



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 mars 2021

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. BACLOFENE ZENTIVA 10 mg

Pierre Cochat, le Président.- Petit changement de programme pour des questions d'experts, pour ne pas les faire attendre. Nous vous proposons de parler des traitements de l'alcoolisme, on va dire, c'est-à-dire SELINCRO et BACLOFENE ZENTIVA.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport pour ce dossier et M. Trabut n'a pas de lien. Je le fais rentrer.

(L'expert, Jean-Baptiste Trabut, entre en séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Bonjour, Monsieur Trabut. Merci de vous joindre à nous. Nous allons donc évaluer avec vous deux dossiers : SELINCRO et BACLOFENE ZENTIVA, avec d'abord une présentation par notre chef de projet, ensuite votre intervention, une intervention du Docteur Lacoïn et une contribution d'association de patients pour les deux produits. Mais nous les voterons séparément.

[Discussions concernant le dossier SELINCRO]

Pierre Cochat, le Président.- OK. Je propose que nous passions au BACLOFENE et avec les mêmes intervenants.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je vous ai partagé mon écran pour un diaporama. Vous le voyez bien ? Parfait. Le deuxième dossier, effectivement, c'est une extension d'indication, cette fois-ci, de la spécialité BACLOFENE ZENTIVA 10 milligrammes, en comprimé pelliculé sécable, dans l'indication de réduction de la consommation d'alcool après échec des autres traitements médicamenteux disponibles chez les adultes ayant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevée, qui a été définie selon les seuils reconnus par l'OMS.

Tout d'abord, un rappel du contexte de la mise à disposition du BACLOFENE en France. On peut distinguer trois périodes principales : la première période correspond à la commercialisation de la première spécialité à base de Baclofène à partir des années 70. C'était la spécialité MORISAL 10 milligrammes comprimé sécable, qui disposait d'une indication de traitement des contractures spastiques. Puis s'en est suivie la commercialisation de son générique BACLOFENE ZENTIVA 10 milligrammes en comprimé sécable, qui est la spécialité que vous examinez ce jour et qui avait également une AMM dans cette même indication.

La seconde période correspond à l'octroi d'une RTU dans l'alcoolodépendance pour ces deux spécialités à partir de 2014. Cette RTU, elle a été instaurée du fait qu'il y avait une utilisation grandissante hors AMM du BACLOFENE dans cette indication en France et afin d'encadrer son usage et de recueillir les données d'efficacité et de tolérance dans les conditions réelles d'utilisation. Il faut savoir que cette RTU permettait une posologie maximale initiale de 300 milligrammes par jour, puis cette posologie a été réduite en 2017, à une dose maximale de 80 milligrammes par jour suite aux résultats de l'étude pharmaco-épidémiologie CNAMTS/INSERM/ANSM qui a été réalisée à partir des données de prescription et qui avait

rapporté un risque potentiellement accru d'évènements indésirables graves, y compris des décès, en particulier à des doses élevées de BACLOFENE.

Enfin, la troisième période correspond à l'obtention d'une première AMM en 2018 pour le BACLOFENE, spécifiquement dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients en échec des traitements et ayant une consommation d'alcool à risque élevée. Cela correspond à l'indication que vous voyez également aujourd'hui. Il s'agissait de la spécialité BACLOCUR qui était disponible à plusieurs dosages 10, 20, 30 et 40 milligrammes.

Vous l'avez évalué en 2019 et vous avez octroyé pour cette spécialité un SMR faible dans l'indication et dans le respect strict de la posologie de l'AMM, qui est donc à une dose maximale de 80 milligrammes jour, une ASMR V et vous avez reconnu qu'elle avait un intérêt de santé publique. Vous avez conditionné à cette évaluation un souhait de réévaluation dans un délai maximal de 3 ans, à la lumière des données à collecter d'efficacité, de tolérance et d'utilisation souhaitées.

Il faut noter que cette AMM a été suspendue pour les spécialités BACLOCUR de juin à novembre 2020, suite à un recours par l'association collective Baclohelp.

In fine, considérant notamment la mise à disposition des spécialités BACLOCUR, la RTU a été abrogée tout récemment, puisqu'elle a été abrogée le 15 février 2021.

Alors, je vous fais un bref rappel de l'évaluation de BACLOCUR en 2019 dans l'indication concernée. On avait fait appel à plusieurs acteurs pour cette évaluation. Il y avait tout d'abord l'ANSM et le groupement d'intérêt scientifique EPIPHARE qui est constitué par l'ANSM et la CNAM. Nous avions un expert externe, le Docteur Trabut, qui était présent, les trois méthodologistes de la Commission qui avaient rendu un rapport sur les méta-analyses ayant évalué le BACLOFENE, et nous avions également les parties prenantes.

Concernant les parties prenantes, spécifiquement, pour les associations de patients, on avait fait un appel à contribution sur le site de la HAS et un appel *via* Twitter et nous avons également relancé ces associations par mail. Au total, il y avait deux associations qui avaient contribué, le collectif Baclohelp et l'association Baclofène. En parallèle, on avait sollicité l'ensemble des douze sociétés savantes qui avaient participé à la commission mixte *ad hoc* de l'évaluation du BACLOFENE par l'ANSM. On en avait douze au total et huit sociétés savantes avaient répondu.

Concernant les données qui avaient été déposées par le laboratoire exploitant Ethypharm, il avait déposé les deux études d'enregistrement françaises : l'étude ALPADIR dont Ethypharm est le promoteur et pour laquelle il nous avait déposé le rapport d'étude et la publication correspondante, ainsi que l'étude BACLOVILLE qui était initialement promue par l'AP-HP, puis à la suite de laquelle le laboratoire Ethypharm a acquis des droits d'utilisation des données à la fin de l'étude, afin de réaliser ses propres analyses, avec un second plan d'analyses statistiques. Il avait notamment modifié l'objectif de l'étude et le critère de jugement principal correspondant. Le laboratoire nous avait ainsi fait parvenir le rapport d'étude clinique avec le protocole modifié de BACLOVILLE, car les résultats de l'étude, à l'époque, selon le protocole initial de l'AP-HP n'était pas publié.

Je vous fais un très bref rappel sur les deux études. C'était deux études comparatives randomisées en double aveugle qui avaient évalué le BACLOFENE à forte dose *versus* placebo. L'étude ALPADIR a évalué le maintien de l'abstinence après sevrage à 20 semaines, avec comme spécialité qui était utilisée dans l'étude, la spécialité XYLKA 20 milligrammes comprimé sécable qui a été fabriqué par Ethypharm, mais qui n'est pas commercialisé à ce jour.

Concernant l'étude BACLOVILLE, elle a quant à elle évalué la réduction de la consommation d'alcool chez les patients ayant une consommation à risque élevée à un an. La spécialité qui était utilisée dans cette étude, c'était la spécialité LIORESAL 10 milligrammes comprimé sécable, qui est commercialisée par les laboratoires Novartis.

Le laboratoire nous avait également fait parvenir des données de la littérature, à savoir cinq méta-analyses publiées en 2018, ainsi que sept études cliniques réalisées chez des patients atteints de maladies hépatiques.

Aujourd'hui, pour le dossier que vous voyez, l'extension de l'indication de BACLOFENE ZENTIVA, en termes de données déposées, il s'agit pour la totalité des données, de données issues de la littérature. On dispose notamment de la publication de l'étude BACLOVILLE qui a été publiée en 2020, de quatre méta-analyses de 2018 qui avaient déjà été fournies pour BACLOCUR. Et vous avez également des données qui ont été déposées, mais qui ne sont pas détaillées dans le document préparatoire, à savoir 12 études publiées entre 2002 et 2018, qui étaient toutes déjà incluses dans les méta-analyses et une analyse post-hoc d'une étude Addolorato 2011.

Les revendications du laboratoire pour leur extension d'indication, c'est un SMR faible dans l'indication et le respect strict de la posologie de l'AMM à 80 milligrammes jour maximum, une ASMR V et un intérêt de santé publique.

Pour ce dossier, nous avons sollicité les acteurs suivants. Il y a eu une sollicitation du service documentaire veille de la HAS, afin de réaliser une requête bibliographique pour identifier des éventuelles nouvelles publications pertinentes sur la période entre le 1^{er} janvier 2019 et le 1^{er} janvier 2021. Nous avons à nouveau sollicité le GIS EPIPHARE. Nous avons donc, comme vous l'avez souligné, un expert externe, le docteur Trabut, et le Docteur Lacoïn comme rapporteur interne. Concernant les parties prenantes, à nouveau, nous avons fait l'appel à contribution sur le site de HAS et *via* Twitter et nous avons relancé ces associations le 19 janvier 2021. Au total, nous avons trois contributions, le collectif Baclohelp, l'association Baclofène et la fédération Addiction. Je vais laisser la parole à M. Trabut qui nous parlera de la stratégie thérapeutique à nouveau, même si elle a déjà été bien détaillée.

Jean-Baptiste Trabut, expert.- Merci. Je m'étais déjà exprimé, comme vous l'avez rappelé, concernant la demande du laboratoire Ethypharm. Bien entendu, sur le fond, ma position est la même, puisque les différences, en tout cas du point de vue d'un clinicien, sont assez minimes, entre ce que proposait Ethypharm et cette présente demande d'AMM, en sachant que ce sont des histoires de dosage de médicament qui peuvent avoir un intérêt à la marge. C'est vrai que nous, Zentiva, cela correspond à ce que l'on fait depuis des années maintenant, c'est de prescrire du 10 milligrammes qui, d'ailleurs, je crois, n'est pas sécable. Je ne sais pas si le Zentiva est sécable ou pas. Cela peut être un petit souci. On est quand même dans des détails.

Moi, je rappelle ma position qui est qu'on est dans un domaine de grand flou sur l'interprétation des données scientifiques dont on dispose, qui sont en partie liées à l'histoire particulière de ce médicament, sur laquelle je ne reviendrai pas, mais qui a affecté un peu la recherche qui a été effectuée et les conditions dans lesquelles les études ont été menées. On se retrouve maintenant avec des données difficiles à interpréter pour des tas de raisons méthodologiques sur lesquelles je ne reviendrai pas.

Dans ce contexte de flou relatif quand même sur le plan scientifique, maintenant, le BACLOFENE est rentré dans notre pratique clinique. Je peux rapidement dire pour nous, qu'il y a d'intéressant avec le BACLOFENE. Je ne dis pas par ordre d'importance. J'irai peut-être par ordre chronologique. Bien sûr, il y a eu un peu cet engouement autour du BACLOFENE. Beaucoup de patients vont volontiers vers ce traitement, ce qui peut contribuer au succès. On a un traitement qui a un mécanisme de fonctionnement qui est original par rapport à d'autres molécules existantes. C'est un GABAergique. L'intérêt qu'il peut avoir et qui semble être assez bien documenté sur le plan scientifique, c'est tout de même que contrairement aux antagonistes opioïdes de type SELINCRO, il contribue à diminuer les syndromes de sevrage, avec cet intérêt particulier chez les patients qui ont une dépendance physique.

Autre intérêt, c'est le fait d'avoir été évalué dans le cadre de maladies hépatiques sévères. Très rapidement, je vous ferai remarquer que la plupart des études qui présentent des cohortes de patients qui seraient atteints de maladies hépatiques, ont tout de même un intérêt très limité, parce que la maladie hépatique est très mal caractérisée, mais il n'a tout de même l'étude d'Addolorato qui était la seule étude dont on dispose, qui est chez des patients cirrhotiques, bon nombre ayant une insuffisance hépato-cellulaire, parce que la majorité des patients sont Child B ou Child C, ce qui est exceptionnel dans des cohortes pour ce type de médicaments. C'est un deuxième intérêt.

Le troisième intérêt qui rejoint ce que mon collègue avait évoqué tout à l'heure par rapport à l'implication du SELINCRO et la part que le patient peut être amené à jouer dans son traitement – c'est vrai que le BACLOFENE est un médicament que l'on va adapter à chaque patient en matière de dose, même si notre marge de manœuvre est plus réduite sur des motifs qui sont parfaitement justifiés, vu les craintes que l'on pouvait avoir sur les fortes doses –, c'est que l'on va un peu travailler avec le patient sur le nombre de comprimés et sur la répartition dans la journée. Il est possible de vraiment faire un traitement à la carte et d'impliquer le patient comme un acteur du traitement. Ce sont des éléments intéressants sur le plan clinique. Comme je l'avais dit pour le SELINCRO, la diversité des offres de traitement, avec des objectifs différents, des façons différentes de prendre le traitement, des profils de tolérance différents, tout cela, c'est tout de même un outil qui est intéressant dans la pratique clinique de pouvoir avoir plusieurs stratégies médicamenteuses à proposer aux patients et de leur impliquer dans son choix, et, comme je le disais tout à l'heure, éventuellement de faire des traitements séquentiels, ce qui augmente les chances de réponse et qui contribue, dans mon expérience, à maintenir le patient dans les soins. Tout cela, ce sont des éléments intéressants avec ce traitement, qui s'inscrivent dans une offre qui est variée d'aide pharmacologique.

Sur l'élément nouveau qui est par rapport à la précédente expertise que j'ai eu à faire, qui est la publication de l'étude BACLOVILLE, je dois dire que cela n'a pas beaucoup changé la situation, c'est-à-dire que l'on se retrouve à nouveau devant une étude difficile à interpréter et que chacun pourra voir sous l'angle qui l'arrange d'une certaine façon, pour parler vite.

L'aspect positif, c'est le résultat significatif sur le plan du critère de jugement principal, puisque je crois que l'on est de l'ordre de 65 % qui ont atteint l'objectif dans le groupe BACLOFENE contre de l'ordre de 40 %, quelque chose comme ça, dans le groupe placebo. Cela fait un résultat que l'on a connu assez vite, mais on a mis beaucoup de temps à avoir l'étude publiée avec l'ensemble des résultats disponibles. Cela a soulevé pas mal de questions dans le sens que les critères secondaires n'étaient pas du tout positifs ou très légèrement, par exemple, la diminution du nombre de verres où il y avait une différence significative sur le plan statistique, mais pas tellement sur le plan clinique, pas d'effet sur le *craving*, alors que c'était annoncé comme un médicament qui y avait en effet très fort sur le *craving*. Aussi, un gros problème de cette étude, beaucoup de patients sont passés du placebo au BACLOFENE en ouvert et ont été comptés comme des échecs du placebo, dans un contexte où c'était des médecins qui connaissaient quand même déjà bien le BACLOFENE et qui pouvaient induire la reconnaissance du fait qu'ils étaient sous placebo, puisqu'il n'y avait pas les effets secondaires qui ont été retrouvés, même s'ils n'étaient pas graves dans pas mal de cas, mais qui permettent de reconnaître que l'on est sous traitement. Cela a pu induire un biais très important dans le résultat, notamment dans le critère principal.

Si vous voulez, la publication de cette étude n'a pas révolutionné les connaissances que nous pouvions déjà avoir sur l'efficacité du BACLOFENE. Même s'il y a une aide dans la pratique clinique, que beaucoup d'addictologues reconnaissent pour les raisons que je vous ai déjà dites, on n'a pas beaucoup avancé. Ce que j'ai dit à l'époque de la demande d'Ethypharm, c'est peut-être à peu près de la même façon. Cela n'a pas dit qu'on n'est pas non plus devant un médicament dont l'efficacité a été montrée de façon spectaculaire. C'est une situation qui est un peu comparable à ce que l'on disait pour SELINCRO, mais avec des caractéristiques différentes. C'est ce qui fait tout l'intérêt de ces différentes offres pharmacologiques.

Michel Clanet, le vice-président. - Merci. Nous allons donner la parole à François Lacoïn.

François Lacoïn, membre de la Commission. C'est rapide pour vous dire d'abord que dans l'extension d'indication, on doit être attentif, mais c'est après échec des autres traitements, l'indication du BACLOFENE. Cela inclut en principe, le SELINCRO. Dans la stratégie thérapeutique, normalement, si l'on observe l'indication, le SELINCRO arrive avant le BACLOFENE.

Ensuite, un rappel, c'est que la posologie maximale c'est 80 mg/jour (*inaudible*) phase de titration. On verra dans les études après, mais cette posologie, elle est rarement respectée. Dans la pratique, j'ai l'impression aussi que l'on voit quand même des gens avec des posologies qui sont nettement supérieures à cette posologie-là. Pour l'anecdote, la semaine dernière, moi, j'ai vu un patient qui était suivi à Paris, mais qui prenait 12 comprimés trois fois par jour de 10 milligrammes. Cela faisait 360 milligrammes par jour.

Un point positif, c'est que le laboratoire s'est engagé à produire un guide pour le prescripteur et une brochure patient. Je n'ai pas regardé, donc je ne sais pas ce que ça vaut, mais en tout cas, cela existe et c'est peut-être intéressant. Et puis, si l'on reprend les études et les données disponibles, le laboratoire n'a pas fait d'études cliniques lui-même sur le produit. Les données que l'on a sont celles des données de la littérature du BACLOFENE, comme il a été dit.

C'est très difficile de tirer des conclusions de ces essais, car les données, elles sont très hétérogènes sur le nombre de patients, sur les schémas d'études, les objectifs, les posologies,

le nombre de patients souvent très faible, la durée du suivi. Sauf erreur de ma part, j'ai essayé de regarder les études, mais j'ai vu un seul essai sur 52 semaines et une majorité qui est à 12 semaines. Moi, je veux bien, mais des études sur 12 semaines dans cette problématique-là, je ne vois pas très bien ce que l'on peut tirer d'études à 12 semaines. Cela me paraît extrêmement court.

Pour revenir sur l'une des dernières publications que l'on a évoquées déjà qui est BACLOVILLE, qui inclut 320 patients qui étaient suivis à 12 mois, la titration de BACLOFENE médiane était de 180 mg/jour dans BACLOVILLE, alors que je rappelle que l'on est à 80 milligrammes dans l'indication de l'AMM. Là aussi, cela pose question sur ce que l'on peut déduire à cette posologie des résultats de l'étude. Pour la consommation moyenne, avec le faible risque à 12 mois, le résultat est positif, avec 57 % de succès dans le groupe BACLOFENE, certes, contre 36 % dans le groupe placebo. Si l'on regarde en quantité d'effets, ce n'est pas énorme. Au cours des 12 mois de l'essai, la différence de consommation quotidienne moyenne d'alcool, elle était de 11 g. C'est un verre entre les deux groupes en faveur du BACLOFENE. On est sur une quantité d'effets qui est quand même assez limitée. Les critères de jugement secondaires ne sont pas significatifs entre les deux groupes, avec des effets indésirables qui sont plus fréquents dans le groupe BACLOFENE, avec notamment des effets indésirables d'ordre psychiatrique.

Enfin, moins de 25 % des patients ont rapporté leur consommation d'alcool au cours du 12ème mois, ce qui était le critère de jugement principal. Là aussi, il en manque 75 %.

Globalement, je dirais que les données d'efficacité du BACLOFENE sont extrêmement limitées et l'on n'a par exemple aucune étude qui respecte la posologie de l'AMM et qui dépasse 12 semaines. Donc, il est probablement difficile, mais là, cela n'engage que moi, de ne pas le mettre au même niveau que le BACLOCUR, à savoir SMR faible et ASMR V. Mais personnellement, je me pose la question, vu la faiblesse des données d'un SMR insuffisant.

Juste par rapport à la stratégie d'utilisation de SELINCRO et du BACLOFENE, puisqu'on m'a posé la question, il faut tout de même rappeler que l'intérêt pour la santé publique représenté par les troubles liés à la consommation d'alcool, il est estimé qu'un très faible nombre de patients est en recherche de traitement, moins de 10 % des patients qui sont en recherche de traitement. Donc la problématique essentielle, pour nous, ce n'est pas le traitement. C'est vraiment de motiver les gens et de les amener vers le traitement.

Ensuite, le choix entre les différentes aides médicamenteuses et non médicamenteuses, c'est extrêmement important. C'est vraiment une affaire individuelle entre le patient et le médecin, car actuellement, on n'a pas de données scientifiques suffisamment valides pour avoir une stratégie univoque. Même si le rapport bénéfice risque du SELINCRO paraît légèrement supérieur à celui du BACLOFENE, je pense que la décision partagée entre le patient et le médecin, elle est essentielle, et peut faire intervenir de nombreux éléments qui ne sont pas d'ordre scientifique, mais qui ont leur importance. Enfin, il faut rappeler que le soutien psychosocial des patients ne s'arrête pas à la prise en charge initiale, mais doit se poursuivre dans le temps, y compris après l'arrêt des traitements médicamenteux.

Michel Clanet, le vice-président.- Merci, François. Y a-t-il une contribution ou pas ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, tout à fait. Je crois qu'il y en a trois même.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Je vais être obligé d'être très synthétique parce qu'autant sur le SELINCRO, c'était léger, mais là, c'est du très lourd.

Je vais commencer par le collectif Baclohelp. Baclohelp, ce n'est pas une association. C'est un collectif. D'ailleurs, il n'y a pas de budget, donc pas de contribution industrielle. C'est une vieille histoire. Ça marche sur les réseaux sociaux et sur des pétitions et cela revendique réunir plus de 40 000 patients, aidants et soignants. Donc, c'est très actif. Cela a été très actif dans la défense du BACLOFENE. La contribution est effectivement très fortement dans la défense du BACLOFENE. Donc, je vais passer les (*inaudible*)

Michel Clanet, le vice-président.- Jean-Pierre, on t'entend mal.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Je rappelle l'importance des recherches et du *craving*, les médicaments déjà sur le marché, l'ancienneté de la molécule et toute son histoire, et donc les attentes très importantes des patients. Une grande partie des deux contributions, par rapport à ce que dit M. Lacoïn, va porter sur la limite de dose à 300 milligrammes. On verra qu'elle est contestée, avec l'aide d'épidémiologistes fameux, compris sur l'étude qui aurait mis en évidence les effets secondaires.

En moyenne, effectivement, l'indifférence à l'alcool qui est l'un des effets recherchés avec la gestion du *craving*, est à 185 milligrammes par jour, avec des écarts-types importants, c'est-à-dire que l'adaptation du traitement à chaque cas particulier, en réalité, est une des caractéristiques de la prise en charge thérapeutique. Néanmoins, plus le score d'alcoolodépendance est fort, plus les doses nécessaires sont hautes. Ils insistent beaucoup sur le problème de la dose à partir de ce que je viens de dire et également sur les problèmes de prise en charge financière liée au traitement, notamment depuis l'arrêt de la RTU. Je rappelle aussi que dans les 8 % des Français qui consomment 50 % de l'alcool, on retrouvera une grande partie de ceux qui auront les prescriptions. Les problèmes financiers sont majeurs, puisque ce sont des gens qui non seulement perdent leur santé, mais très rapidement divorcent, perdent la relation avec leurs enfants. Évidemment, ils commencent par perdre leur travail.

Qu'est-ce que je peux vous dire d'autre dans leur contribution ? Ils insistent aussi sur le caractère interdisciplinaire, sur l'importance de la montée des doses. Ils rappellent que la conduite d'un véhicule dans les six premiers mois du traitement doit être interdite en fonction des risques de somnolence. Ils rappellent enfin l'efficacité et la qualité de vie. Alors là, il y a énormément de citations et de références. Pour revenir à l'étude observationnelle CNR/MS/ANSM/INSERM, ils la contestent en faisant appel notamment à l'expertise de Catherine Hill qui conteste les conclusions de l'étude observationnelle.

Au final, ils insistent sur les effets dramatiques plus ou moins importants de la capacité d'accès au traitement du BACLOCUR et maintenant de son générique. Ils parlent aussi du problème économique. J'en avais parlé. Ils demandent à la Haute Autorité de Santé de recommander une prise en charge à 100 % jusqu'à 300 milligrammes par jour.

Il y a beaucoup d'annexes avec des témoignages de patients, de professionnels, d'experts, des témoignages nominatifs et la contre-expertise mettant en doute la validité de l'étude (*inaudible*).

L'association Baclofène, là aussi, c'est une association non agréée qui a un petit budget, pas de financement industriel apparemment. Evidemment, elle reprend l'ensemble des éléments. C'est un plaidoyer pour faciliter l'accès au BACLOFENE, aux doses efficaces, donc supérieures à 80 milligrammes par jour, bien entendu. Un commentaire peut-être, c'est quasiment (*inaudible*) très importante de la prescription de SALINCRO en France en fin de compte, même si c'est simple dans la prescription, il est considéré comme mal toléré, avec des effets secondaires violents. Il est assez peu efficace à long terme, donc très largement prescrit en 2014 après une campagne promotionnelle organisée de façon massive par le laboratoire. Il est presque abandonné si l'on en croit le retour des patients et des médecins. Donc l'importance de BACLOCUR et de BACLOFENE ZENTIVA, c'est justement d'avoir plusieurs dosages et on va retrouver cette adaptation de dose, sachant qu'évidemment, le coût, là aussi, pose problème dès que les dosages dépassent plus de 80 milligrammes par jour.

Il représente un espoir important pour les patients, à la fois pour la *craving* et pour la capacité à induire l'indifférence par rapport à l'alcoolisation. Ils rappellent aussi que c'est un traitement compliqué, difficile à adapter et contraignant, mais qu'il est efficace et qu'il doit être absolument gardé dans la pharmacopée française en permettant les bons dosages.

Il y a une grosse critique de la position des 80 milligrammes. Je l'ai dit. Je pense que j'ai dit le maximum.

La dernière contribution, c'est une partie prenante, puisque c'est la Fédération Addiction qui représente 200 personnes morales, association 1901, organisme public de dimension nationale, régionale et locale. C'est 850 établissements et services dans les secteurs médico-social et sanitaire dans lesquels on va retrouver les Csapa, les consultations jeunes consommateurs, les Caarud, etc.

J'en profite au passage pour rappeler que le *treatment gap*, puisque M. Lacoïn en a parlé, il n'est pas seulement dû à l'insuffisance de la demande, mais à l'insuffisance de l'offre. M. Trabut me corrigera peut-être, mais même l'offre spécialisée ne prend en charge en fin de compte que 5 à 10 % des patients et qu'effectivement, les médecins généralistes ne repèrent pas vraiment très facilement et très souvent la dépendance alcoolique, qui par ailleurs reste cachée par les patients, par les usagers, et de plus en plus par les femmes qui représentent un problème croissant dans cette addiction.

La Fédération Addiction rappelle que l'on est passé de l'abstinence et qu'il y a eu l'émergence d'une stratégie de réduction des risques. Elle cite la pair-aidance. On a parlé des médecins généralistes, mais de plus en plus, les pairs-aidants ont un rôle énorme à jouer dans l'amélioration de la prise en charge des addictions en France, et notamment de l'addiction alcoolique. Il y a d'autres mesures qui pourraient être prises, qui ne sont absolument pas prises, ce qui fait qu'on consomme plus d'alcool en France maintenant que la Russie. On est troisième au niveau de l'OCDE, alors que la Russie a diminué très largement sa consommation, notamment en augmentant le prix minimum de l'unité d'alcool, ce qui est une solution dont

on n'a même pas le droit de parler en France aujourd'hui. Je dérive un peu par rapport à la contribution.

Ils ont une expérience du médicament évidemment. Ce qui est important d'un point de vue de l'offre, c'est que le BACLOFENE est un excellent outil d'accès aux soins, permettant de répondre à ce qui constitue un défi de santé publique majeur, qui permet d'inscrire des personnes qui ne trouvaient pas assez d'intérêts thérapeutiques dans les outils existants, dans une démarche de soins et de contribuer à établir une relation de confiance entre le professionnel et l'utilisateur. L'efficacité est peut être limitée, mais c'est un moyen thérapeutique complémentaire qui permet d'avoir une offre de soins globale pour les personnes dépendantes à l'alcool, qui ne doit pas se substituer à l'ensemble des solutions à apporter, mais c'est un élément important pour la Fédération Addiction. Merci.

Michel Clanet, le vice-président.- Je crois qu'en quelques minutes, l'ensemble des intervenants, depuis le chef de projet de la HAS, en passant par nos experts et Jean-Pierre Thierry, vient de nous remettre un petit peu en situation, quand nous avons évalué le BACLOFENE il y a maintenant un an et demi, avec tous les éléments que nous avons à notre disposition, à la fois un dossier faible ou même extrêmement faible, comme l'a souligné François Lacoïn, avec une expérience pratique, comme l'a démontré et en a parlé le Docteur Trabut, et avec un contexte national extrêmement particulier, avec entre autres les associations et pas que les associations, mais aussi un grand nombre de nos confrères qui prennent en charge ces patients, qui sont en faveur de l'utilisation de ce produit.

Finalement, j'ai le sentiment dans ce que j'entends, qu'il n'y a pas grand-chose qui a changé depuis que nous l'avons évalué. La publication de BACLOVILLE n'a pas apporté d'élément déterminant. Je pense qu'il n'y a pas de nouvelles données qui puissent effectivement nous amener à éventuellement changer de façon radicale en tout cas, notre appréciation scientifique de cette utilisation de BACLOFENE dans le traitement de l'alcoolisme. Par conséquent, je crois que nous sommes un peu dans la même situation où nous étions il y a un an et demi. Je ne sais pas si je me trompe. Vous allez me le dire. Il y a des questions. Je vois une question de Patrick d'abord. Patrick, qu'est-ce que tu en penses ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je pense que nous avons déjà débattu très, très longuement du BACLOFENE il y a un an et demi et que ce que l'on apprend aujourd'hui ne nous apprend rien de plus. Je pense que l'on peut difficilement revenir sur l'évaluation que nous avons faite. Voilà ce que j'en pense. Je pense que l'on ne va peut-être pas passer encore une demi-heure sur ce dossier-là et qu'on peut avancer plus vite.

Michel Clanet, le vice-président.- C'est tout à fait mon avis. Françoise, tu voulais poser une question.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Je voulais vérifier qu'il n'y avait rien de nouveau du côté des CRPV, puisque les patients disent prendre 30 comprimés par jour. N'y a-t-il pas eu d'autre signal ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Non, nous n'avons pas de nouveaux signaux ou en tout cas les données qu'on avait, c'était surtout à forte dose et d'où ce qui a conduit à réduire la

posologie à 80 milligrammes. Mais on n'a pas de nouveaux signaux autres, que quand on avait, effectivement, ces fortes doses avec cet événement associé.

Michel Clanet, le vice-président.- La seule chose que je voudrais demander au Docteur Trabut, c'est que je sais que lorsque l'on avait vu l'ensemble du dossier en 2019, il y avait un certain nombre d'études qui étaient en cours de réalisation sur le plan international, puisqu'il y avait tout de même d'autres personnes qui, sur le plan international, pouvaient soulever l'intérêt de ce médicament dans cette indication. Est-ce que vous avez des données là-dessus ou est-ce que rien n'a été publié ?

Jean-Baptiste Trabut, expert.- Oui, j'ai été un peu déçu. Effectivement, il avait été question d'une étude américaine dont les résultats préliminaires avaient été communiqués de façon informelle dans un congrès, par le premier auteur qui était un auteur d'une étude antérieure négative à 30 milligrammes, mais il semblait qu'ils avaient utilisé 30, 60 et 90 milligrammes et qu'il y avait eu un effet dose qui aurait été suggéré par cette étude. J'ai fait régulièrement la recherche bibliographique pour voir si cette étude avait été publiée. Pour l'instant, je n'ai rien vu paraître. C'est Garbutt qui avait publié une étude à 30 milligrammes dont l'on avait cité des résultats préliminaires, mais malheureusement, je n'ai rien vu sortir. Il y a une étude très récente en laboratoire qui est sortie, dans un journal assez prestigieux, *Molecular Psychiatry*, qui ont montré des résultats finalement un peu compliqués à interpréter, mais que je cite juste pour dire que vu que cela a été accepté dans une très bonne revue, cela montre peut-être qu'il y a toujours un intérêt au niveau international pour cette molécule. Je pense que vu tout ce qui se dit et le constat que nous faisons aujourd'hui, il y a encore une grande place pour la recherche clinique qui nous permettrait de mieux comprendre l'efficacité réelle de ce médicament.

Michel Clanet, le vice-président.- Bon, écoutez, je vous remercie. Je pense que s'il n'y a pas d'autres questions ou d'autres interventions, nous allons vous remercier, Monsieur Trabut, et nous allons maintenant discuter et voter sur ces deux médicaments que nous venons d'évaluer avec vous. Merci.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Merci, Monsieur Trabut.

(L'expert quitte la séance.)

Michel Clanet, le vice-président.- Écoutez. Pour moi, il me semble que ni sur l'un ni sur l'autre des médicaments, il y a, *a priori*, de modifications à faire aux évaluations qui avaient été faites antérieurement, sauf si vous y voyez un avis contraire. Donc, dans tous les cas, puisque nous allons passer au vote, je vais laisser la main à Françoise.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Avant de passer au vote, personne d'autre n'a de commentaire à faire. Écrivez dans le chat, parce que ce n'est pas marqué.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Si, je me suis exprimé dans le chat. Pour BACLOFENE, il n'y a vraiment rien. Il y a une spécificité française avec une pression extraordinaire des associations et ainsi de suite, mais il n'y a rien sur le plan scientifique pour retenir ce médicament, à la différence des autres qui ont peut-être des SMR faibles. Là, on est

dans l'insuffisant. Je crains qu'il faille changer notre vote sur le BACLOFENE. C'est en tout cas mon point de vue.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- L'arsenal thérapeutique est quasiment nul et on est devant la priorité de santé publique française vu le nombre de morts induits par l'alcoolisme en France, qui est l'un des plus élevés dans le monde, avec 50 000 morts et 8 % des cancers. Effectivement, c'est peut-être très légèrement supérieur à l'effet placebo. Le problème, c'est la prise en charge avec un effet qui est tout de même reconnu à la fois pour les professionnels et par les usagers.

Michel Clanet, le vice-président.- Jean-Christophe, d'abord, tu étais là quand nous avons évalué la première fois. Et ensuite, si jamais nous changeons quoi que ce soit, il va falloir reprendre l'évaluation de BACLOVILLE avec tout le contexte tel qu'il est, qui avait été pris en compte dans le contexte général la dernière fois. Nous allons voter pour savoir si nous maintenons ou si nous ne maintenons pas, mais je pense qu'il y a certainement pour le moment d'autres éléments à prendre en considération qui sont aussi importants que de revoir le BACLOVILLE.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui, moi, j'avais juste une remarque. Il me semble qu'on avait accordé un ISP la fois précédente. Je ne sais pas si c'est vrai. Est-ce que cela se justifie toujours, pareil, vu la faiblesse des résultats ? Mais je suis d'accord avec Michel que si nous changeons, nous n'allons pas en sortir. Il va falloir tout recommencer. Nous avons déjà pas mal donné dans le sujet.

François Gueyffier, membre de la CT.- Oui, je l'ai écrit, mais c'est vrai que si jamais nous laissons le truc en l'état, est-ce que nous demandons à revoir le dossier, au bout de combien de temps et pour quoi faire ? Parce que si c'est pour constater dans un an ou deux que le dossier est toujours aussi vide, bon, je ne sais pas... Ou alors il faut que nous donnions des règles : « voilà, si vous ne montrez pas tel type de bénéfices, on arrête ». A quoi cela sert-il de demander des études post-inscriptions si, avec des données vides, on ne fait rien de plus ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est la raison pour laquelle je pense qu'il fallait s'arrêter.

Michel Clanet, le vice-président.- Qu'est-ce que nous avons demandé également après la première évaluation ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Quand je reprends la sténotypie il y a 3 ans, effectivement, le Président avait mentionné qu'il fallait une clause disant que l'on revisite le produit dans 3 ans et que dans 3 ans, ce serait vraiment une date couperet. C'est ce qui avait été mentionné s'il n'y a pas de données objectives d'efficacité. Dans votre avis, vous souhaitiez réévaluer BACLOCUR dans un délai de 3 ans. Vous aviez souligné que des données portant sur l'efficacité et la tolérance du BACLOFENE d'une part, et sur les modalités d'utilisation de l'indication, d'autre part, soient collectées au regard des incertitudes actuelles. Dans le cas où des études ayant les mêmes objectifs seraient en cours ou prévues, vous étudiez l'opportunité de les prendre en considération et vous avez souligné la nécessité de mettre en place de nouveaux essais cliniques multicentriques dans la population globale, mais également notamment chez les patients atteints de cirrhose – ce sont ceux pour lesquels il y aurait un intérêt plus

important –, incluant davantage de patients, afin notamment de mieux déterminer les posologies efficaces, la durée optimale de traitement et le profil des patients répondeurs. C'étaient vos demandes à l'époque.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Dans les pays de la guillotine, le couperet est arrivé.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Non, Jean-Christophe, ce n'est pas tout à fait vrai.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Peut-être un élément qui est important dans votre appréciation, c'est que c'est un avis conditionnel, c'est-à-dire que pour le BACLOCUR, votre avis était conditionné à une réévaluation qui doit avoir lieu dans 3 ans. C'est ce que vous aviez estimé en 2019. Donc quelque part, un avis conditionnel, c'est précisément dans votre doctrine, un médicament qui, dans un cadre classique, ne passerait pas la barre du remboursement, mais vous le mettez au remboursement parce que maladies rares, parce que rien, parce que vous pouvez lever les incertitudes sur un délai court, donc en l'occurrence 3 ans. Le fait qu'il n'y ait pas eu de données collectées, je rappelle aussi l'histoire du BACLOCUR qui a eu une AMM abrogée. En fait, il y a eu une attaque de l'AMM qui a été abrogée pendant plusieurs mois. Donc, l'AMM n'existait plus. Elle a été réhabilitée, si je puis dire, mais évidemment un médicament qui n'a plus l'AMM ne collecte pas de données. C'est un peu normal que cela ait pris du temps. Nous pouvons synchroniser les calendriers pour que celui-ci soit revu, du coup, en même temps que le BACLOCUR. Cela pourrait faire sens. Et je voulais aussi attirer l'attention – cela a été dit par Michel sur le fait que vous avez déjà vu en 2019 – sur quelles données nouvelles viendraient vous faire changer d'avis ici, à un an, alors que vous avez annoncé une évaluation conditionnelle à 3 ans. Donc quand on fait un *deal*, c'est vrai que le *deal*, il est dans les deux sens. Le laboratoire doit fournir ses données à 3 ans.

Françoise Degos, la vice-présidente.- (*Inaudible*) l'AMM.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est sûr que cela n'a pas aidé pour récolter les données.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- L'AMM a été suspendue deux jours après la commercialisation. Donc clairement, sur 2020, il n'y a eu aucune disponibilité du produit.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Il faut leur redonner les 3 ans qu'ils n'ont pas eus. Hugues, encore un commentaire.

[votes concernant le dossier SELINCRO]

Françoise Degos, la vice-présidente.- Nous passons maintenant à BACLOFENE et il serait peut-être judicieux d'aligner BACLOFENE sur le vote précédent concernant BACLOCUR, c'est-à-dire qu'il était faible V.

Mathilde Grande, pour la HAS.- ISP faible V avec une clause de revoyure à 3 ans.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Avec une clause de revoyure à 3 ans. L'idée, ce serait d'aligner les clauses de revoyure.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, nous ferions une réévaluation globale en fait du BACLOFENE.

Michel Clanet, le vice-président.- La conditionnalité, on précise également conditionnalité. C'est ça ?

Françoise Degos, la vice-présidente.- Conditionnel, tu as raison, Michel.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Dans BACLOCUR, on avait précisé que le maintien de cet avis est conditionné à la collecte des données.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Nous pouvons faire la même chose. Mais là, est-ce qu'il faut détailler ou est-ce que nous pouvons voter pour l'alignement ou pas d'alignement ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est comme vous le souhaitez, Françoise. En fonction des échanges, j'ai quand même l'impression qu'il faut tout faire.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Nous y allons. Nous faisons les trois colonnes. C'est ISP, SMR et ASMR.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Serge, si tu veux que l'on te rappelle pour BACLOCUR, le médicament a un ISP, un SMR faible conditionnel et une ASMR V.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 12 voix pour une reconnaissance d'ISP, 5 voix pour une absence d'ISP et 2 abstentions. Nous avons 1 voix pour un SMR modéré, 14 voix pour un SMR faible, 3 voix pour un SMR insuffisant et 1 abstention. Nous avons 15 voix pour une ASMR de niveau V et 3 abstentions.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Une voix n'est pas comptée, parce que c'est un SMRI, donc la personne n'a pas voté pour l'ASMR.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Je l'ai compté en abstention.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non, Elisabeth, tu ne l'as pas compté en abstention. Sinon, il y a eu 4 abstentions, 15 plus 4 égal 19. Là, 15 plus 3 égal 18.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Cela ne change pas grand-chose.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Si, cela change pour notre stabilité du comptage. Vous êtes 19 votants. Ce n'est pas très grave, mais si nous n'avons pas le même nombre de voix, c'est un vice de forme assez important. Du coup, pour récapituler, maintenant que nous sommes bons sur les voix, c'est un ISP, un SMR faible au conditionnel. Françoise, vous le confirmez ?

Françoise Degos, la vice-présidente.- Tout à fait. Avec la demande de données complémentaires que nous avons faite auparavant.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Et nous vous le soumettrons pour adoption le 24. Comme ça, vous aurez le loisir de tout relire avec l'ASMR niveau V.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Vous écrivez aussi la pharmacovigilance.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, tout à fait. Tout cela sera présent. Nous vous envoyons un projet d'avis.

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