J112 DNS au cours des autres périodes

⁷⁰ Les résultats des analyses conduites par l'AP-HP ne sont pas encore publiés. Les résultats présentés dans ce document sont issus d'un court article disponible sur le site de l'Académie Nationale de Médecine. <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2017/10/p.1349-%C3%A0-1360.pdf>

⁷¹ Le plan d'analyses statistiques d'Ethypharm a été rédigé et signé antérieurement à la levée de l'aveugle et à la première communication des résultats des analyses réalisées par l'AP-HP. Les critères évalués par Ethypharm peuvent donc être considérés comme des critères principaux et secondaires, et non comme des critères exploratoires des analyses réalisées par l'AP-HP.

⁷² Les données sur la prise du traitement étaient disponibles pour 303 patients (population de tolérance). Parmi eux, 94 patients (31,0%) ont arrêté prématurément l'étude : 39 (26,2%) dans le groupe baclofène et 55 (35,7%) dans le groupe placebo.

									(DNS)
									SF-36 : DNS Marqueurs hépatiques : <u>GGT (UI/L) à 6 mois</u> : B = -18 P = -4 (DNS) <u>GGT (UI/L) à 12 mois</u> : B = -42 P = -34 (DNS) <u>CDT à 6 mois</u> B = -0,55% P = -0,3% (DNS) <u>CDT à 12 mois</u> : B = -0,5% P = -0,1% (DNS) ALAT, ASAT : DNS
Krupitskii et al. 2017	Etude randomisée en double-aveugle n= 1	Alcoolodépendance (ICD-10)	12 semaines <u>Dose max</u> : 50	16	16	<u>Conso/j avant TTT</u> ? <u>Abstinence avant TTT</u> : Oui (7 jours)	B = 63 P = 63	Echec⁷⁴ si nombre de jours de forte consommation⁷⁵ ≥ 3 : Courbe de survie, $p = 0,656$ (DNS) Délai moyen de rémission (en semaines)⁷⁶ : B = $8,6 \pm 0,9$ P = $7,4 \pm 1,0$ $p = 0,66$ (DNS) Délai moyen jusqu'à la 1^{ère} consommation (en semaines) : B = $8,4 \pm 1,0$ P = $6,2 \pm 1,1$ $p = 0,23$ (DNS) Nombre de jours de forte consommation par	Craving (PACS, OCACS, VAACS) : DNS Anxiété (Hamilton & Spielberger scales) : DNS Dépression (MADRS) : DNS GGT : DNS

⁷⁴ Premier résultat présenté dans l'article, sans confirmation qu'il s'agit du critère principal

⁷⁵ ≥ 4 verres/j (femme) et ≥ 5 verres/j (homme).

⁷⁶ Délai jusqu'aux 3 jours avec forte consommation ?

								semaine : $p = 0,073$ (DNS)	
								Quantité d'alcool par semaine : $p = 0,085$ (DNS)	
								Nombre de jours d'abstinence : DNS	
Beraha et al. 2016	Etude randomisée en double-aveugle n=5	Alcoolodépendance (DSM-IV)	16 semaines <u>Dose max :</u> 30 150 (dose moyenne : 93,6)	31 58	62	<u>Conso/j avant TTT</u> B30 = 132,5 ± 85,2 g/j B150 = 147 ± 84,9 g/j P = 141,7 ± 85,5 g/j <u>Abstinence avant TTT</u> : Oui (4 - 21 j)	B30 = 48 B150 = 50 P = 47	Délai jusqu'à la rechute (1^{ère} forte consommation⁷⁷) : courbe de survie, $p = 0,813$ (DNS)	Consommation totale d'alcool : B30 = 1,3 ± 3,1 B150 = 1,5 ± 3,1 P = 0,9 ± 3,3 $p = 0,473$ (DNS) Craving (OCDS) : B30 = 12,4 ± 6,4 B150 = 12,4 ± 4,9 P = 12,2 ± 4,3 $p > 0,438$ (DNS) Anxiété (STAI) : B30 = 42,2 ± 14,1 B150 = 37,3 ± 12,1 P = 38,0 ± 11,1 $p > 0,438$ (DNS)
Leggio et al. 2015	Etude randomisée en double-aveugle n=2	Alcoolodépendance (DSM-IV) Fumeurs (≥ 10 cig/j)	12 semaines (puis 4 semaines de suivi) <u>Dose max :</u> 80	15	15	<u>Conso/j avant TTT</u> Jours avec forte consommation : B : 78,0 ± 27,3 P : 70,5 ± 26,7 Cigarettes/j : B : 24,9 ± 10,2 P : 24,4 ± 8,9 <u>Abstinence avant TTT</u> : Non	B+P = 20	% de jours d'abstinence d'alcool et de tabac : B = 12,1 ± 2,0 P = 3,5 ± 2,2 $p = 0,004$ (DS) % de jours d'utilisation des 2 produits : B = 44,7 ± 3,1 P = 28,8 ± 3,3 $p < 0,001$ (en faveur du placebo)	Durée d'abstinence d'alcool : DNS Durée d'abstinence de tabac : DNS % de jours avec tabac : B = 85,1 ± 2,3 P = 96,3 ± 2,4 $p = 0,001$ (DS) Cigarettes/j : B = 12,0 ± 0,7 P = 10,6 ± 0,7 DNS % de jours avec alcool : B = 48,1 ± 3,0 P = 29,4 ± 3,1 $p < 0,001$ (en faveur du placebo)

⁷⁷ > 5 verres/j (femme) et > 6 verres/j (homme).

									<p>% de jours de forte consommation d'alcool : B = 14,1 ± 2,8 P = 39,8 ± 2,6 $p < 0,001$ (DS)</p> <p>Verres/j : B = 3,68 ± 0,31 P = 2,14 ± 0,33 $p = 0,001$ (en faveur du placebo)</p> <p>Craving (AUQ/OCDS) : DNS</p>
Muller et al. 2015	Etude randomisée en double-aveugle n=1	Alcoolodépendance (ICD-10 & DSM-IV)	20 semaines (dont 12 à fortes doses), puis 4 semaines de suivi) Dose max : 270 (dose moyenne : 180)	28	28	<p><u>Conso/j avant TTT</u> B : 206,2 ± 94,1 g/j P : 191,6 ± 94,8 g/j</p> <p><u>Abstinence avant TTT : Oui (7-21 j)</u></p>	B = 43 P = 46	<p>Phase sous forte dose (n=43) : % de patients abstinents : B = 68,2% P = 23,8% $p = 0,014$ (DS) analyse survie : $p = 0,011$ (DS)</p> <p>Durée d'abstinence cumulée : B = 67,8 ± 30 j P = 51,8 ± 29,6 j $p = 0,047$ (DS)</p> <p>Toute la durée de l'étude (n=56) : % de patients abstinents : B = 42,9% P = 14,3% $p = 0,037$ (DS) analyse survie : $p = 0,046$ (DS)</p> <p>Durée d'abstinence cumulée : B = 82,9 ± 49 j P = 66,8 ± 41,9 j $p = 0,241$ (DNS)</p>	<p>Craving (OCDS) : B = 10,5 ± 11 P = 8,8 ± 17,5 $p = 0,402$ (DNS)</p> <p>Anxiété (HAM-A) : B = 1,9 ± 5 P = 0 ± 0 $p = 1$ (DNS)</p> <p>Dépression (HAM-D) : B = 2,1 ± 5,4 P = 0 ± 0 $p = 1$ (DNS)</p>
Ponizovsky et al.	Etude randomisée	Alcoolodépendance (ICD-10)	12 semaines	32	32	<p><u>Conso/j avant TTT</u> % de jours avec</p>	B = 47 P = 28	<p>% de jours avec forte consommation :</p>	<p>Craving (OCDS) : B = 11,5 ± 9,3</p>

2015	en double-aveugle n=15		<u>Dose max :</u> 50			forte consommation : B = 66,0 ± 21,4 P = 69,0 ± 23,5 <u>Abstinence avant TTT :</u> Non		B = 20,1 ± 2,7 P = 19,9 ± 3,5 0 $p = 0,79$ (DNS) <u>% de jours d'abstinence :</u> B = 46,1 ± 5,3 P = 47,5 ± 7,5 $p = 0,39$ (DNS)	P = 12,8 ± 11,2 DNS <u>Qualité de vie (Q-LES-Q) :</u> B = 3,4 ± 0,7 P = 3,4 ± 0,8 $p = 0,99$ (DNS)
Morley et al. 2014 Patients australiens de l'étude IBIS « International Baclofen Intervention Study »	Etude randomisée en double-aveugle n=1	Alcoolodépendance (DSM-IV)	3 mois <u>Dose max :</u> 30 60	14 14	14	<u>Conso/j avant TTT</u> Verres/j : B30 = 15,5 (8,21;16,9) B60 = 15,15 (8,48;21,8) P = 14,3 (8,11;20,5) Jours de forte consommation/se m : B30 = 4,72 (3,33;6,11) B60 = 3,98 (2,58;5,37) P = 4,31 (2,86;5,76) <u>Abstinence avant TTT :</u> Oui (au moins 3 j)	B30 = 36 B60 = 21 P = 43	<u>Délai de rechute (en j) :</u> B30 = 23,79 (9,62;37,95) B60 = 19,17 (4,91;34,52) P = 7,07 (2,37;11,77) $p = 0,08$ (DNS) <u>Délai de reprise du 1^{er} verre (en j) :</u> B30 = 13,14 (2,79;23,49) B60 = 17,64 (3,45;31,84) P = 3,14 (1,9;4,39) $p = 0,18$ (DNS) <u>Nbre de jours de forte conso/sem :</u> B30 = 2,07 (0,26;3,88) B60 = 1,89 (0,43;3,34) P = 1,36 (0,32;3,04) $p = 0,91$ (DNS) <u>Verres/j :</u> B30 = 5,86 (2,8;8,92) B60 = 5,64 ((3,2;8,08) P = 2,82 (0,01;5,65) $p = 0,68$ (DNS) <u>Nbre de jours d'abstinence (sem précédente) :</u> $p = 0,31$ (DNS)	<u>Anxiété (STAI) :</u> $p = 0,82$ <u>Craving (OCDS) :</u> $p = 0,6$
Addolorato et al. 2010 et 2011 (post-hoc) Patients italiens	Etude randomisée en double-aveugle n=1	Alcoolodépendance (DSM-IV)	3 mois <u>Dose max :</u> 30 60	14 14	14	<u>Conso/j avant TTT</u> ? <u>Abstinence avant TTT :</u> Oui (au moins 3 j)	B30 = 14 B60 = 14 P = 43	<u>Nbre de jours d'abstinence :</u> DNS <u>Nbre de jours de forte consommation :</u> DNS <u>Craving (PACS) :</u> DNS	<u>Délai de rechute :</u> DNS <u>Délai de reprise du 1^{er} verre :</u> DNS <u>Etude post hoc (2011)</u> Comparé au placebo diminution plus importante du nombre de verres/j dans les groupes baclofène ($p < 0,0001$) Effet plus important dans le groupe B60

de l'étude IBIS ⁷⁸									par rapport au groupe B30
Garbutt et al. 2010	Etude randomisée en double-aveugle n=3 ?	Alcoolodépendance (DSM-IV)	3 mois <u>Dose max :</u> 30	40	40	<u>Conso/j avant TTT</u> Verres/j : B = 7,3 ± 3,7 P = 6,9 ± 3,2 <u>Abstinence avant TTT</u> : Oui (3 j)	B = 30 P = 20	% jours de forte consommation : B = 25,9 ± 23,2 P = 25,5 ± 23,6 p = 0,56 (DNS) % de jours abstinence : B = 49,9 ± 27,9 P = 50,6 ± 25,9 p = 0,5 (DNS)	Délai de 1^{ère} rechute : p = 0,76(DNS) Craving (PACS) : B = 11,6 ± 5,9 P = 13,5 ± 6,3 p = 0,13 (DNS) Anxiété (STAI) : B = 30,0 ± 14,3 P = 32,8 ± 14,6 p = 0,14 (DNS)
Addolorato et al. 2007	Etude randomisée en double-aveugle n=1	Alcoolodépendance (DSM-IV) Cirrhose	3 mois <u>Dose max :</u> 30	42	42	<u>Conso/j avant TTT</u> ? <u>Abstinence avant TTT</u> : Oui (3 – 4 j)	B = 14 P = 31	% de patients abstinents : B = 71 % P = 29 % OR = 6,3 (2,4 – 16,1) p = 0,0001 (DS)	Durée abstinence cumulée : B = 62,8 ± 5.4 P = 30,8 ± 5.5 p = 0,001 (DS) Craving (OCDS) : p = 0,0004 (DS)
Addolorato et al. 2002	Etude randomisée en double-aveugle n=2	Alcoolodépendance (DSM-IV)	1 mois <u>Dose max :</u> 30	20	19	<u>Conso/j avant TTT</u> Verres/j : B = 17,6 ± 7,5 P = 10,7 ± 6,7 <u>Abstinence avant TTT</u> : Non	B = 10 P = 42	Non précisé % de patients abstinents : B = 70 % P = 21,1 % p < 0,005 (DS) Durée abstinence cumulée : B = 19,6 ± 2,6 P = 6,3 ± 2,4 p < 0,005 (DS)	Verres/j : B = <0,5 P = 3,5 p < 0,005 (DS) Craving (OCDS) : p < 0,05 DS) Anxiété (STAI) : p < 0,05 (DS)

Résultat significatif, en faveur du baclofène

Résultat non significatif (ou significatif en faveur du placebo)

AD : Alcoolodépendance ; ADS : Alcohol Dependence Scale ; AIQoL9 : Alcohol dependence Quality of Life with 9 items ; ALAT : ALanine AminoTransférase ; ASAT : ASpartate AminoTransférase ; AUQ : Alcohol Urge Questionnaire ; B : baclofène ; BDI : Beck Depression Inventory ; BSI : Brief Symptoms Inventory ; CDT : Carboxy Deficient Transferrin ; CGI-S : Clinical Global Impression-severity ; CGI-I : Clinical Global Impression-Improvement ; DASS : Depression Anxiety Stress Scale ; DNS : différence non significative ; DS : différence significative ; EVA : Echelle Visuelle Analogique ; GGT : Gamma Glutamyl-Transpeptidase ; HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale ; HAM-A : Hamilton Anxiety Rating Scale ; HAM-D : Hamilton Depression Rating Scale ; ISI : Insomnia Severity Index ; MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale ; OCACS : Obsessive-Compulsive Alcohol Craving Scale ; OCDS : Obsessive Compulsive Drinking Scale ; OR : Odds ratio ; P : placebo ; PACS : Penn Alcohol Craving Scale ; PCL-C : PTSD Checklist – Civilian version ; Q-LES-Q : Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire ; STAI : Spielberger State-Trait Inventory ; TP : Taux de Prothrombine ; TUA : Troubles de l'Usage d'Alcool ; VAACS : Visual Analog Alcohol Craving Scale ; VGM : Volume Globulaire Moyen.

⁷⁸ « International Baclofen Intervention Study »

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 06/11/2019 Date d'adoption : 20/11/2019
Parties prenantes/expertise externe	Oui Associations de patients et usagers : Collectif BACLOHELP et BACLOFENE Sociétés savantes : Réseau addictions baclofène (RESAB), Fédération Addiction (FA), Collège Universitaire des Enseignants d'Addictologie (CUNEA), Société Française d'Hépatologie (AFEF), Société Française d'Alcoologie (SFA), Fédération Française d'Addictologie (FFA), Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique (SFPT) et Collège de Médecine Générale (CMG)
Présentations concernées	<u>BACLOCUR 10 mg, comprimé pelliculé sécable</u> B/30 (CIP : 34009 301 635 2 8) B/60 (CIP : 34009 301 635 3 5) B/90 (CIP : 34009 301 635 4 2) <u>BACLOCUR 20 mg, comprimé pelliculé sécable</u> B/30 (CIP : 34009 301 635 9 7) B/60 (CIP : 34009 301 636 0 3) B/90 (CIP : 34009 301 636 2 7) <u>BACLOCUR 30 mg, comprimé pelliculé sécable</u> B/30 (CIP : 34009 301 868 8 6) B/60 (CIP : 34009 301 868 9 3) B/90 (CIP : 34009 301 869 0 9) <u>BACLOCUR 40 mg, comprimé pelliculé sécable</u> B/30 (CIP : 34009 301 636 6 5) B/60 (CIP : 34009 301 636 7 2) B/90 (CIP : 34009 301 636 8 9)
Demandeur	Laboratoire ETHYPHARM
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : - BACLOCUR 10 mg, 20 mg et 40 mg : 22/10/2018 - BACLOCUR 30 mg : 13/12/2018 Depuis le 14 mars 2014, d'autres spécialités à base de baclofène indiquées dans la spasticité (Lioresal® 10 mg, comprimé sécable et Baclofène Zentiva® 10 mg, comprimé) font l'objet d'une RTU, délivrée par l'ANSM, afin d'encadrer l'utilisation du baclofène dans l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage et la réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de consommation tel que défini par l'OMS chez des patients alcoolodépendants à haut risque. Cette RTU a été revue par l'ANSM le 25 juillet 2017 afin de limiter la dose maximale à 80 mg/jour. Elle prendra fin lors de la commercialisation effective de BACLOCUR. L'AMM est associée à un PGR. Dans le cadre de l'AMM, une étude post-autorisation non interventionnelle, en vie réelle, vise à documenter les risques liés à l'utilisation de BACLOCUR dans l'alcoolodépendance, les modalités d'utilisation de BACLOCUR, ainsi que l'impact des documents de réduction des risques diffusés aux prescripteurs et aux patients.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Classification ATC	Demande en cours