



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 novembre 2019

seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. BACLOCUR – Inscription

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons à BACLOCUR. Deux personnes de l'ANSM viennent assister et présenter.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent assister aux débats et au vote.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons au dossier BACLOCUR. Deux représentants de l'ANSM nous ont rejoints, le Docteur Philippe Vella, directeur du médicament en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions, et le Docteur Catherine Deguines, chef d'équipe en charge des médicaments en neurologie, psychiatrie et médicaments des addictions à l'alcool.

Merci de nous avoir rejoints. Nous avons organisé un petit planning des interventions dans la mesure où nous avons beaucoup de retard. Nous allons prendre notre temps et nous allons écouter les différents exposés. Pour la discussion entre nous, ce sera remis après le déjeuner, sinon, nous ne pourrions pas déjeuner.

Nous pouvons commencer cette session riche dans un domaine très préoccupant au plan sociétal.

Nous cédon la parole à la chef de projet pour la HAS, c'est-à-dire à [REDACTED].

[REDACTED], pour la HAS.- Vous allez voir aujourd'hui le dossier d'inscription du BACLOCUR, spécialité baclofène du laboratoire Ethypharm. Le diaporama vous a été envoyé ce matin. Ce sera un diaporama avec plusieurs sections présentées par des intervenants différents.

Vous voyez ce dossier dans le cadre d'une première inscription dans l'indication suivante : réduction de 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 (à savoir, plus de 60 g/jour pour les hommes ou 40 g/jour pour les femmes).

Petite précision, l'indication du baclofène conditionne son utilisation en complément d'un suivi psychosocial. Cela ne sera pas détaillé dans les slides suivantes, mais il faut retenir ce point pour la suite du dossier.

Rapidement, un petit tour du sommaire. Nous présenterons les intervenants qui vont participer à l'évaluation du dossier. Ensuite, nous aurons un point sur l'AMM de BACLOCUR par les deux intervenants de l'ANSM. Il y aura un point sur l'alcoolodépendance qui sera réalisé de notre expert clinicien qui rappellera l'épidémiologie, la gravité de la maladie, le besoin médical identifié et la stratégie thérapeutique actuelle dans cette maladie. Notre expert continuera par une présentation des données d'efficacité soumises par le laboratoire. Il rappellera les intérêts cliniques du baclofène qui ont été identifiés. Nous laisserons la parole aux méthodologistes de la Commission interrogés pour rendre leur rapport sur les données

d'efficacité soumises en termes de méthodologie. Notre expert fera un petit focus sur la tolérance du produit.

Nous présenterons ensuite les données d'utilisation du baclofène soumises dans le document préparatoire, issues notamment de l'étude pharmaco-épidémiologique réalisée avec la CNAM, l'INSERM et l'ANSM. Nous présenterons enfin les contributions des parties prenantes. M. Thierry présentera les présentations des associations sollicitées qui ont répondu à notre appel.

Enfin, nous rappellerons les revendications du laboratoire pour le dossier et vous laisserons la parole pour les discussions.

Un petit rappel. Comme vous l'avez précisé, il y a les deux intervenants de l'ANSM, notre expert clinicien, le Docteur Trabut, chef du service addictologie à l'hôpital Émile Roux rattaché au CHU Henri Mondor, les méthodologistes de la Commission et les parties prenantes, à la fois sociétés savantes et associations de patients et usagers qui vous seront présentées par la suite.

Nous laissons la parole à l'ANSM pour présenter le bien-fondé de l'octroi de l'AMM.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Vous avez la parole.

M. le D^r VELLA pour l'ANSM.- M. le Président, Mesdames et Messieurs, merci de nous donner l'occasion de nous exprimer sur le contexte qui nous a amenés à octroyer cette AMM particulière.

Dans les éléments de contexte, pour mémoire, nous avons mis en place une RTU en 2014 pour l'utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance dans un contexte où nous avons une notion massive d'utilisation hors-AMM du baclofène, puisque son AMM était dans des indications neurologiques. Cette utilisation massive faisait suite à la publication du *Dernier verre* du Docteur Ameisen qui avait suscité un engouement important à l'époque. Ceci était associé à des données préliminaires nous amenant à estimer qu'un rapport bénéfice/risque pouvait être présumé favorable dans l'indication. Une RTU avait été mise en place à l'époque.

Le laboratoire Ethypharm, en avril 2017, a déposé une demande d'AMM pour du BACLOCUR, du baclofène pour la prise en charge des patients alcoolodépendants. Cette AMM a fait l'objet d'une évaluation interne par les services de l'ANSM. L'évaluation s'est également appuyée sur les avis de deux entités que nous avons réunies pour l'occasion, un comité spécialisé scientifique temporaire, un CSST, chargé d'examiner les données du dossier d'AMM déposées par Ethypharm, évaluation du rapport bénéfice/risque de ce médicament.

Le comité spécialisé s'est réuni à deux reprises en 2018. Il était composé de méthodologistes et d'experts notamment européens.

Nous nous sommes appuyés sur l'avis d'une commission ad hoc mise en place spécifiquement pour étudier ce dossier. Elle s'est basée sur l'avis du CSST, mais aussi sur l'avis et les opinions versés par les différentes parties prenantes, aussi bien sociétés savantes qu'associations de patients, qui ont été auditionnées pour l'occasion. L'objectif de la commission était d'évaluer

l'utilité de l'utilisation de ce médicament en prenant en compte aussi bien l'avis du CSST que la notion sociétale de l'utilisation de ce médicament.

In fine, concernant le contexte, ce qui a été pris en compte pour décider de l'octroi de cette AMM, c'est un faisceau d'éléments. Il y a d'une part les données issues des études versées dans le dossier d'AMM déposé par le laboratoire Ethypharm. Sur ces données, principalement issues des essais ALPADIR et BACLOVILLE, nous sommes tout à fait conscients qu'elles sont peu contributives étant donné leurs faiblesses méthodologiques, notamment le nombre de perdus de vue, mais pas uniquement. Je pense que ces faiblesses seront détaillées et mises en avant par les experts que vous avez sollicités. Elles sont peu contributives pour ces raisons, mais pas pour les raisons intrinsèques au produit. Autrement dit, les études versées ont été menées dans les conditions qui sont celles dans lesquelles elles ont été menées. Elles ont leur limite, mais elles ne peuvent à elle-même, à notre avis, effacer l'intérêt potentiel du produit.

Les données examinées étaient également issues de la littérature scientifique tant française qu'internationale et de l'étude pharmaco-épidémiologique qui sera au détail toute à l'heure et qui a été conduite en lien avec l'ANSM, la CNAM et l'INSERM. Il a été tenu compte de la réalité clinique, autrement dit la réalité de terrain, au travers des contributions importantes des différentes parties prenantes qui ont été sollicitées par la Commission ad hoc et qui relaient toutes le constat empirique d'une utilité dans leur pratique, utilité défendue largement par ces parties prenantes.

Nous avons également pris en compte le fait que le baclofène était utilisé de façon très large chez les patients alcoolodépendants, que ce soit avant la mise en place de la RTU que depuis sa mise en place. Autrement dit, lorsque nous avons examiné ce dossier, nous ne partions pas d'un environnement inconnu, mais d'un environnement où l'utilisation de ce médicament était déjà réelle.

Nous avons pris en compte également le fait que les alternatives médicamenteuses disponibles à ce jour ne permettent pas de couvrir de façon complète le besoin médical pour ces patients.

Bien sûr, nous avons pris en compte le fait que l'alcoolisme constitue un problème de santé publique majeur et que la mise à disposition du BACLOCUR présente un intérêt pour la prise en charge des patients en échec thérapeutique et donc un bénéfice pour la santé publique.

Nous avons octroyé l'AMM considérant avant tout le sujet de santé publique. Je ne reviens pas sur les faiblesses méthodologiques des essais. L'AMM a été octroyée de façon précautionneuse à notre sens avec la mise en place d'un suivi par le laboratoire avec des études inscrites dans le cadre de cette AMM, par un suivi des données de la littérature scientifique internationale qui continue de s'étoffer et surtout par la mise en place que nous avons prévue au travers du GIST EPIPHARE d'une nouvelle étude de pharmaco-épidémiologie d'utilisation et de risque. Selon l'évolution des données, nous pourrions être amenés à réviser l'AMM voire à la retirer.

Un dernier point sur la RTU évoquée tout à l'heure qui est toujours en cours. Il ne s'agissait pas de l'interrompre du jour au lendemain à partir du moment où l'AMM a été octroyée. Nous avons en perspective d'arrêter cette RTU, que le médicament soit commercialisé ou non.

Merci de votre attention.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Nous pouvons poser les questions globalement tout à l'heure, si vous avez le temps de rester pour la totalité des exposés. Pour nous, c'est peut-être préférable. Mais ensuite, pour la discussion que nous aurons ensemble, vous pourrez regagner l'ANSM. Nous poursuivons.

██████████, pour la HAS.- Je laisse la parole à M. Trabut pour présenter les points liés à la maladie.

M. le D^r TRABUT.- Bonjour. Merci de me donner l'opportunité de vous donner mon expérience sur l'utilisation du baclofène. Avant tout, je fais un bref rappel de l'épidémiologie de l'alcoolodépendance ou des troubles de l'usage de l'alcool comme on dit plutôt maintenant.

Vous le savez probablement, mais on part d'un niveau exceptionnellement élevé de consommation d'alcool dans la population française au siècle dernier, mais qui a baissé de façon continue au cours des dernières décennies. Maintenant, cette baisse tend à être moins importante. Depuis cinq ans, la consommation d'alcool se stabilise à un niveau qui reste élevé par rapport aux autres pays. La consommation peut être excessive avec des dommages qui peuvent être dus à des consommations ponctuelles ou à des consommations chroniques.

S'agissant du sujet d'aujourd'hui, on s'inquiète plutôt de problèmes liés aux consommations chroniques. On estime qu'environ 10 % de la population française a une consommation excessive, sachant que le chiffre varie en fonction des critères utilisés. Récemment, ils ont été un peu restreints, comme vous le savez peut-être, dans les recommandations. Mais cet ordre de grandeur reste informatif. La moitié de ces buveurs excessifs ont un processus de dépendance, un trouble de l'usage. Nous parlons de plusieurs centaines de milliers de personnes en France, probablement plus de deux millions.

Cette consommation excessive a des conséquences qui sont assez bien étudiées. Nous estimons 45 000 décès induits, majoritairement les hommes. Cela représente 7 % de la mortalité globale. Les dommages liés à l'alcool ont la particularité d'être très hétérogènes. Comme vous vous en doutez, il y a plus de 200 maladies qui sont causées exclusivement ou favorisées par l'alcool, essentiellement des maladies du foie, des cancers, des maladies cardiovasculaires, mais on parle aussi problème d'accidentologie, de violence, de suicide. Les dommages sont très hétérogènes.

Il y a un coût, qui m'étonne moi-même, qui est de l'ordre de plus de 100 milliards d'euros tous les ans pour la société française. C'est un chiffre officiel.

La prise en charge de cette pathologie, c'est une prise en charge qui est adaptée au type de pathologies auxquelles nous avons affaire. C'est une pathologie extrêmement complexe dans ses déterminants multiples, qui sont biologiques, mais aussi psychologiques, sociaux, culturels. Toutes ces dimensions sont prises en compte dans l'accompagnement du patient avec l'objectif d'améliorer la qualité de vie des patients et de réduire les dommages dont nous avons parlé précédemment.

Ces objectifs passent essentiellement par un changement durable de la consommation d'alcool, qui peut être une diminution. C'est quelque chose que nous avons, de plus en plus, bien identifié, que la diminution de la consommation était vraisemblablement associée à une diminution des dommages assez nette. C'était maintenant un objectif tout à fait pertinent pour certains patients. Mais l'abstinence reste aussi un objectif très utile en clinique. Les deux objectifs sont possibles.

Le traitement repose en partie, mais en partie seulement, sur des traitements pharmacologiques. Je ne parle pas de la prise en charge pharmacologique du sevrage, mais plutôt de l'aide pharmacologique au maintien des objectifs. L'utilisation d'outils pharmacologiques ne doit pas être considérée comme systématique, mais doit être envisagée au cas par cas. Cela doit s'intégrer dans une approche globale prenant en compte les autres déterminants de la maladie. Habituellement, l'accompagnement ne se limite pas à un traitement pharmacologique. Il s'intègre dans une intervention psychosociale. Il y a un enjeu important : les patients vont peu vers le traitement. Nous estimons que moins de 10 % des patients ayant un trouble de l'usage de l'alcool sont en soin. Cela n'exclut pas que certains de ces patients évoluent spontanément favorablement. C'est quelque chose que l'on connaît bien maintenant aussi.

Le traitement a une efficacité variable en fonction des patients, mais nous pouvons considérer que dans bon nombre de cas, les résultats atteints ne sont pas parfaitement satisfaisants. Cela fait que bien entendu il y a un fort besoin de nouvelles stratégies thérapeutiques, dont pharmacologiques pour la prise en charge de ces patients.

La stratégie d'utilisation des traitements pharmacologiques a fait l'objet de recommandations de la SFA il y a quelques années qui restent encore d'actualité. Habituellement, on organise cette stratégie d'utilisation des traitements pharmacologiques en fonction de l'objectif d'abstinence, en n'oubliant pas que les situations ne sont pas toujours aussi tranchées en clinique. L'objectif peut rester vague et mouvant. Mais si on veut se donner un cadre clair, nous distinguons les patients qui ont un objectif de maintien de l'abstinence avec, si on utilise les traitements pharmacologiques, trois molécules ayant l'AMM dans l'utilisation, l'acamprostate, la naltrexone et le disulfirame, avec un Service Médical Rendu jugé important. Si nous nous intéressons aux patients qui ont un objectif de réduction de consommation, le seul traitement qui avait l'AMM, jusqu'à celle octroyée au BACLOCUR, c'était le nalméfène avec un SMR modéré.

Si nous parlons des traitements ayant une indication dans la réduction de la consommation, jusqu'à maintenant, il n'y avait que le nalméfène (SELINCRO) qui était disponible dans cette indication avec un SMR jugé faible. Cela correspond à la pratique clinique. Les modalités d'utilisation sont détaillées sur la diapositive. Nous sommes dans une indication sur laquelle le besoin est très fort. C'est sur cette indication qu'a été positionné le BACLOCUR, en disant que ce n'est pas forcément sur des éléments scientifiques très solides qui pourraient faire penser que le baclofène a une efficacité supérieure dans cet objectif. C'est lié aussi besoin médical. C'est une importance qu'il faut relativiser. L'objectif de consommation en pratique clinique peut être un peu vague et mouvant.

Je vais vous présenter les données d'efficacité dont nous disposons. Je n'ai pas les compétences ni le temps de trop entrer dans les détails méthodologiques, mais j'espère qu'il

en sortira un peu dans quel contexte, moi, en tant que clinicien, j'ai l'impression d'évoluer du point de vue scientifique.

Il y a eu deux études françaises, ALPADIR et BACLOVILLE, qui ont chacune inclus un nombre important de patients. D'autres études ont été regroupées dans des méta-analyses et certaines se sont intéressées aux patients ayant une maladie hépatique. C'est une originalité du baclofène. J'aurai l'occasion d'y revenir.

Pour donner des éléments sur les deux principales études dont nous parlons, ALPADIR et BACLOVILLE, il y a pas mal de différence si nous allons dans le détail, mais je vais insister sur les points les plus importants. Ce sont deux études contrôlées contre placebo en double aveugle. La première différence importante, c'est la durée du traitement. Dans ALPADIR, c'était six mois, et dans BACLOVILLE, qui avait d'emblée une particularité un peu atypique dans les études dans le traitement de l'alcoolodépendance : alors que la durée la plus fréquente est quatre mois, nous partons d'emblée sur des études longues, ambitieuses, peut-être un peu trop ambitieuses surtout pour BACLOVILLE. 12 mois, c'est très long.

Il y avait un objectif différent. ALPADIR, comme je le disais tout à l'heure, était parti sur un objectif de maintien de l'abstinence après sevrage. BACLOVILLE c'était une étude avec design plus « vie réelle » avec un objectif de réduction de la consommation et un critère de jugement principal atypique, c'est-à-dire le nombre de patients en fin de traitement qui était dans les objectifs de recommandations de l'OMS.

Autre particularité, dans BACLOVILLE, il y a très peu de critères d'exclusion, donc c'était une population très comorbide et très fragile. Là encore, une ambition louable, mais qui a rendu la conduite de l'essai assez complexe.

Pour les doses, le dosage était différent dans les deux essais, avec non seulement le dosage, mais aussi que la stratégie d'utilisation du traitement différente. Dans ALPADIR, il fallait essayer d'atteindre 180 mg quel que soit le résultat obtenu. Vous allez comprendre la différence avec la description de BACLOVILLE. Le but était d'atteindre 180 mg. Si la tolérance l'empêchait, on restait à une dose inférieure. Si on pouvait monter jusqu'à 180, on montait jusqu'à 180.

Dans BACLOVILLE on montait jusqu'à efficacité du traitement en fixant comme limites deux possibilités de limites potentielles, l'intolérance comme dans ALPADIR ou 300 mg.

Sur ALPADIR, le critère principal était parfaitement négatif. Il y avait un taux d'abstinence plus élevé mais pas significativement, dans le groupe placebo que dans le groupe baclofène, 11,9 % versus 10,5 %, ce qui n'est pas significatif, avec des arrêts de traitement similaires dans les deux groupes.

Il y avait une petite tendance de la baisse de la consommation dans ALPADIR pour les patients sous baclofène, mais qui n'était pas significative.

Dans BACLOVILLE, ce qui est présenté, ce n'est pas le critère principal déterminé initialement pour l'étude qui était – je le rappelle – le nombre de patients ayant une consommation modérée selon les recommandations de l'OMS. Mais c'est un critère qui a été calqué

secondairement sur le critère utilisé pour le SELINCRO (nalméfène). C'est l'autre molécule qui a l'indication dans la réduction de consommation.

Dans le baclofène, on a l'équivalent d'une diminution de la consommation de 80 g en moins par jour en moyenne, ce qui correspond à 8 verres par jour. Dans le groupe placebo, on a l'équivalent de 7,5 verres en moins par jour. En tant que clinicien, je peux dire calmement que l'intérêt clinique de cette différence est nul. Mais cela traduit peut-être un effet biologique important. Bien entendu, c'est la différence dont l'intérêt clinique est nul. Bien entendu, la diminution est très significative et est très intéressante sur le plan clinique.

Mais cela veut peut-être dire aussi que malgré les imperfections méthodologiques, on a détecté quelque chose, qui était significatif en utilisant des tests non paramétriques, mais qui ne l'était pas en utilisant des tests paramétriques.

Je pointe aussi un des problèmes pour l'interprétation des résultats de l'étude : il y avait 80 % d'arrêt du traitement dans le groupe placebo et 50 % dans le groupe baclofène. C'est élevé, même dans une étude dans un traitement de l'alcoolodépendance. À mon avis, c'est en partie lié à deux paramètres. Le premier, c'est que la durée de l'étude, en fait, c'était très ambitieux, et on aboutit à quelque chose d'un peu prévisible. Deuxièmement, le baclofène a quand même des effets secondaires qui peuvent être reconnus et les cliniciens qui participaient à l'étude BACLOVILLE avaient l'habitude du baclofène. Il y a eu probablement beaucoup de reconnaissance. Les patients ont reconnu être sous placebo et ont d'autant plus arrêté.

Vous avez les résultats en termes de diminution de la consommation dans les deux groupes. Elle est très importante en termes de nombre de verre. L'effet clinique dans les deux groupes est très intéressant, d'autant plus qu'il se maintient. C'est là où, par contre, la durée de l'étude est intéressante. Malheureusement, la question, c'est que ceux sortis de l'étude sont peut-être ceux qui consommaient le plus. Ce sont des aspects méthodologiques que je contrôle moins.

Du point de vue clinique, cela nous intéresse beaucoup et cela rejoint ce que je dirai en conclusion. Du point de vue clinicien, le fait que ce soit un effet biologique ou un effet placebo, cela n'a aucune importance pour le patient en face de nous. S'il y a un effet biologique, nous pouvons nous dire que cela nous rassure dans notre pratique et sur la pérennité des résultats. L'effet placebo est aussi très complexe à étudier. Je ne dis pas que tout est dans l'effet placebo. Il y a aussi la motivation du patient, la prise en charge psychosociale, etc. Mais cliniquement, nous sentons l'intérêt de prendre un médicament. Cela participe à l'alliance thérapeutique et au soin.

Autre chose importante, l'effet placebo dépend de beaucoup de caractéristiques du traitement : le nombre de prises, ce que sait le patient du traitement, éventuellement des effets secondaires, etc. Le baclofène a peut-être des caractéristiques qui font que l'effet placebo sera particulièrement important.

Sur les méta-analyses, je ne suis pas un expert méthodologique. Nous allons passer vite. Il y a eu cinq méta-analyses publiées récemment. Sur les diapositives, ce qui est en vert, c'est en faveur du baclofène, et ce qui est en rouge, en faveur du placebo, et le beige, c'est entre les deux (non significatif). Je retombe sur le paradoxe. Mais c'est un choix compris.

M. LE PRÉSIDENT.- Je vous coupe. Ce qui compte, c'est votre avis de clinicien, car les méthodologies sont détaillées. Et vous serez encore là !

M. le D^r TRABUT.- Alors, nous allons sur la diapositive suivante. Il y a plus de vert sur les objectifs d'abstinence.

Un point intéressant, l'étude la plus inclusive et qui a un critère que je trouve intéressant, qui a repris l'effet sur le critère principal de chaque étude et qui a créé un critère composite à travers de cela, n'a pas montré d'effet significatif du baclofène.

Une originalité du baclofène est qu'il a été testé spécifiquement chez des patients avec une maladie alcoolique du foie, une maladie du foie avec un essai publié dans le *Lancet* par Addolorato, montrant des résultats assez spectaculaires sur un nombre limité de patients. Dans groupe baclofène, il y avait 71 % d'abstinence contre 20 % dans le groupe placebo. Ce sont des résultats très significatifs dans une population où le besoin médical est très important puisque ce sont des patients cirrhotiques. Le problème est que cette étude donne des résultats très différents de ce qui a été montré par ailleurs à des doses pas très importantes, 30 mg par jour. Elle pose question et devrait être répliquée.

L'hypothèse que l'on pourrait faire serait : est-ce que les patients cirrhotiques répondent mieux au baclofène ? C'est une hypothèse intéressante, mais cela nécessiterait d'être confirmé.

Les autres études, qui s'affichent comme ayant évalué le baclofène dans les populations ayant une maladie alcoolique du foie significative ne sont pas contributives pour moi, car elles décrivent mal la maladie du foie et c'est ce qui nous intéresse. Je n'en tirerai pas grand-chose.

Pour conclure sur cette partie et reprendre des points auxquels j'ai déjà fait allusion, qu'apporte le baclofène par rapport aux autres traitements de l'alcoolodépendance ? Déjà (je me permets), dans une vision de clinicien, c'est déjà un médicament qui se positionne sur les deux types d'objectifs, ce qui permet au patient d'être dans un cadre souple dans lequel il peut évoluer d'un objectif à l'autre. C'est intéressant.

Le fait que le baclofène (nous n'avons pas eu l'occasion de le dire) a la particularité d'être introduit à dose faible et d'être augmenté progressivement en fonction de l'efficacité et la tolérance. Nous avons aussi la possibilité de répartir les prises en fonction des moments où le patient a envie de boire, donc du craving. Cela aboutit à la situation où on associe le patient à la prescription et il fait le travail d'identifier quand il a envie, dans quelle circonstance... Il joue un rôle actif dans le traitement. Il s'approprie souvent le traitement. C'est renforcé par l'histoire du baclofène avec le rôle du Docteur Ameisen, qui était lui-même patient, et celui des associations.

Le baclofène a la particularité d'avoir un effet faible, mais qui a été documenté dans plusieurs études, sur les symptômes de dépendance physique. Il a un intérêt d'utilisation chez le patient ayant une dépendance physique qui ne veut pas passer par un sevrage. En théorie, on ne peut pas utiliser le nalméfène dans cette indication. On peut avoir des signes de sevrage physique que l'on peut éviter avec le baclofène. On peut l'utiliser assez tranquillement dans des

situations de maladies du foie avancées. Dans l'étude de Addolorato, il y avait beaucoup de patients qui étaient Child C, avec une cirrhose grave.

██████████, pour la HAS.- Nous passons la parole aux méthodologistes. M. Gueyffier est le rapporteur des trois méthodologistes.

M. le P^r GUEYFFIER.- Compte tenu de la complexité de l'ensemble des études présentées, il faut souligner le travail remarquable de synthèse qui a été fait par le service d'évaluation médicale dans le document préparatoire. C'est Antoine Vanier qui a coordonné notre travail commun avec Michel Rosenheim. Ma partie était la plus simple : synthétiser ce que les deux autres avaient synthétisé et extrait comme information. Antoine a essentiellement analysé les deux études principales en termes d'effectifs, ALPADIR et BACLOVILLE, et réalisé un travail de synthèse de deux méta-analyses, et Michel a réalisé la synthèse des trois autres méta-analyses.

Il est un peu compliqué d'aller dans le détail de l'expertise critique de la méthodologie. Je vais vous délivrer une certaine idée globale et générale. Vous avez les documents dans le détail : à la fois le document préparatoire extrêmement complet, des avis méthodologiques par les deux autres experts tout à fait importants et détaillés.

Globalement, ce que je souhaite mettre en avant, c'est que cette autorisation de mise sur le marché est une problématique vraiment franco-française. Peut-être que la consommation d'alcool est aussi une problématique très très aiguë dans notre pays. Les deux grosses études disponibles n'ont pas été faites dans la même indication, mais l'AMM a été délivrée non pas dans l'aide au sevrage (je suis désolé, j'ai fait une petite imprécision), mais l'aide au sevrage partiel, puisque c'est la réduction de la consommation d'alcool. Seule une de ces deux études s'est positionnée sur cette indication, l'étude BACLOVILLE.

Il faut souligner les difficultés, et ce qu'a souligné le représentant de l'ANSM, et le fait que les études en question et les méta-analyses sont très peu contributives dans la mesure où les doses testées sont rarement correspondantes à celles de l'AMM qui sont plus faibles. Les doses utilisées et autorisées aujourd'hui représentent moins de 20 % des patients dans l'étude. Il y a énormément de perdus de vue. C'est peut-être lié à la difficulté de suivi de ces patients, à leur profil psychologique. Au bout de six mois ou un an, il y a énormément de perdus de vue. Il y a eu des techniques statistiques pour prendre en compte ces données des patients perdus de vue sans vérification que les hypothèses sous-jacentes au remplacement des données soient véritablement satisfaites. Du coup, nous avons des études non conclusives sur leur critère de jugement principal avec un changement de critère principal pour l'un d'entre elles. Du coup, sur le plan méthodologique, c'est complètement inconsistant. Il faut revenir que les études sont globalement non contributives par rapport à l'efficacité du baclofène. Nous avons vu sur les courbes l'efficacité remarquable du placebo. Ne faut-il pas utiliser des médicaments qui aient des vertus placebo ? Le baclofène a des effets indésirables qui font que les patients deviennent plus ou moins efficacement qu'ils sont sous traitement actif. Cela pose la question de ce qu'il faut utiliser.

En regard, cela va être détaillé par la suite, les études cliniques ou observationnelles donnent des signaux sur la tolérance qui sont un peu alarmants et qui ont conduit à ne pas autoriser les doses fortes et n'autoriser que des doses faibles.

Pour terminer, je reviendrai sur l'étude que vous mentionniez plus spécifiquement chez les patients en état de cirrhose avec cette efficacité qui semble relativement remarquable. J'appelle l'attention sur le fait qu'un odds ratio à 6, ce n'est pas une multiplication par 6 du taux d'efficacité. La multiplication est plutôt par deux. C'est déjà assez remarquable, mais c'est obtenu sur un petit nombre de patients. C'est effectivement une hypothèse intéressante, mais c'est difficile de considérer que ce n'est pas plus qu'une hypothèse tant que les résultats obtenus chez ces patients cirrhotiques à faible dose ont été reproduits. Par rapport à l'Autorisation de Mise sur le Marché, cela représente vraiment quand même très peu de patients par rapport à la masse des patients qui devraient être traités si on respectait l'AMM.

Sur le plan méthodologique, le mot-clé est l'inconsistance des données par rapport à l'autorisation de mise sur le marché et la nécessité absolue d'avoir un suivi et de compléter le dossier pour pouvoir se positionner sereinement.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a quoi après ?

██████████, pour la HAS.- Il reste la tolérance et les contributions des parties prenantes, si cela vous convient.

Je peux vous laisser présenter la tolérance.

M. le D^r TRABUT.- Il est vrai que les effets secondaires sont assez fréquents sous baclofène et ils sont assez dose dépendant. Apparemment, d'après l'impression clinique et certaines données, les effets indésirables graves ne se produiraient que pour des doses élevées qui dépasseraient, dans la grande majorité des cas, les doses recommandées par l'AMM.

Les principaux effets secondaires sont somnolence, sédation, asthénie, vertige/étourdissement, trouble de du sommeil, insomnie. C'est ça la particularité d'être à la fois sédatif et de donner des troubles du sommeil. La tolérance est dose dépendant avec un surrisque potentiel d'accroissement d'événement indésirable grave avec des décès, en particulier à des doses élevées, rapportés dans l'étude dans l'étude de pharmacologie-épidémiologie.

██████████, pour la HAS.- Vous avez le détail des risques mentionnés dans le plan de gestion des risques dans le document préparatoire. Nous n'y revenons pas. Nous passons directement aux contributions des parties prenantes de l'évaluation.

On va simplement faire un rappel sur la méthode de sollicitation pour les contributions des parties prenantes. Il y a eu un appel à contribution sur le site internet de la HAS pour ce dossier du 5 mai au 17 juin 2019 dans un premier temps et une relance du 9 août au 15 septembre 2019. Un twitter a été mentionné pour l'appel à contribution.

Nous avons également fait un mail en amont à sept associations identifiées par le service engagement des usagers de la HAS le 7 mai et un mail de relance le 7 juin.

En parallèle, une sollicitation a été faite de l'intégralité des sociétés savantes qui ont participé à la commission mixte ad hoc de l'évaluation du baclofène par l'ANSM, soit 12 sociétés savantes au total.

Nous avons eu le retour de deux associations de patients et usagers, le collectif BACLOHELP et Association BACLOFÈNE. Au total, il y a eu huit contributions de deux sociétés savantes sur 12. Je vais détailler les conclusions par la suite. Nous avons reçu huit témoignages patients directs dans le cadre de ce dossier pour lesquels le service engagement des usagers leur a demandé de se rapprocher d'associations pour avoir leur contribution.

Pour les sociétés savantes, sur huit contributions, on en a sept favorables au produit BACLOCUR et une défavorable.

Les principales conclusions rapidement pour le RESAB : « Nous sommes persuadés que ce médicament doit être disponible au plus grand nombre, notamment pour les patients en difficultés avec l'alcool ou en échec d'autres traitements et qui seraient prêts à rentrer dans le système de soins, si un signal positif leur est envoyé. Le remboursement du BACLOCUR, avec le dosage adapté et une AMM ad hoc, sera sans conteste ce signal positif tant pour les patients que pour les médecins qui sont en attente une position claire des autorités de santé sur ce sujet. Notre sentiment en tant que prescripteurs au contact direct avec le patient et que le rapport bénéfice/risque est largement en faveur de l'utilisation du baclofène, surtout si l'on met les risques du baclofène en perspective avec les risques liés à la consommation d'alcool. Nous resterons engagés dans la formation des professionnels de santé dans le cadre médico-légal qui accompagnera la mise sur le marché du baclofène, même si nous regrettons la limitation à la posologie de 80 mg/jour, ce qui paraît pour de nombreux patients un dosage insuffisant. »

La Fédération Addiction est également favorable au remboursement des spécialités à base de baclofène dans le traitement des dépendances sévères et niveaux de consommations à risque élevé d'alcool. Elle recommande d'étendre le remboursement aux posologies supérieures à 80 mg/jour même en soins de premier recours afin d'être en mesure de déterminer la posologie optimale pour chaque patient et d'éviter les ruptures de traitement. Elle recommande également, pour les patients en situation complexe, d'établir un lien avec un CSAPA ou un service d'addictologie en accord avec le patient, afin de coordonner les soins avec le médecin généraliste, de prescrire la posologie adaptée et de mettre en place l'accompagnement médico-psychosocial nécessaire. »

La SFA et FA ont une contribution commune. En conclusion, ils considèrent que « le BACLOCUR a toute sa place dans la stratégie thérapeutique de réduction de la consommation d'alcool. C'est actuellement la seule alternative de seconde intention ; elle ne peut que faciliter l'accès aux soins des patients et renforcer la place des médecins généralistes dans le parcours de soins. »

Le CUNEA estime que l'accès au baclofène doit être large pour ces patients. Malgré l'absence actuelle de données probantes sur l'efficacité en réduction de consommation, il plaide pour un taux de remboursement similaire aux autres traitements des troubles liés à l'usage d'alcool, qui permettra un accès facilité au traitement par les patients. Il estime que les médecins généralistes devront avoir la possibilité de prescrire le baclofène, ce qui légitimera d'autant plus leur mission de repérage de ces patients en population générale.

La Société française d'hépatologie, en raison des enjeux de la réduction de consommation d'alcool et de l'absence de recours possible aux autres traitements d'aide au sevrage en alcool chez les patients présentant une cirrhose, notamment décompensée, est favorable à l'utilisation de BACLOCUR chez les patients consommateurs excessifs d'alcool porteurs d'une hépatopathie avancée aux doses maximales proposées par l'AMM de 80 mg/jour.

Le CMG considère que le baclofène est un outil dans la prise en charge globale des patients ayant des problèmes avec l'alcool et qu'à ce titre, il est indispensable dans l'arsenal thérapeutique des médecins généralistes, et son utilisation nécessite une formation adéquate des soignants.

C'étaient les contributions favorables.

La contribution défavorable donnée par la SFPT, c'est qu'en l'état actuel des données, nous ne disposons pas d'élément factuel permettant de mettre en avant un quelconque avantage thérapeutique du baclofène par rapport au nalméfène, seul médicament ayant la même indication, que ce soit en termes d'efficacité sur la prise d'alcool, sur les médiateurs tels que le craving, l'anxiété et la dépression ou en termes de sécurité d'emploi. Tous ces éléments précités rendent à notre avis nécessaire d'exiger une étude de méthodologie rigoureuse, avec un comparateur actif, un critère principal bien défini et sans dépasser la posologie actuellement recommandée de 80 mg/jour, en mettant l'accent sur une analyse très attentive des effets indésirables, afin de mieux évaluer le rapport bénéfice/risque.

La synthèse des données sur le nalméfène montre une réduction certes faible, mais statistiquement significative du nombre de jours de consommation excessive (à 12 mois) et de la consommation moyenne d'alcool (à 6 mois) par rapport au placebo, ce qui n'est pas le cas pour le baclofène.

Nous pensons qu'en l'état actuel des données, le service médical attendu pour le BACLOCUR n'est pas démonté, avec des risques potentiels importants, dont l'augmentation de la prise d'alcool chez les patients sous baclofène.

Concernant les deux associations, nous allons laisser M. Thierry présenter les principales conclusions.

M. Le P^r THIERRY. - Merci. Il y a eu deux contributions, vous l'avez dit. Elles ont en commun que ces associations ne comprendraient pas qu'on les prive de baclofène. Elles ont été très actives dans la reconnaissance et sans doute dans la mise en place de la RTU.

Ce sont des associations d'usagers relativement récentes : l'une de 2011 (BACLOFÈNE) et l'autre de 2017. Elles ne dépendent pas du tout de financement industriel et ont des budgets très minimes et un nombre d'adhérents relativement faible (400 pour l'une et l'autre, un peu moins). Comme elles utilisent les réseaux sociaux, leur caractéristique est d'être en contact avec énormément d'usagers.

Si nous commençons par l'Association BACLOFÈNE, de 2011, ils se reposent sur des contacts avec 2500 personnes, entre 2013 et 2017, traitées par baclofène et des retours d'expérience grâce à un forum où il y a 560 000 messages enregistrés 11 200 membres et des témoignages.

Il y a des revues de la littérature et des présentations d'impact de la maladie avec des études de cas. Je n'y reviens pas. Mais les effets de cette maladie chronique, qui n'est pas reconnue comme une affection de longue durée, sont considérables, surtout quand on met cela en rapport avec les risques des thérapeutiques.

Ce qui est important du point de vue de l'Association BACLOFÈNE (et c'est très bien présenté), c'est que cibler le craving plutôt que l'abstinence, qui était l'approche traditionnelle avant 2010 (avant que l'on aille vers les stratégies de réduction des risques), cela a un impact considérable en termes de fréquentation et de recours aux soins, sachant que l'absence de recours aux soins caractérise cette population qui est à risque sanitaire important. Ce n'est pas qu'en France, mais en France, ce n'est qu'un patient sur 10 qui recourt aux soins, c'est en général quand il y a beaucoup de complications. Le fait d'avoir un médicament qui s'adresse au craving et qui n'est pas le SELINCRO (ils disent que c'est abandonné, cela a trop d'effets secondaires, etc.) était un point important pour augmenter le recours aux soins. Cela n'oblige pas à l'abstinence et permet de réduire les doses et d'avoir des consommations à risque réduit.

Ce qui est intéressant aussi, c'est l'idée bien démontrée que c'est un traitement contraignant parce que les effets secondaires sont importants et parce que la démarche de titrisation, d'adaptation de dose demande des interactions fréquentes et un engagement important des patients. Nous y reviendrons. La revendication de cette association et de l'autre va porter plutôt sur la notion de dose en s'en prenant directement à l'ANSM.

L'idée qui soutient cette relation avec les doses, c'est la notion d'individualisation des traitements à la fois dans la phase d'augmentation des doses qu'on retrouvait dans les méthodologies et de réduction des doses une fois que l'effet de manque est géré dans le temps.

Pour eux, sur leur base de témoignages, le baclofène est efficace pour 60 à 70 % des patients qui soit ne ressentent plus le besoin de s'alcooliser soit diminuent considérablement leur consommation. Pour 1500 personnes sur les 2500, le traitement a été un succès.

Maintenant, sur les conclusions (je vais y revenir avec la deuxième contribution), vraiment le point dur des revendications de l'association de patients, c'est de ne pas être limité à la dose de 80 mg par jour à la fois en tenant compte de l'indication du baclofène qui est plutôt à une efficacité moyenne de 140/180 dans l'indication en neurologie que l'on retrouve ici. Ils demandent que l'adaptation des doses soit toujours possible avec peut-être un plafond vers 300 ou versus 180. Pour eux, c'est surtout cette revendication.

Dans la deuxième association, elle s'est créée. C'est le collectif BACLOHELP. Elle a assez peu d'adhérents, mais elle a quand même 40 000 patients, aidants et soignants au travers d'une pétition qui était sur Change.org. Il y a beaucoup de témoignages relayés par une association appelée AUBES et une période d'analyse de traitement d'août 2017 à juin 2019. Une clé USB est fournie. Je passe pour aller vite. L'idée que le baclofène est efficace ne fait pas l'ombre d'un doute. L'ensemble de la contribution porte autour de la prise en charge avec la phase de titrisation, d'augmentation des doses suivie par l'attente d'une efficacité et la diminution des doses. C'est extrêmement décrit, très précisément. On a l'impression d'être en face d'une stratégie de prise en charge d'alcoolodépendance, si vous l'avez lu.

Cela se termine par un plaidoyer très direct pour respecter l'individualisation du dosage jusqu'à 300 mg/jour et que la HAS reconnaisse le besoin d'une recommandation de prise en charge à 100 %. Sur la population cible, les conséquences de l'alcoolodépendance, c'est très souvent une fragilisation psychologique, sociale et financière importante qui va augmenter l'absence de recours aux soins.

Je pense n'avoir rien oublié. Sinon pardon auprès des associations.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Je pense que tu as dit l'essentiel.

Je vous propose de poser les questions.

Nous aurons le débat ensemble après le déjeuner. Par contre, pour tirer le meilleur parti des experts de l'ANSM et du Docteur Trabut, posez les questions ciblées que vous souhaitez poser concernant la responsabilité et l'exposé de l'ANSM est ce qu'a pu dire le Docteur Trabut.

M. le P^r CLANET.- Merci de vos présentations. J'ai deux questions à poser à l'expert sur son expérience.

La première concerne ce qui a été dit par Ameisen. À un moment donné, à partir d'un certain seuil, il a considéré qu'il devenait indifférent à l'alcool. Cela a été repris ensuite. Est-ce que, dans votre expérience, cette impression pour certains patients d'avoir un seuil à partir duquel ils deviennent totalement indifférents à l'alcool existe ?

Deuxièmement, concernant votre expérience en tant qu'addictologue dans l'alcool, depuis que le baclofène est utilisé, est-ce que cela a changé quelque chose dans votre expérience et dans votre accompagnement des patients en situation de dépendance à l'alcool ?

M. le D^r TRABUT.- Sur la première question, l'effet d'indifférence, déjà, il faut dire quelque chose. Le Docteur Ameisen, c'était quelqu'un... Je vous invite à lire son livre. C'est un bon livre. Il a beaucoup de talent. Il a joué un rôle très important. Notamment, il a développé ce concept d'indifférence. Je dois dire que c'est décrit comme quelque chose de parfaitement nouveau. Très honnêtement, c'est quelque chose que l'on connaissait déjà avant, avant le baclofène, et que l'on connaît chez des patients qui ne prennent pas le baclofène. Je vous invite à venir voir mes observations cliniques, il y a souvent marqué « aucune envie, dans aucune circonstance » chez les patients qui ne prennent pas de baclofène.

Le génie d'Ameisen était d'appeler cela de l'indifférence et de montrer cela comme un effet nouveau qui, chez lui, a été induit par le baclofène.

À une époque... Moi, je n'ai jamais eu vraiment... Enfin, j'ai eu cet effet rapporté par certains patients. Le dernier, curieusement, qui m'a rapporté cela, avait lu le livre d'Ameisen et l'a ressenti dès 30 mg. Il m'a dit : « C'est formidable, j'ai découvert l'indifférence. » L'effet est variable en raison des doses. Je pourrais en parler longtemps, mais je vous ai dit la substance de ce que j'en pensais.

Deuxième point, la difficulté sur l'évolution dans la prise en charge des patients, c'est qu'il s'est passé plein d'autres choses en même temps que le baclofène, auxquelles le baclofène a contribué, notamment le fait qu'on accompagne les gens vers des réductions de

consommation. Pour moi, sans nier le fait que dans l'évolution de ma pratique clinique, que j'ai ressentie depuis 10 ou 15 ans et de façon très positive, c'est le fait de ne plus être, comme cela, crispé sur des objectifs d'abstinence, qui peuvent être très utiles chez certains patients, mais qui sont, des fois, contre-productifs. Le baclofène a contribué à cela, pas seulement. Il y avait aussi une réflexion. Si le baclofène est arrivé maintenant, c'est parce que la réflexion était en cours.

C'est difficile de répondre aussi à la deuxième question. Il est vrai que ma pratique a évolué. Le baclofène y contribue. Ce que j'identifie le plus, c'est le changement des objectifs de consommation.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pour compléter ce problème d'indifférence, j'étais frappée par la différence d'arrêt de traitement dans le groupe baclofène par rapport au groupe placebo dans l'étude avec la courbe. À votre avis, est-ce lié au fait que les patients savent qu'ils ont le baclofène parce qu'ils ressentent les effets secondaires ou à l'effet d'indifférence ou vous n'avez pas d'explication ?

M. le D^r TRABUT.- J'aimerais avoir la réponse à cette question fondamentale. Je ne l'ai pas. Puisque j'ai participé à la surveillance des effets secondaires dans l'étude BACLOVILLE, ce n'était pas mon rôle principal, mais on entendait beaucoup de patients disant qu'ils avaient arrêté le traitement parce qu'ils étaient persuadés être sous le placebo. La plupart du temps, ils avaient raison. Ce n'est pas du tout scientifique. Il faut prendre avec prudence ce que je dis là. L'effet placebo, le rôle des effets secondaires et la reconnaissance du traitement reçu ont certainement joué un rôle. Après, nous pouvons aussi penser que les patients ont arrêté le traitement parce qu'ils le jugeaient inefficace. Ils ont peut-être plus souvent trouvé cela dans le groupe placebo. C'est tout à fait possible. Je ne peux pas éliminer cela.

M. le P^r NIAUDET.- Je voulais vous poser la question sur le délai d'action. Par rapport au craving, quand on a une envie pressante, le fait de reprendre le médicament, quel est son délai d'action ?

M. le D^r TRABUT.- On dit une heure à peu près.

M. le P^r NIAUDET.- Dans votre expérience par rapport à l'efficacité versus la dose, sur le fait de limiter à 80 mg, comme le propose l'ANSM, est-ce que vous pensez que cela va diminuer de beaucoup le pourcentage de patients pour lesquels c'est efficace ?

M. le D^r TRABUT.- Là encore, j'aimerais pouvoir répondre... Je me pose beaucoup de questions là-dessus. Moi, il se trouve que quand cette restriction a été faite, j'avais beaucoup de patients sous baclofène et il y en avait pas mal à 90 mg. La plupart du temps, on a enlevé une des trois prises du matin, et voilà !

Dans ma pratique clinique, cela n'a pas joué un rôle fondamental. À une époque, quand les patients ne répondaient pas au baclofène, car cela arrive, j'essayais de faire ce qui est recommandé, c'est-à-dire d'augmenter les doses mêmes jusqu'à 300 mg. Il m'est arrivé comme d'autres cliniciens d'aller au-delà. Pour ces patients, cela n'a pas permis de régler le problème. Au temps où nous n'avions pas les données de la CNAM qui disaient de faire attention aux doses supérieures à 80 mg, je n'ai pas beaucoup d'expérience d'échecs résolus

en allant à des doses au-dessus des doses recommandées. Mais cela doit être pris avec beaucoup de prudence. C'est juste l'expérience d'un clinicien. En parlant avec des collègues, beaucoup ont des avis similaires.

Je n'ai pas eu beaucoup d'histoires ressemblant à celle d'Ameisen dans ma pratique ni dans celle des collègues. Ma suspicion, je pense que l'on peut tabler sur un effet placebo renforcé par les effets secondaires. Il joue un rôle, c'est certain. C'est ma conviction. Il n'est pas exclusif, mais il joue important. Je crois que l'augmentation des doses joue beaucoup chez les cliniciens qui croient aux fortes doses. Le patient sent quand le clinicien croit à la stratégie de la forte dose. Je crois qu'il y a des choses dans la relation thérapeutique. Les cliniciens qui croient aux fortes doses se voient confirmés, car ils constatent des choses, mais je pense qu'ils peuvent induire. Je parle avec beaucoup de prudence. Je suis un peu agnostique sur le sujet. Si le patient veut répondre à de faibles doses, j'y crois aussi. C'est pour cela que je n'ai pas tellement monté les doses. C'est une question qui n'est pas facile. Je donne mon expérience et mon sentiment.

M. le P^r NIAUDET.- Et la potentialisation des effets secondaires avec la prise d'alcool ?

M. le D^r TRABUT.- Là encore, je pense quand même que de forte attention aux fortes doses, c'est quand même une prudence. Au début du baclofène, j'ai vu des cas d'effets indésirables graves de patients hospitalisés pour des complications liées au baclofène, ce que l'on ne voit jamais avec les autres médicaments d'alcoolodépendance. On les voit beaucoup moins maintenant que nous savons peut-être mieux prescrire le baclofène et peut-être mieux le prescrire à forte dose. Mais, en tout cas, aux doses que j'utilise, cela ne pose pas un gros problème le fait que le patient continue à boire et la potentialisation.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pour rester sur ce problème des doses, comment expliquez-vous que les associations de patients dont on nous a relaté la demande disent toutes qu'il ne faut pas limiter à 80 ?

M. le D^r TRABUT.- Il y a un élément qui est ressorti et auquel je crois. C'est le fait que le patient est acteur de son traitement. Si on lui donne encore plus de marge de manœuvre, il se sentira encore plus acteur du traitement. Donc, je comprends cette demande dans ce cadre-là.

C'est intéressant de lire le livre d'Ameisen puisque les gens qui dirigent les associations ont lu le livre d'Ameisen, et, dans leur communication et leurs discours, il y a cette... Il s'est passé la même chose avec les alcooliques anonymes. Pour ceux qui connaissent l'histoire, au départ, il y a un cas qui l'a rapporté. Il avait aussi beaucoup de charisme, et il a fait de son histoire quelque chose qui a su aider les autres. Je pense qu'il s'est passé la même chose avec le Docteur Ameisen. Dans son histoire, il y a le fait qu'il s'est lancé dans des doses fortes, qu'il a vécu comme une aventure personnelle et je pense que cela y contribue, mais je suis très prudent. Nous avons besoin d'autres données pour connaître, du point de vue biologique, le rôle réel des doses.

M. le D^r VELLA pour l'ANSM.- J'aimerais compléter cette contribution sur deux points. La RTU, quand nous l'avons mise en place, nous l'avons autorisée avec des doses jusqu'à 300 mg. Nous sommes revenus à des doses à 80 mg suite aux résultats de l'étude de pharmaco-épidémiologie. Cette étude de pharmaco-épidémiologie non sûrement montrait des doses

élevées associées à des risques majorés de décès et d'hospitalisations, mais mettait aussi en évidence le fait qu'il y avait un petit nombre de patients, proportionnellement, qui étaient exposés à ces doses élevées. Un peu plus de 1400 patients auraient reçu les doses entre 180 et 300 mg et 935 des doses supérieures à 300 mg par jour. Je pense que c'est un élément qui peut permettre de répondre à votre question. C'était sur une cohorte de 52 000 patients en instauration de traitement annuellement. À notre sens, c'est un effectif de patients aux doses élevées modeste.

Autre point, par rapport à l'effet constaté chez les patients au travers des témoignages recueillis, dans le cadre de toutes ces auditions, il est clair pour nous qu'il y a des patients que l'on peut considérer comme répondeurs. Le sujet est d'identifier les patients répondeurs. Nous n'avons pas la réponse.

M. le D^r TRABUT.- Là-dessus, les plus gros buveurs sont peut-être ceux qui ont le besoin des plus grosses doses de baclofène.

M. LE PRÉSIDENT.- Je n'aurais pas dit le contraire.

M. le P^r CLANET.- Des études ont montré que, vraisemblablement, il y avait une sensibilisation des récepteurs GABA B chez les alcooliques un peu différente que chez les sujets normaux.

M. LE PRÉSIDENT.- Mais qui nécessitait d'augmenter les doses ?

M. le P^r CLANET.- Oui.

M^{me} le D^r DEGOS.- Avec un effet seuil ou dose dépendant ?

M. le P^r CLANET.- J'en parlerai dans la pharmacologie.

M. LE PRÉSIDENT.- Il serait intéressant de savoir si, compte tenu des nouvelles préconisations qui demandent de commencer à des doses faibles et d'augmenter progressivement, en augmentant les doses, il y a une efficacité plus importante. Y a-t-il une dose effet ou est-ce on/off à partir d'une dose seuil chez certains patients ? C'est compliqué, mais ce serait important. Maintenant, les doses sont beaucoup plus faibles et augmentées graduellement.

M. le P^r CLANET.- Je pense qu'il y a un deuxième sujet, qui est celui de la pharmacocinétique du baclofène. C'est un agoniste des récepteurs GABA B. Nous savons que les taux plasmatiques ne reflètent pas l'efficacité thérapeutique du médicament. Il y a peu d'études qui ont été faites. Je le regrette. Chez les sujets spastiques, quand on utilise des doses entre 30 et 80 ou 90 mg, si vous regardez ce qui se passe au niveau du liquide cébrospinal, que vous soyez à 30 au jusqu'à 120, vous avez toujours la même dose dans le liquide cébrospinal. Donc, il y a une variabilité effective de la concentration de baclofène dans le système nerveux qui n'est pas en relation avec ce qui se passe dans le plasma.

Le baclofène passe la barrière hématoencéphalique par un transporteur. Il y a un influx du GABA qui est, par le transporteur, modéré alors qu'il y a un efflux très important. Il y a donc vraisemblablement une grande variabilité dans la biodisponibilité au niveau cérébral du GABA suivant les personnes. Cela n'a pas été effectivement analysé. Il y a quelques études avec une vingtaine de patients.

M. Le P^r MERCIER.- Je voulais souligner le remarquable travail de la Commission et votre document, mais surtout par la méta-analyse que tu as donnée, François. Je reprends deux éléments importants. Le dossier ne contient que peu d'éléments en faveur du baclofène et beaucoup d'éléments en sa défaveur. D'autres essais comparatifs randomisés bien faits et puissants semblent indispensables pour ne pas exposer inutilement les patients, etc.

Quand nous voyons que les deux essais ont inclus 320 patients alors qu'il y avait 39 centres dans la première étude et 62 centres dans la deuxième, c'est dire que chaque centre en moyenne a inclus cinq patients. Dans l'essai qui a été sur le SELINCRO, il y avait 700 patients et 57 000 patients chaque année reçoivent du baclofène, il y a un vrai problème au niveau des essais thérapeutiques en France. Ce n'est pas possible d'arriver à cela. On est finalement sans conclusion parce que les essais thérapeutiques n'ont pas été faits de façon correcte. Nous avons même la question de savoir s'il y a un effet dose, ça veut dire que la phase II n'a pas été faite avant la phase III, ce qui pose vraiment problème.

D'où la question : est-ce que, Monsieur Trabut, vous pensez qu'un autre essai pourrait être fait dans de bonnes conditions ? Si la réponse est oui, il faut continuer. Si nous n'avons jamais la réponse, cela va conditionner un peu la position de la Commission.

M. le D^r TRABUT.- Je ne peux pas apporter la réponse. Il serait intéressant d'avoir le complément. Le baclofène n'intéresse pas que les Français. Il y a une recherche mondiale sur le baclofène et il y a encore des essais en cours. Il y a un essai américain fait récemment, comparant 30, 60 et 90, donc un design intéressant.

À un congrès récent, il y aurait un effet dose, mais il faut attendre la publication. Il y a une recherche. La recherche continue sur le baclofène, et heureusement, elle n'est pas que française. En France, le contexte est très compliqué. On n'est peut-être pas le pays le mieux placé. Heureusement, il y a une recherche dans d'autres pays.

Il y a quand même un essai que j'aimerais que l'on fasse : essayer de répliquer les résultats Addolorato. Du point de vue de la cirrhose, maladie fréquente et grave, ce serait intéressant de répliquer cet essai.

M^{me} le D^r DEGOS. La rigueur des hépatologues pourrait permettre cet essai.

M. Le P^r MERCIER.- Il y avait 84 patients, pas plus. C'est terrible. Il y a plus de 84 cirrhoses.

M. le D^r TRABUT.- C'était un essai préliminaire. Nous avons besoin d'une réplification.

M. le D^r KOUZAN.- En regardant les médianes ou les histogrammes, dans les résultats publiés, est-ce qu'il y a des sous-groupes de répondeur ?

M. le D^r TRABUT.- Dans une étude allemande, les gros consommateurs répondaient mieux.

M. le D^r KOUZAN.- Pour les deux études, on n'a pas les médianes ?

██████████, pour la HAS.- Vous parlez des sous-groupes identifiés dans les études ?

M. le D^r KOUZAN.- Nous avons la moyenne, mais si quelqu'un boit un camion-citerne, cela biaise la moyenne.

██████████, **pour la HAS.**- Nous avons mis tous les résultats dans le DP. Pour moi, c'était en termes de moyenne.

M. LE PRÉSIDENT.- Bernard, pose ta question. Et ██████████ répondra.

M. Le P^r GUILLOT.- Je suis interpellé par les études d'Addolorato. Ce sont des études mono- ou bicentrique, donc c'est un peu limité, mais cela fait partie des études qui sont positives et dans une situation particulière. Si j'ai compris les effets secondaires des autres médicaments, ils sont contre-indiqués en cas de cirrhose ou en tout cas d'utilisation limitée.

M. le D^r TRABUT.- On peut dire cela.

M. Le P^r GUILLOT.- Comment faire pour le patient avec une cirrhose ? Est-ce la seule intervention pharmacologique que vous avez à votre disposition ?

Sur l'organisation des soins, si nous retenons le produit, est-ce une prescription médecin généraliste, une prescription CSAPA, une prescription très encadrée, associée à d'autres prises en charge, etc. ? Ce sont des choses sur lesquelles il faudra aussi se déterminer.

M. le D^r TRABUT.- Sur la deuxième question, surtout, c'est un sujet très complexe. Il ne faut pas oublier le contexte, le rôle des associations dans le développement, le fait que, d'une certaine façon (cela a été présenté ou véhiculé par les associations et certains médecins prescripteurs notamment généralistes) cela s'est développé contre la communauté addictologique. La position de la communauté addictologique a souvent été présentée comme cela alors que nous n'étions pas particulièrement contre, en tout cas dans mon cas. C'est une histoire. Dans ce contexte, je pense qu'il faut associer les généralistes à cette prescription d'autant qu'il y a les enjeux dont nous avons parlé et d'autant plus si nous respectons les limites de dose. Mais les plus militants sont ceux qui veulent qu'on dépasse les limites de dose. En dessous de 80 mg, cela reste un médicament facile à prescrire, qui ne pose pas de gros problèmes. Il peut être prescrit par des médecins généralistes.

M. Le P^r THIÉRY.- Pour essayer de traiter la question, il faut revenir sur le « treatment gap » en France (mais ce n'est pas une limite que française). Si on limite, on sera dans une capacité à mobiliser une offre qui est largement suffisante. C'est vrai au niveau des CSAPA, des consultations de jeunes consommateurs. 5 % seulement des consommateurs problématiques chez les jeunes sont pris en charge dans les CJC. Si les médecins généralistes s'y mettent, il y a de très fortes réticences à prendre en compte les besoins et même à traiter le problème de alcool.

Replacé dans le contexte, c'est 10 % seulement des patients affectés par ce qui devrait être une maladie de longue durée et prise en charge comme telle, ce qui n'est pas le cas. Cela doit être gardé en ligne de compte.

Est-ce qu'on peut limiter la prescription jusqu'à 80 mg aux généralistes et ensuite dire que s'il y a besoin d'augmenter les doses, il faut aller voir des addictologues ou des hépatologues ?

M. Le P^r GUILLOT.- Que faites-vous hors AMM ?

M. le D^r TRABUT.- C'est important que je réponde. Il y a eu des recommandations de la SFA dans la maladie du foie liée à l'alcool avec Alexandre Louvet qui a coordonné cela. L'idée était de questionner ces contre-indications sur les autres médicaments de l'alcoolodépendance en cas de cirrhose. Probablement que l'AOTAL peut être utilisé sans problème majeur. La naltrexone et le nalméfène, il faut voir le rapport bénéfice/risque dans ce contexte-là. Ça pose certaines questions mêmes si on n'a pas eu de gros problèmes. Vu la particularité du disulfirame et de son effet assez unique, questionner la contre-indication de l'ESPERAL en cas de cirrhose. C'est remis en question. Il y a certains pays où c'est très utilisé en cas de cirrhose, car les enjeux sont vitaux. Dans ces situations, on fait de l'ESPERAL supervisé.

Il n'en reste pas moins que le baclofène reste le seul médicament pour lequel on a des données pour des cirrhoses. Même si cela reste un nombre limité de patients (c'est quelques dizaines de cirrhotiques Child C), nous n'avons pas cela avec d'autres médicaments avec aucun problème à dose relativement faible. C'est un apport pour ces situations mais dire que c'est la seule possibilité, je pense que ce n'est pas tout à fait le cas. Il faut faire le rapport bénéfice/risque pour chaque médicament.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour vos exposés et vos réponses précises. Nous arrêtons les débats avec les experts. Nous reviendrons à une discussion en interne après le déjeuner.

(La séance, suspendue à 13 heures 52, est reprise à 14 heures 30.)

M. LE PRÉSIDENT.- Pendant que le dossier est frais dans notre esprit, nous allons continuer à discuter du baclofène. On avait de beaux exposés. La qualité du travail du dossier du SEM a été soulignée.

C'est un dossier compliqué (cela a été dit plusieurs fois) au plan sociétal, sur les conséquences de l'alcoolisme, sur la fréquence de l'alcoolisme en France. On parle de « buveurs excessifs ». Nous avons un dossier avec une certaine fragilité. Nous allons être obligés d'évaluer les résultats que l'on nous a donnés, mais aussi de réfléchir plus généralement sur la prise en charge de ces patients, comme c'est souligné dans le texte de l'AMM et le RCP.

Je vous cède la parole.

M. le P^r CLANET.- Je voudrais ajouter un mot sur la pharmacologie du baclofène. Je pense que le fait d'utiliser le baclofène pour traiter les addictions, cela ne vient pas du livre d'Ameisen, même si cela a certainement eu un impact. Nous savons depuis de nombreuses années. Il y a des études sur le plan scientifique chez l'animal qui montrent que le baclofène est un agoniste total des récepteurs GABA B au niveau du système nerveux central, notamment dans le système de récompense qui est dopaminergique. Les premières études faites avec le baclofène ont été faites non pas dans l'alcoolisme, mais chez des animaux dépendants à la cocaïne. Il y a eu beaucoup d'études faites dans le cadre d'addiction et de l'utilisation de ce type d'agoniste, sans savoir le mécanisme. Est-ce un mécanisme de substitution ou de modulation du système dopaminergique de la récompense ? Il est clair qu'il y a des preuves scientifiques que le baclofène en tant que tel a un effet pharmacologique sur la prévention de l'addiction.

Il est vraisemblable que nous aurons, dans les années qui viennent, à évaluer dans ce contexte des agonistes partiels qui ont une efficacité sur le plan de la prévention de l'addiction (en tout cas, qui laisse suspecter que) et qui, par ailleurs, ont moins d'effets indésirables. Les effets indésirables du baclofène sont connus depuis longtemps, notamment la sédation et le fait que cela induit assez longtemps une tolérance au sens pharmacologique du terme. À mon avis, il y a un élément pharmacologie sous-jacent.

Deuxièmement, il y a le problème pharmacocinétique du baclofène qui est vraisemblablement d'une grande variabilité d'un individu à un autre. J'ai dit pourquoi. En particulier, on ne peut pas se fier à faire des relations entre l'effet thérapeutique et un dosage plasmatique, car ce qui compte, c'est la disponibilité du produit au niveau cérébral et ce n'est pas évident, avec en particulier, des transporteurs à la fois dans l'influx ou dans l'efflux.

Il me semble que là aussi, les études qui ont été faites pèchent beaucoup sur les sujets. Nous aurions pu avoir des études beaucoup plus sérieuses si, effectivement, nous avions pu aussi approcher ce type de problème, ce qui peut expliquer la variabilité.

Enfin, dernier point, il semble qu'il y a une sensibilisation des récepteurs différente chez les sujets qui ont une dépendance à l'alcool considérable, avec des études qui ont été faites. Il y a même des études d'imagerie, analysant ce type de sujets, montrant qu'il est possible que les personnes dépendantes de l'alcool n'aient pas la même sensibilité à l'utilisation du baclofène et plus globalement des agonistes GABA B.

M. LE PRÉSIDENT. - Pour les doses, ce qui est dommage et que les essais ont été faits à des doses qui ne sont pas celles correspondant à l'AMM, qu'il n'y ait pas eu de relation dose/effet précise. Comme il n'y a pas de facteur prédictif de l'efficacité, je ne suis pas sûr que cela aurait rapporté grand-chose. Nous aboutissons au fait que les doses préconisées étant plus faibles, les doses effectivement prescrites actuellement sont plus faibles. Nous ne sommes plus à 180, 300 mg. Même si les médecins sont tentés d'augmenter, la moyenne est autour de 50 mg. Nous progressons. Cela n'ajoute rien au niveau de preuve ni rapport bénéfice/risque qui est très difficile à évaluer. Là, nous avons un progrès. Certaines doses plus faibles que celles utilisées sont probablement efficaces chez certains patients. En termes de toxicité, il est important de commencer à des faibles doses et d'augmenter progressivement.

M. le D^r KOUZAM. - Je regrette que dans un dossier où on recherche des sous-groupes où cela marche, car ce n'est manifestement pas un traitement d'efficacité universelle, il n'y ait que des présentations de moyennes, sans histogramme ni médiane qui auraient permis de voir s'il n'y a pas des sous-groupes chez qui cela marche de manière plus importante.

Deuxièmement, j'aimerais savoir comment la barre de 80 mg a été déterminée à l'ANSM. Est-ce vraiment un saut quantique au-dessus de 80 ? Quel est le rapport dose/effet concernant la iatrogénie ?

M. le P^r CLANET. - Je peux te répondre. On utilise le médicament dans le traitement de la spasticité. On est limité à 80 ou 90 mg depuis longtemps. Je pense que c'est par analogie avec ce que nous connaissons. C'est parce que nous avons une pharmacovigilance sur l'utilisation du baclofène chez les patients spastiques que l'ANSM a pris le seuil.

M. LE PRÉSIDENT.- Même s'il n'y a pas de relation dose/effet, il est prouvé, notamment dans l'étude CNAM, que la toxicité est proportionnelle à la dose. Les effets secondaires graves sont liés à la dose, au-delà de cette dose. La limite n'est pas nette. Il n'y a pas au-dessus/en dessous. Ils ont fixé cette barre grâce aux études de tolérance.

M. le P^r NIAUDET.- Dans les deux essais qui ont été détaillés, j'ai quand même été frappé par l'efficacité dans les deux groupes, en termes de réduction de consommation. Il y a à la fois la prise en charge psychosociale, la prise en charge médicale et probablement un effet placebo.

Je me demande comment on va remplacer le placebo, si nous n'acceptons pas d'une certaine façon de leur donner le traitement. Si nous leur disons que nous donnons du placebo, cela a peu de chance de marcher. S'ils ont l'impression d'avoir un traitement efficace, il y aura l'effet placebo et une certaine efficacité potentielle et la prise en charge du traitement.

C'est peut-être un peu en faveur de leur donner la possibilité de traitement pour un problème de santé publique qui intéresse un nombre impressionnant de patients dans une pathologie excessivement grave. Je pense que nous ne sommes pas du tout dans la même situation que pour l'homéopathie.

M. LE PRÉSIDENT.- Tout à fait vrai. Pour répondre à ta question précise, il est clair que les patients dans le cadre de l'essai avaient une accroche vis-à-vis du médecin. On retrouve cet effet placebo dans d'autres pathologies. C'est évident. Tout le monde en est conscient. Il est indiqué dans le RCP qu'il fallait un suivi régulier, que des facteurs psychosociaux jouent, qu'il fallait suivre les patients de très près. Dès l'année prochaine, il y a un plan qui concerne les alcooliques et la prise en charge des alcooliques qui est prévue et qui a été demandée par le ministère. Cela ne répondra pas à toutes les questions. Il n'y aura pas le même suivi que dans un essai clinique avec une telle diminution, mais la prise en charge des patients sera meilleure. Il y a une vraie prise en considération de ce point par le Ministère.

M^{me} le D^r DEGOS.- Le problème de l'alcool, tout le monde le connaît. C'est un problème majeur en France avec toutes les implications que cela a, à la fois psychosociales, médicales, et à tous les plans de la vie des gens.

Sur le baclofène, je pense que vous avez lu l'article du *Lancet psychiatric* que Michel a fait passer qui montre que bien qu'il y ait des expérimentations à l'étranger, cela reste une spécificité franco-française, probablement induite par Ameisen. Les résultats des études montrent peut-être un effet que l'on n'arrive pas à identifier correctement. On ne connaît pas la dose. On ne sait pas chez quel patient cela marche. Il y a probablement quelque chose chez les schizophréniques alcooliques, mais sur un petit nombre de patients, et cela mérite d'être étudié de façon plus attentive. Nous n'avons aucune démonstration réelle de l'efficacité.

La qualité des études a été bien expliquée par François qui a montré qu'elles étaient tout à fait discutables. En revanche, les études de pharmaco-épidémiologie ont bien montré que la toxicité survenait au-delà de 80. Les associations de patients ont montré aussi qu'elles souhaitaient aller au-delà de 80.

Si nous jugeons scientifiquement du dossier, puisque la HAS est une autorité scientifique, ce n'est pas une autorité psychosociale, je pense que le dossier ne mérite pas d'avoir un SMR.

M. LE PRÉSIDENT.- Michel, nous avons vu une diapositive avec des couleurs, bleue, rouge, concernant les méta-analyses et de temps en temps, il y avait du vert. Qu'est-ce que cela veut dire ?

M. le D^r ROSENHEIM.- J'ai regardé trois méta-analyses. Je voulais intervenir sur cela. J'ai essayé d'en ressortir des éléments positifs. La première analyse compare avec les autres produits du traitement de l'abus d'alcool dans lesquels j'ai retenu le baclofène avec quatre études. Dans cette étude, on met une évidence de la diminution de la consommation totale d'alcool par rapport au placebo avec une diminution du nombre de boissons alcoolisées qui est certes minime, mais est significative. C'est moins une boisson alcoolisée par jour. Je vous accorde que ce n'est pas grand-chose.

Il y a une deuxième méta-analyse avec plus d'études et donc plus de patients. Elle comporte 11 études avec un certain nombre de critères de jugement, jours d'abstinence cumulés, jours de forte consommation d'alcool, désir d'alcool, dépression, anxiété. Dans six études, le taux d'abstinence en fin de traitement sort de façon significative avec un odds ratio à 2,7 et un intervalle de confiance qui va de 1,03 à 6,9.

Comme préliminaire, je voudrais dire ce que nous avons beaucoup dit. On a l'impression que tous ceux qui ont utilisé le baclofène se sont mis dans une situation où il ne pourrait pas démontrer son efficacité. C'est curieux. Aucun critère de jugement n'est le même en fonction des études. Les doses, les patients, la durée de suivi, ne sont pas les mêmes. On a beaucoup de mal à s'y retrouver.

Toujours est-il qu'il y a une méta-analyse qui comporte 1522 patients répartis entre baclofène et placebo. Comme les critères de jugement sont très différents, ils ont standardisé non pas en faisant un critère de jugement comme l'a dit l'expert, mais en faisant une différence standardisée des moyennes, c'est-à-dire quelque chose qui permet de comparer des critères de jugement différents grâce à cet indicateur. Cela permet de comparer les carottes et les poireaux. On considère qu'à partir de 0,2, il y a un effet qui est faible. Quand c'est inférieur à 0, on considère que c'est un effet négatif. Plus on est proche de 1, plus nous considérons que c'est important.

Rien ne sort, quelles que soient les populations étudiées. Il y avait quatre études à faible risque de biais où il n'y avait pas de différence statistique et quatre études qui comportaient des doses de baclofène supérieures à 80 mg par jour. Là encore, il n'y avait pas de différence statistique. Quand je deviens non pas méthodologiste pour les essais thérapeutiques où on a besoin de réponse tranchée oui/non, mais plus épidémiologiste, où on regarde les chiffres, et on s'intéresse plus aux variables, aux valeurs quantitatives, pour pratiquement tous les critères pris, on a cette différence standardisée des moyennes autour de 0,2, ce qui est en faveur d'un effet faible même si cela ne sort pas de façon statistiquement significative.

C'est la même chose pour l'odds ratio, qui certes n'est pas significatif, mais il est égal à 1,6 et la limite inférieure de l'intervalle de confiance est à 0,90. Nous avons l'impression que si les études avaient été de meilleure qualité, nous aurions peut-être sorti quelque chose.

Je parle en tant que médecin de santé publique. Nous avons beaucoup parlé des conséquences de l'alcool pour l'individu, mais on a oublié de parler des conséquences de

l'alcool pour la société, les accidents pour la sécurité routière, les hommes qui tuent leur épouse... C'est très souvent sous l'effet de l'alcool. C'est un sujet d'actualité. Nous arrivons facilement aux 100 milliards d'euros qui ont été montrés.

Au bénéfice du doute, pour le produit je voterai un SMR faible, à condition que ce soit dans les indications de l'AMM, aux posologies de l'AMM, et obligatoirement accompagné d'une prise en charge psychosociale avec une clause pour revoir le produit assez rapidement, dans les deux ans, avec de nouvelles données – espérons-le – de meilleure qualité.

M. le D^r BLONDON.- Pour rebondir sur la question de Patrick sur le graphique de l'étude qui montre une diminution drastique de la consommation dans les deux bras après la prise en charge, cela souligne une chose importante en alcoologie : que la prise en charge médico-psychosociale des patients est l'élément déterminant à ce jour de la prise en charge. Les interventions pharmacologiques sont également un élément adjonctif mineur à la prise en charge globale.

M. le P^r GUEYFFIER.- Un point de détail méthodologique par rapport à l'idée du placebo que tu as remis sur la table, Hugues, nous pouvons faire des études démontrant qu'un placebo, non pas en insu, mais en ouvert, c'est-à-dire le patient sachant qu'il prend un placebo, le placebo a une efficacité. C'est un moyen. Même si le patient a compris qu'il était dépourvu d'action pharmacologique, cela marche. Il y a eu des études sur les pathologies inflammatoires digestives symptomatiques et cela marche.

Par ailleurs, il y a eu une exploration d'hétérogénéité dans les méta-analyses. C'est limité. Ce n'était pas sur données individuelles. C'était inter-études. Globalement, les résultats sont décevants. Il n'y a pas de facteur d'explication des variations d'intensité d'effet entre les études. L'importance de la consommation n'a pas été démontrée comme un facteur. C'est suggéré par la pratique clinique, mais ce n'est pas démontré de façon claire d'après les analyses en sous-groupe en méta-analyse.

M. le D^r BIRGE.- Je voudrais donner mon point de vue sur le produit. Je crois que je suis le seul autour de la table à en prescrire. Cela a des avantages et des inconvénients.

Je voudrais insister sur le changement de paradigme qu'a représenté l'éruption du baclofène, un peu comme le nalméfène, mais le nalméfène est passé un peu inaperçu dans la communauté des généralistes.

Ce changement de paradigme, c'est qu'on est passé de l'abstinence, c'est-à-dire de : « Je ne peux rien faire pour vous tant que vous ne serez pas sobres. » Cela ne marche pas. L'écrasante majorité des alcoolodépendants ne veulent pas être sobres, donc ils ne consultent pas. Le changement de paradigme, c'est leur proposer une stratégie qui va les amener à contrôler leur consommation. C'est un saut fantastique dans l'approche des dépendances.

L'irruption du baclofène dans la panoplie thérapeutique me rappelle – toute chose relative par ailleurs – l'irruption du SUBUTEX. Tout d'un coup, des patients que l'on abandonnait, parce qu'on ne pouvait rien faire pour eux, se sont dit : « Les docteurs peuvent quelque chose pour moi. »

Dans ma pratique, un certain nombre de patients soit dont j'étais médecin traitant et dont je connaissais la problématique de l'alcoolodépendance, soit que je ne connaissais pas, mais qui savait que je prescrivais le baclofène, sont venus vers moi avec des succès étonnants. Je ne nie pas l'effet placebo, l'effet médiatique. Tout cela joue. Mais c'est quand même tout à fait impressionnant.

Je reviens sur les études. Il y a à boire et à manger ! C'est un mauvais jeu de mots... Il n'y a pas grand-chose. Il y a quelques éléments suggérant une efficacité. Il y a le consensus que nous a fourni l'autre Michel, qui est australien. Il abonde dans ce sens.

Puis il y a également, mais c'est frais (d'avant-hier), la revue *Prescrire* qui a publié une synthèse et qui dit que c'est un médicament éventuellement utile, ce qui équivaut à un SMR faible ou modéré.

Je voudrais pointer quelque chose de tout à fait frappant dans ce dossier, c'est la discordance entre les études de mauvaise qualité qui ne disent pas grand-chose et l'impression clinique générale de toutes les sociétés savantes, les alcoologues, les addictologues, les généralistes, les hépatologues. Tous ont un discours cohérent en disant : « Ne nous privez pas de ce médicament. Nous n'avons pas de véritable alternative et c'est un réel progrès dans la prise en charge des patients alcoolodépendants. »

M^{me} le D^r DEGOS.- Tu as oublié la pharmacologie !

M. le D^r BIRGE.- Non, j'ai parlé des cliniciens. J'ai parlé des sociétés savantes de cliniciens. Si j'ai oublié de le dire, c'est un lapsus de ma part. La société de pharmacologie a fait la même chose que Michel et François. Elle analysait les essais et a conclu que ce n'était pas terrible. Les cliniciens...

M. le P^r GUEYFFIER.- Dans les cosignataires de la position, il y a aussi l'investigatrice principale de l'étude BACLOVILLE.

M. le D^r BIRGE.- C'est possible !

Il y a aussi les enseignants universitaires d'alcoologie qui ont fait des contributions très en faveur du produit.

Je termine en disant que si la Commission votait un SMR insuffisant, ce qui n'est pas exclu, je considère mais que c'est dramatique pour les 58 000 patients actuellement sous baclofène, pour les 5000 patients qui sont, tous les mois, de nouveaux patients traités. Il y a des limites et des échecs, mais nous n'avons pas grand-chose à nous mettre sous la dent en termes de prise en charge de l'alcoolodépendance, contrairement à la prise en charge la dépendance à l'héroïne.

Nous avons un progrès, certes peu étayé (je ne dis pas « pas étayé ») par les études cliniques, mais quand même avec une impression clinique largement répandue en faveur du produit.

M. le P^r MERCIER.- Je reviens sur ce que j'avais dit à la fin de la matinée. Il est incroyable de penser que le deuxième essai dont le promoteur institutionnel PHRC AP/HP aboutit à

l'absence de publication. Il a peu de patients, une méthodologie pas bonne et pas de publication.

Nous sommes tous confrontés à ce contraste avec des impressions de, avec un médicament qui n'a pas été correctement évalué. Quelque part si on revoyait ce médicament, il faudrait une incitation forte. C'est plus des « prière de », mais quand même il faudrait que le ministère entende qu'à force de mal financer la recherche ou en tout cas de complexifier la recherche clinique à souhait, on aboutit à ce paradoxe scandaleux à savoir qu'une recherche ne soit pas publiée et pas utile. C'est très frappant dans ce dossier.

M. le P^r DUFOUR.- Pour revenir à ce qui a été dit, ce sont des études en double aveugle – ce n'est pas rien – avec des effectifs non négligeables. Nous nous en serions contentés dans d'autres pathologies. Elles sont quand même négatives. Nous avons beau retourner comme on veut, elles sont négatives. Un élément important, c'est l'environnement et l'ancrage sur un système de prise en charge un peu plus globale.

Le problème est de savoir si on accorde un SMR suffisant, mais si n'y aura plus d'essai thérapeutique. Mais en dehors d'essai thérapeutique, comment va-t-on pouvoir s'assurer que cette prise en charge existe ?

M. LE PRÉSIDENT.- C'est une très bonne question.

M. Le P^r THIERRY.- Le problème est que le taux de prise en charge dans la pathologie étant excessivement faible, il y a quelque part une présomption d'un effet au niveau du craving. C'est ce qui est perçu comme une révolution pour les patients, puisque l'abstinence est ce qui était proposé depuis qu'il y a les alcooliques anonymes, donc depuis 30 ans ou plus. Tout cela s'est traduit par un afflux augmenté avec une démarche de prise en charge dans les soins. On ne peut pas faire abstraction de cela. Il y a d'autres domaines à la HAS où nous sommes aussi dans un régime d'incertitude, mais il y a assez peu de pathologies aussi mal prises en charge que celle-là.

M. le P^r CLANET.- Sur le sujet du SMR ou pas de SMR, il me semble qu'à partir du moment où il n'y a pas de SMR, le médicament va continuer d'être utilisé. Il le sera toujours avec le problème du remboursement.

S'il y a un SMR, nous pouvons, à partir par exemple du consensus que j'ai envoyé hier, encadrer correctement la prescription de ce produit, donc, pouvoir manifester le fait qu'il y a quand même quelque chose dans la prise en charge de ces patients.

Moi, je verrai assez mal que l'on donne un ISP, par exemple, parce qu'on se rend compte qu'en santé publique, cela fait quelque chose, alors qu'on donne un SMR insuffisant. Ce serait illogique. Je suis pour un SMR faible avec un encadrement tel que montré dans le consensus.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'expérience prouve que quand on n'arrive pas à faire une étude contrôlée dans le cadre d'un PHRC et de quelque chose de bien bâti, l'encadrement post-AMM pose encore plus de problèmes. Je n'accepte pas à cet argument.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y aurait des choses à dire sur les PHRC.

M^{me} le D^r DEGOS.- Entre ceux qui ne sont pas publiés ceux qui n'ont pas eu lieu, il y a encore un gap. Celui-là a eu lieu et les résultats font qu'il n'arrive pas être publié. Ce n'est pas pareil.

M. le P^r CLANET.- Ils ont vendu les résultats !

M^{me} le D^r DEGOS.- S'ils avaient réussi à publier les résultats, ils ne l'auraient pas fait.

M. le P^r GUILLOT.- Quand un dossier est mal parti, il est difficile de retomber sur ces quatre roues. Comme c'est un produit arrivé par voie médiatique plus que par voie scientifique, nous nous retrouvons avec des études qui font l'impasse sur tout ce qui est la construction d'une phase I, puis d'une phase II, puis d'une phase III. Nous avons d'emblée des phases III extrêmement hétérogènes, dont on a souligné la pauvreté méthodologique.

Après, j'ai devant les yeux le tableau que les services ont fait avec les résultats des principales études et qui est une aide importante à l'analyse du dossier. Si je vois BACLOVILE sur le critère de jugement principal, on sort en vert sur la proportion de patients avec une consommation d'alcool de faible niveau de risque ou nulle à 12 mois. Nous sommes à 36 sur baclofène et 35 sur le placebo avec un risque relatif de 1,59, significatif.

Dans les méta-analyses, nous nous apercevons qu'il y a un tout petit peu de rouge, un peu de vert et beaucoup d'incertitudes.

Chez les patients qui ont une insuffisance hépatique, ce sont des études italiennes, mono- ou bicentrique, mais il se passe clairement quelque chose chez les patients pour lesquels on est un peu démunis. C'est une indication en deuxième ligne et non pas de première ligne. C'est l'indication chez des patients chez lesquels nous n'avons plus de capacité d'intervention pharmacologique. Compte tenu de l'ampleur du problème sociétal qu'est le trouble de l'usage de l'alcool, ce serait dommage de ne pas faire bénéficier au patient de cette possibilité d'entrer dans un cycle de soins.

Je termine par une boutade. Quand un verre est à moitié vide ou à moitié plein, une boutade dit : « Transfère-le dans un verre plus petit ! »

(Applaudissements)

M. le P^r DAUBERT.- Je suis (et je pense que nous sommes tous autour de cette table) très embarrassé pour prendre une décision sur ce dossier avec, d'un côté, des preuves cliniques qui sont (on l'admet tous) très faibles, voire inexistantes, et d'un autre côté, une expérience clinique au travers d'un avis assez homogène des sociétés savantes, au moins celles qui utilisent ce produit, qui est un avis favorable pour l'accompagnement au sevrage alcoolique, pas le sevrage alcoolique lui-même, mais c'est plutôt d'accompagnement au sevrage alcoolique dont on a parlé aujourd'hui.

En tournant le problème dans tous les sens, personnellement, je serais favorable à un SMR faible, bordé, comme l'a dit Michel tout à l'heure, avec des limitations extrêmement précises, mais je pense qu'il est très difficile (je sors du domaine purement scientifique, j'envisage le problème de l'alcoolisme avec tous ses aspects dans notre pays) de priver les patients français de l'accès à ce produit.

M^{me} le D^r GARNIER.- Une petite remarque pour ne pas prolonger beaucoup plus.

Ce qui me gêne beaucoup, c'est qu'il n'y ait pas une dose établie de manière certaine qui puisse nous faire penser que cette dose-là, qui relève de l'AMM, donc que l'on ne peut pas dépasser en prescription ou en délivrance, c'est une dose dont nous ne sommes pas sûrs, puisque nous nous sommes calés sur ce que l'on connaissait déjà d'une molécule utilisée dans d'autres circonstances. On a mis un parapluie. Donc, on va se retrouver, selon ce qui est voté, dans une situation avec des prescriptions qui vont certainement avoir tendance, non pas au niveau des prescriptions, mais de l'utilisation elle-même, à aller vers un mésusage. Le fait que la posologie ne soit pas prédéfinie par une phase I par laquelle elle aurait dû passer risque de mettre les soignants et les patients dans l'embarras de cette utilisation qui risque de conduire à des mésusages en vie réelle.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu as raison. Cela souligne la nécessité de faire des études complémentaires, quoi qu'il en soit, quel que soit notre vote.

Nous pouvons penser que quand on laisse un produit à disposition, c'est encore plus difficile de faire une étude de suivi. De toute façon, il faudra la demander, que ce soit un SMR suffisant ou insuffisant. C'est très frustrant, quelle que soit la décision.

Quant aux doses qui vont être prescrites, il y aura probablement des glissements de doses. Là, le fait de limiter à 80 mg, réellement, a fait en sorte que les doses prescrites (les chiffres le montrent) sont plus faibles avec une préconisation d'augmenter progressivement les doses en partant de 15 à 20 mg. Nous pouvons penser que les prescripteurs prendront en compte cette recommandation et qu'il n'y aura pas trop de dérapage. Mais sur l'efficacité de ce dosage, effectivement, nous n'avons pas de preuve objective, incontournable et irréfutable.

Au terme de la discussion, il y a trois possibilités. Vous en verrez peut-être une quatrième, mais il faudra le dire avant de voter.

La première, compte tenu de ce qui a été dit, du fardeau pour la société, la famille, les proches, du fait que ce médicament est un médicament de recours utilisé en principe après échec des autres, et à condition d'avoir un suivi correct, la première solution est de donner un SMR suffisant conditionné par l'obtention de données complémentaires avec à trois ans une date butoir qui fait que l'on réévalue le produit comme c'est demandé par l'ANSM.

Le deuxième cas de figure, c'est SMRi. Nous estimons que le SMR est insuffisant compte tenu des données. À ce moment, de toute façon, il faudra expliquer pourquoi nous donnons un SMRi et pourquoi nous attendons de nouvelles données. Nous ne sommes pas insensibles au bénéfice potentiel de ce médicament, mais nous attendons d'autres données. Il faut qu'il y ait d'autres études. Il y a d'autres études en cours en France et à l'étranger. Ce n'est pas une fin de non-recevoir, et nous ne pouvons pas, comme avec un autre médicament, dire : « SMRi » et c'est tout.

La troisième voie, c'est plus délicat. Je ne sais pas si nous l'avons déjà fait. C'est : pas de SMR, mais intérêt de santé publique. Nous en avons les moyens légaux. Les moyens nous sont donnés par la doctrine compte tenu du fait que ce sont de grands effectifs de patients, que c'est une maladie grave et qu'il y a modification de la prise en charge des patients et des

parcours de soin. C'est une possibilité. Ce n'est pas classique. Cela peut être choquant. Nous ne l'avons jamais fait. Si c'est ISP avec SMRi, cela donnera peut-être une porte de sortie à nos dirigeants pour voir au vu de tout ce qu'on a dit, de toute notre évaluation, si oui ou non, ils décident de prendre en charge ce médicament. Nous avons un rôle consultatif, mais pas décisionnel.

Je vois ces trois possibilités, mais dans un premier temps, il faut voter pour SMR ou SMRi.

Voyez-vous d'autres possibilités ?

M. le P^r NIAUDET.- Donner un SMR insuffisant et dire que cela a un Intérêt de la Santé Publique, je trouve cela totalement contradictoire.

M^{me} le D^r DEGOS.- La prise en charge de l'alcool comporte un Intérêt de la Santé Publique.

M. le P^r NIAUDET.- On parle d'un médicament qui a un intérêt. Si on dit SMR insuffisant, c'est que l'on juge qu'il n'est pas prouvé qu'il ait un intérêt.

M. LE PRÉSIDENT.- Sur l'ISP, c'est toujours le cas, le médicament a une efficacité. C'est contradictoire. Je suis d'accord.

M^{me} le D^r DEGOS.- On peut dire que l'étude a montré qu'elle amenait les malades dans le système de soin, mais on n'est pas capable d'apprécier si c'est le baclofène ou le placebo qui ont un intérêt de santé publique.

M. le D^r ROSENHEIM.- Ce n'est pas possible de voter cela. On va se couvrir de ridicule. Voter un SMR insuffisant et un Intérêt de la Santé Publique, cela ne ressemble à rien.

M. le P^r DUFOUR.- Peut-on préciser le cadre, l'encadrement de la prescription, s'il y avait SMR insuffisant.

M. le P^r CLANET.- Dans le document que j'ai envoyé hier, ils arrivent à une conclusion comme la nôtre. Les études sont insuffisantes. Par conséquent, ils ont un consensus d'utilisation qui est l'utilisation du produit en pratique quotidienne, si les gens vont l'utiliser. Ce sont des recommandations pour entourer la prescription du médicament ou aider les gens qui vont l'utiliser. Nous pouvons nous en inspirer.

M. le P^r DUFOUR.- Il n'y a pas de cadre réglementaire ?

M. le P^r CLANET.- Non. C'est une proposition faite à partir d'un groupe d'experts qui s'est réuni et qui a fait un consensus sur le sujet.

M. le D^r ROSENHEIM.- Une conférence de consensus, c'est plus qu'un groupe d'experts qui se réunissent sur un coin de table pour boire un coup ! C'est une conférence de consensus.

M^{me} le D^r DEGOS.- Non, un consensus d'expert.

M. le D^r ROSENHEIM.- Non, une conférence de consensus selon la méthode Delphi. C'est une conférence de consensus protocolisée. Ce n'est pas simplement une discussion à bâtons rompus.

M. le P^r CLANET.- C'est la raison pour laquelle elle est publiée dans le *Lancet*. Tout le monde (l'AMM, les conférences de consensus ou nous), on est confronté au même type de problème et nous avons la même analyse. Après, la façon d'aborder les conséquences de l'analyse est différente.

M. LE PRÉSIDENT.- Notre responsabilité, c'est d'évaluer ce dossier inhabituel, sur une maladie inhabituelle, sur des critères inhabituels au plan médico-scientifique. Tout a été dit au cours de nos questions et réflexions. Nous passons au vote.

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 0 voix

SMR modéré : 1 voix

SMR faible : 11 voix

SMR insuffisant : 6 voix

ASMR V : 15 voix

Abstention : 3

La deuxième étape n'est pas la plus simple. Il faut encadrer ce SMR de façon extrêmement rigoureuse. Il va être mis à disposition dans cette indication. Il faut « coller » à l'AMM, au RCP qui est très précis. C'est un traitement qui ne doit pas être donné en première intention. Il doit être arrêté s'il n'est pas jugé efficace au bout de trois mois. Cela me paraît très très important pour réduire la toxicité d'un produit. Il doit être utilisé à des doses inférieures à 80 mg. Et c'est un médicament pour lequel on demande une étude. Je pense que l'ANSM l'a prévu, mais cela vaut la peine de préciser que nous souhaitons une étude de suivi du médicament (même si cela ne vaut pas un essai clinique, mais de suivi du médicament). Nous verrons combien il y a de patients qui prennent ce médicament, combien il y a de patients qui arrêtent leur traitement. Quelle est la tolérance du traitement. C'est très très important.

Il faut une clause disant que l'on revoit le produit dans trois ans et que dans trois ans, ce sera vraiment une date couperet. Si vraiment on n'a pas de preuve plus importante, c'est un peu « au bénéfice du doute » ou « de la bonne intention », concernant ce médicament, qu'on l'accepte vraiment avec beaucoup de précautions, mais au bout de trois ans, il faut que le couperet tombe s'il n'y a pas de données objectives d'efficacité.

M^{me} le D^r GARNIER.- Peut-on demander au laboratoire d'accompagner avec la délivrance d'un matériel pédagogique pour les professionnels de santé comme cela avait été fait pour SELINCRO ?

M. LE PRÉSIDENT.- Et j'ai oublié le suivi psychosocial, ô combien important ! Nous l'avons vu. C'est cela qui marche pour l'essentiel.

M. le P^r NIAUDET.- Est-ce qu'on peut demander une durée maximum de prescription avant un renouvellement ? Peut-on dire qu'au bout d'un mois, il faut que l'ordonnance soit

renouvelée ? Tu as dit « trois mois, arrêt si ce n'est pas efficace ». Est-ce qu'on peut faire une prescription de trois mois ou comme pour les somnifères, il faut que ce soit renouvelé ?

M. LE PRÉSIDENT.- Qu'ils soient revus tous les mois ?

M. le D^r BIRGE.- Dans les RTU, c'était comme cela.

M. le P^r NIAUDET.- Si nous pensons que la prise en charge est très importante, donner pendant trois mois et dire si cela marche...

M. LE PRÉSIDENT.- C'est intéressant. Je suis d'accord pour le faire figurer, mais qu'on réfléchisse ensuite si c'est raisonnable et faisable.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans l'étude, les points sont faits tous les mois. Ce qui est bien démontré, c'est qu'un alcoolique suivi par un médecin traitant s'arrête plus qu'un alcoolique qui ne voit personne.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela coïncide avec ce que l'on dit. On veut le revoir tous les mois. Nous l'écrivons. Nous le revoyons tous les mois, mais « suivi psychologique et psychosocial », c'est autre chose que de voir le médecin pour un renouvellement d'ordonnance. Il faut une prise en charge psychologique.

M. MARTIN, pour l'ANSM.- Pour préciser, c'est une étude pharmaco-épidémiologique. C'est trois ans à partir de la commercialisation. Puis, il y a les docs patients et professionnels. Il y a des documents dans le plan de gestion de risque dont a parlé Philippe Vella. Il y a des documents d'accompagnement pour les patients et les professionnels de santé.

M. le D^r ROSENHEIM.- Nous ne sommes plus à l'époque de *l'Assommoir*, mais je pense que les catégories sociales les plus défavorisées qui sont les plus à risque d'alcoolisme chronique. Un SMR faible signifie un remboursement à 15 %. Je me tourne vers l'assurance maladie qui pourrait économiser beaucoup d'argent si la consommation d'alcool baissait et s'il y a des mécanismes qui permettraient de prendre en charge ce produit pour les gens qui n'ont pas la possibilité. Dans les ALD 30, il n'y a que deux cadres qui pourraient correspondre : les hépatites chroniques et les psychoses. Pour ceux qui n'ont pas encore d'atteinte hépatique et qui ne sont pas encore psychotiques, cela pose un problème.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- L'ALD sur les troubles psychotiques, ce n'est pas exactement le terme. C'est « trouble grave de la personnalité ». J'ai donné régulièrement des ALD sur ce code. Nous pouvons prendre dans ce cadre-là, s'il n'y a pas d'hépatopathie.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est quoi ?

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Il y a une ALD30 « troubles graves de la personnalité » avec, dans les recommandations, un sujet sur l'alcoolisme.

M. LE PRÉSIDENT.- De toute façon, déjà, compte tenu des résultats, hormis les conséquences que tu soulignes et tu as raison, pour donner un SMR faible, nous voyons les hésitations énormes que nous avons tous. Nous permettons de faire en sorte qu'il soit mis à disposition.

Nous verrons ensuite ce que feront les pouvoirs publics. Nous disons qu'après moult hésitations et en tordant un peu notre doctrine – c'est peu dire ! – on accepte ce produit.

Il faudra dire dans le projet d'avis que c'est une exception pour nous de prendre ce type de décision avec ce type de résultats. Sinon un certain nombre des spécialités vont monter au créneau en disant que l'on fait n'importe quoi et qu'on leur donne des SMRi alors que ce médicament sans preuve a un SMR faible.

Il faut vraiment avoir une explication claire, justifier notre choix et insister sur le fait que c'est absolument exceptionnel et que nous sommes conscients de l'exception que cela représente. Il y aura inévitablement des retombées.

M. le D^r BIRGE.- Est-ce qu'on peut suggérer un essai contre nalméfène, SELINCOR ?

M. LE PRÉSIDENT.- Ce serait l'idéal. Nous pouvons le suggérer.

M. Le P^r GUILLOT.- Dans la RTU, il y a un nombre de patients assez considérable. Ces patients sont identifiables, les dossiers sont retrouvables, etc. Si nous avions toutes les informations sur les 3500 patients qui sont dans la RTU, on aurait des données de vie réelle qui se sûrement intéressante. Mais le portail d'inclusion des patients a été supprimé par l'ANSM. Je ne comprends pas pourquoi. On se prive d'un outil.

M. LE PRÉSIDENT.- Je partage ton étonnement et tes regrets. J'en ai parlé au responsable de l'ANSM. Il nous a dit : « Non, nous manquons de renseignements. » Il n'empêche que devant ce grand nombre de patients traités, nous sommes en droit de demander au directeur de l'ANSM si nous pourrions avoir des renseignements sur les patients sous RTU. Généralement, c'est assez décevant. Mais c'est notre devoir de demander. C'est une cohorte extraordinaire.

M. le D^r BIRGE.- Il y a 2000 patients sous RTU et 57 000 sous baclofène. C'est bien la preuve que cette RTU n'était pas opérationnelle. J'ai essayé au début d'inclure des patients et de passer par le portail. C'était l'enfer. C'était pire que la HAS ! Au bout de trois fois, j'ai renoncé. On passait plus de temps à inclure le patient dans le portail qu'à travailler avec lui. Il y a un gâchis phénoménal. 80 % des prescriptions sont faites hors AMM. Point barre.

M. le D^r KOUZAN. J'ai une autre demande : est-ce qu'on ne peut pas demander à ce que les résultats soient mieux disséqués avec des médianes, etc. ? Si la médiane est utilisée en cancérologie et dans d'autres pathologies, c'est qu'il y a une supériorité sur la moyenne. Je demande-t-il des résultats complémentaires sur les essais vus ce matin.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons. Quand il y a une étude observationnelle, une étude post-inscription, nous pouvons influencer la mise en œuvre du protocole. Je pense que l'ANSM a déjà pris contact avec le laboratoire. Ça vaudrait la peine de travailler avec eux pour savoir quels sont les critères retenus (je crois qu'il est encore temps) et savoir les données ils espèrent avoir et celles que nous voulons avoir. Nous le ferons.

M. le P^r GUEYFFIER.- Le fait d'exiger que les résultats de l'étude BACLOVILLE soient publiés. Il n'y a pas de raison que nous serons les seuls à y avoir accès. Que la communauté puisse avoir accès à ces résultats. C'est anormal qu'elle soit gardée par-devers le laboratoire.

M. LE PRÉSIDENT.- Il est propriétaire des données ? C'était un PHRC.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela a été vendu. Ils l'ont racheté.

M. LE PRÉSIDENT.- Bravo l'assistance publique !

[REDACTED], pour la HAS.- Il ne faut pas oublier le vote de l'ISP. Nous avons rappelé les conclusions pour les autres traitements d'alcoolodépendance qui avait un ISP octroyé pour les quatre autres traitements.

L'argumentaire était assez détaillé. Les phrases principales : la lutte contre la consommation excessive d'alcool est une priorité de santé publique, les deux objectifs précisés. 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. Au-delà de l'effet, même minime, du médicament, 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 des personnes le nécessitant à l'ensemble des thérapeutiques recommandées. On avait établi que SELINCRO, de par la possibilité de mettre en œuvre une stratégie alterne à celle du sevrage dans la lutte contre la consommation excessive d'alcool, pourrait contribuer à apporter une réponse au besoin de santé publique identifié chez les patients alcoolodépendants ayant une consommation à risque élevé ou très élevé. Cependant, les données disponibles n'apportent que peu d'éléments pour le démontrer. En conséquence, il n'est attendu qu'un intérêt de santé publique faible pour la spécialité SELINCRO.

M. LE PRÉSIDENT.- Si tant est qu'un ISP faible existe. Nous allons nous caler sur la doctrine. Nous sommes obligatoirement dans le besoin non couvert cliniquement pertinent, puisque c'est en échec des autres traitements. La gravité peut être considérée comme importante. Comme il n'y a pas d'impact sur la morbi-mortalité prouvée, nous arrivons à la notion d'amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité. Si on accorde un ISP, je pense que c'est cette case qu'il faut remplir.

M. le D^r KOUZAN.- Si on donne un ISP, ce n'est pas cohérent avec ce qui a été attribué à l'autre produit, SELINCRO. Il a un ISP ? « ISP faible », cela veut dire avoir un ISP.

Alors, nous pourrions faire un copier-coller de l'argumentaire.

M. LE PRÉSIDENT.- Non, le niveau de preuve est un peu meilleur avec SELINCRO et la tolérance moins bonne.

Il nous revient de voter. Souhaitez-vous vous exprimer ?

Qui est pour un intérêt de santé publique dans le cadre d'une amélioration importante du parcours de santé sans dégradation de la morbi-mortalité ?

(Il est procédé au vote.)

Pour l'ISP : 8 voix

Contre l'ISP : 10 voix

Merci beaucoup. C'était un dossier compliqué qui a été évalué en détail avec beaucoup de sérieux.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire