



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 MARS 2021

baclofène
BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable

Nouvelle indication

► L'essentiel

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

La Commission conditionne le maintien de cet avis à la réévaluation de BACLOFENE ZENTIVA (baclofène), dans un délai maximal de 3 ans, sur la base de la collecte de données d'efficacité et de tolérance du baclofène, d'une part, et de données sur ses modalités d'utilisation dans son indication, d'autre part (cf. rubrique « Recommandations de la Commission »).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

Conformément au RCP, son utilisation doit s'accompagner d'un suivi médical rapproché en particulier pendant la phase de titration. **La dose journalière maximale de baclofène est de 80 mg par jour.**

Le RCP précise par ailleurs qu'en l'absence d'efficacité après 3 mois de traitement, celui-ci doit être arrêté de façon progressive et qu'il n'existe pas de données issues d'études au-delà de 12 mois.

► Recommandations particulières

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

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

La Commission réévaluera le médicament dans un délai maximal de 3 ans, concomitamment à la spécialité BACLOCUR (baclofène).

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	Le baclofène est indiqué pour réduire la consommation d'alcool, après échec des autres traitements médicamenteux disponibles, chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes).
SMR	FAIBLE dans l'indication et dans le respect strict de la posologie de l'AMM (dose maximale de 80 mg par jour), dans l'attente de données nouvelles. La Commission conditionne le maintien du SMR faible à la réévaluation de BACLOFENE ZENTIVA (baclofène), dans un délai maximal de 3 ans, sur la base de la collecte de données d'efficacité et de tolérance du baclofène, d'une part, et de données sur ses modalités d'utilisation dans son indication, d'autre part (cf. rubrique « Recommandations de la Commission »).
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration d'une supériorité du baclofène par rapport au placebo mal établie dans l'indication et à la posologie de l'AMM malgré une utilisation importante du médicament en France, notamment dans le cadre de la RTU ; - de la quantité d'effet du baclofène versus placebo, au mieux faible, observée dans un contexte d'études discordantes, hétérogènes et de faible niveau de preuve ; - du besoin médical important à disposer de thérapeutiques dans la prise en charge de l'alcoolodépendance, en raison de l'efficacité modeste des traitements disponibles et de l'absence d'alternative appropriée et remboursable chez les patients en échec de ces traitements ; la Commission considère que BACLOFENE ZENTIVA (baclofène), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge actuelle des patients alcoolodépendants.
ISP	BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Malgré les nombreuses incertitudes cliniques, la place du baclofène dans la stratégie thérapeutique a été définie considérant son utilité potentielle pour certains patients alcoolodépendants à haut risque notamment au regard du besoin médical identifié et exprimé par les professionnels de santé et les associations de patients et usagers. De plus, la Commission considère qu'au-delà de l'effet, même minime et incertain, du baclofène, une consommation excessive d'alcool doit être prise en charge de manière globale, en incluant les aspects psychosociologiques ; il importe donc de garantir un accès aux personnes le nécessitant à l'ensemble des thérapeutiques recommandées, y compris le baclofène. Ainsi, BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) constitue, en association à un suivi psychosocial axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool, une option thérapeutique de dernier recours dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec consommation d'alcool à risque élevé (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes), ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiatement. Le bénéfice potentiel du traitement est conditionné par l'observance du patient. Son utilisation doit s'accompagner d'un suivi médical rapproché en particulier pendant la phase de titration. La dose journalière maximale de baclofène est de 80 mg par jour. Le RCP précise par ailleurs qu'en l'absence d'efficacité après 3 mois de traitement, celui-ci doit être arrêté de façon progressive et qu'il n'existe pas de données issues d'études au-delà de 12 mois.
Population cible	60 000 patients /mois
Recommandations	La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités

agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM dans l'attente de données nouvelles.

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

La Commission souhaite réévaluer BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) dans un délai maximal de 3 ans, concomitamment à la spécialité BACLOCUR (baclofène).

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

Recommandations particulières inhérentes à la prise en charge

Considérant :

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

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

Demandes de données

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

La Commission souhaite réévaluer BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) dans un délai maximal de 3 ans, concomitamment à la spécialité BACLOCUR (baclofène)

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

Conditionnement

Le conditionnement actuel (boîte de 30 comprimés sécables dosés à 10 mg) est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Néanmoins, compte-tenu de la dose maximale journalière autorisée de BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) de 80 mg (correspondant à 8 comprimés à 10 mg par jour) dans le cadre d'un traitement au long cours, la Commission

souligne l'intérêt de la mise à disposition des dosages plus élevés (20 et 40 mg) en cours de développement par le laboratoire.

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable (baclofène) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de 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 (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes).

BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable (baclofène) est un générique de la spécialité de référence LIORESAL 10 mg, comprimé sécable (baclofène). Ces spécialités sont toutes deux indiquées depuis plusieurs dizaines d'années dans le traitement des contractures spastiques ; LIORESAL (baclofène) a été commercialisé depuis 1974 dans cette indication tandis que BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) a obtenu une AMM en 1990. L'extension d'indication dans l'alcoolodépendance faisant l'objet du présent avis a été obtenue par BACLOFENE ZENTIVA le 27 novembre 2020. LIORESAL 10 mg, comprimé sécable (baclofène) ne dispose pas de cette extension d'indication à ce jour.

Le contexte historique de la mise à disposition du baclofène en France dans l'indication d'alcoolodépendance est succinctement rappelé ci-dessous avec notamment :

- l'octroi de la recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans le maintien de l'abstinence et la réduction de la consommation d'alcool à partir de 2014
- l'obtention de l'AMM de BACLOCUR (baclofène) spécifiquement indiqué dans la réduction de la consommation d'alcool en 2018 et son évaluation par la Commission en 2019¹

► RTU du baclofène dans l'alcoolodépendance (2014)

En mars 2014, devant l'utilisation grandissante hors AMM du baclofène dans l'alcoolodépendance et dans l'attente des résultats de deux essais cliniques multicentriques français (ALPADIR et BACLOVILLE), une RTU avait été mise en place par l'ANSM afin d'encadrer l'usage du baclofène dans l'alcoolodépendance et de recueillir les données d'efficacité et de tolérance dans les conditions réelles d'utilisation. En parallèle, un suivi national de pharmacovigilance avait été instauré par l'ANSM dès 2011. La RTU a ainsi concerné les deux spécialités LIORESAL (baclofène) et BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) dans les deux indications suivantes^{2,3} :

- « Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles »,
- « Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation tel que défini par l'OMS chez des patients alcoolodépendants à haut risque et en échec des autres traitements disponibles »

La posologie quotidienne maximale définie par l'ANSM dans le cadre de la RTU était de 300 mg. Cette posologie a été réduite à 80 mg/jour en 2017, suite aux résultats de l'étude pharmaco-épidémiologique CNAMTS/INSERM/ANSM^{4,5}, réalisée à partir des données de prescription, en

¹ Avis de la Commission du 20 novembre 2019. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3124482/fr/baclocur-20112019-avis-ct17817 [accédé le 11/02/2021]

² ANSM. Une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est accordée pour le baclofène - Point d'information. Mars 2014. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Une-recommandation-temporaire-d-utilisation-RTU-est-accordee-pour-le-baclofene-Point-d-information>.

³ HAS. Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire du baclofène (LIORESAL 10 mg et BACLOFENE ZENTIVA 10 mg) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-05/baclofene_rtu_has_02042014_vf_post_college.pdf

⁴ CNAMTS/INSERM/ANSM. Le Baclofène en vie réelle en France entre 2009 et 2015. Usages, persistance et sécurité, et comparaison aux traitements des problèmes d'alcool ayant une autorisation de mise sur le marché. Juin 2017. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Resultats-de-l-etude-sur-les-usages-et-la-securite-du-baclofene-en-France-entre-2009-et-2015-Communiqué>

⁵ Chaignot C, Zureik M, Rey G et al. Risk of hospitalisation and death related to baclofen for alcohol use disorders: Comparison with nalmefene, acamprosate, and naltrexone in a cohort study of 165 334 patients between 2009 and 2015 in France. *Pharmacoeconomics Drug Saf.* 2018 ; 27 : 1239-48.

raison d'un risque potentiellement accru d'événements indésirables graves (y compris des décès) en particulier à des doses élevées^{6,3}

Selon l'étude pharmaco-épidémiologique CNAMTS/INSERM/ANSM^{4,5}, en décembre 2014, plus de 120 000 patients étaient traités par Baclofène et plus de 100 000 l'étaient encore début 2017 avant la prolongation de la RTU d'une année

La RTU pour les deux spécialités concernées (BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) et LIORESAL (baclofène)) a été récemment abrogée à compter du 15 février 2021 par décision de l'ANSM en date du 8 février 2021, considérant notamment la mise à disposition des spécialités BACLOCUR à base de baclofène dans l'indication thérapeutique mentionnée dans la RTU et pour le même dosage que ceux des médicaments concernés par celle-ci⁷.

► Obtention de l'AMM de BACLOCUR (baclofène) dans la réduction de la consommation d'alcool (2018) et son évaluation par la Commission (avis du 20 novembre 2019¹)

Le 22 octobre 2018, une AMM nationale a été octroyée aux spécialités BACLOCUR (baclofène), comprimé sécables à plusieurs dosages (10, 20 et 40 mg⁸) uniquement dans l'indication de réduction de la consommation d'alcool des patients alcoolo-dépendants ayant une consommation d'alcool à risque élevé et en derniers recours après échec des autres traitements médicamenteux disponibles, car les données disponibles (notamment études d'enregistrements BACLOVILLE et ALPADIR et données en vie réelle de l'étude CNAMTS/INSERM/ANSM) n'ont pas permis de conclure à un rapport bénéfice/risque favorable du baclofène au regard des alternatives disponibles.

Les différentes étapes du développement et le bienfondé de l'AMM ainsi que les documents annexes sont détaillés sur le site de l'ANSM⁹.

Les conditions suivantes ont par ailleurs été établies suite à l'octroi de l'AMM¹⁰ :

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

La Commission a évalué la spécialité BACLOCUR (baclofène) le 20 novembre 2019¹ et lui a octroyé un service médical rendu (SMR) faible dans l'indication et dans le respect strict de la posologie de l'AMM (dose maximale de 80 mg par jour), dans l'attente de données nouvelles, et ne lui a pas reconnu d'amélioration du service médical rendu (ASMR) V dans la prise en charge actuelle des patients alcoolo-dépendants. Cette évaluation a été conditionnée à un souhait de réévaluation de BACLOCUR (baclofène) dans un délai de 3 ans à la lumière des données, à collecter, d'efficacité, de tolérance et d'utilisation souhaitées par la Commission. La Commission a également recommandé la diffusion de documents d'information détaillés à destination des prescripteurs et des patients permettant de définir les modalités de traitement, au regard notamment du risque de

⁶ ANSM. Réduction de la dose maximale de baclofène à 80 mg par jour dans le cadre de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) – Communiqué. Juillet 2017. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Reduction-de-la-dose-maximale-de-baclofene-a-80mg-par-jour-dans-le-cadre-de-la-Recommandation-Temporaire-d-Utilisation-RTU-Communiqué>

⁷ <https://www.ansm.sante.fr/afssaps/Decisions/Autorisations-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Decision-du-08-02-2021-portant-abrogation-de-la-Recommandation-temporaire-d-utilisation-du-Baclofene-dans-l-alcoolo-dependance#:~:text=La%20RTU%20%C3%A9tablie%20pour%20le,compter%20du%2015%20f%C3%A9vrier%202021.> [accédé le 17/02/2021]

⁸ A noter qu'une AMM nationale a par la suite été octroyée le 13 décembre 2018 au dosage 30 mg de BACLOCUR (baclofène).

⁹ Disponible à l'adresse suivante : [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Baclofene/Baclofene-et-traitement-de-la-dependance-a-l-alcool/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Baclofene/Baclofene-et-traitement-de-la-dependance-a-l-alcool/(offset)/0) [accédé le 18/07/2019]

¹⁰ ANSM. L'ANSM octroie une autorisation de mise sur le marché pour une utilisation du baclofène dans l'alcoolo-dépendance – Communiqué. Octobre 2018. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/L-ANSM-octroie-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-une-utilisation-du-baclofene-dans-l-alcoolo-dependance-Communiqué>

mésusage, notamment par surdosage. Ces documents de bon usage sont disponibles sur le site de l'ANSM¹¹.

Il est à noter que les spécialités BACLOCUR (baclofène) aux dosages de 10, 20 et 40 mg¹² ont fait l'objet d'une suspension d'AMM transitoire durant la période du 17 juin 2020 (soit deux jours après sa commercialisation) au 25 novembre 2020 suite à un recours par l'association Collectif Baclohelp (décision du Tribunal administratif de Cergy-Pontoise du 17 juin 2020)^{13,14,15}. Cette décision de suspension a été motivée par la crainte d'un risque de rupture de traitement en cas de dosage supérieur à l'AMM¹⁷. Dans une décision rendue publique le 25 novembre 2020¹⁶, le Conseil d'État a annulé cette suspension. Les spécialités BACLOCUR (baclofène) sont ainsi à nouveau disponibles depuis décembre 2020¹⁷.

02 INDICATIONS

« Adulte

- 1- Le baclofène est indiqué comme traitement des contractures spastiques
 - de la sclérose en plaques
 - des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique)
 - d'origine cérébrale.
- 2- **Le baclofène est indiqué pour réduire la consommation d'alcool, après échec des autres traitements médicamenteux disponibles, chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes).**

Population pédiatrique (6 à 18 ans)

Le baclofène est indiqué comme traitement symptomatique des :

- Contractures spastiques d'origine cérébrale (infirmité motrice cérébrale infantile, accident cérébro-vasculaire, maladie cérébrale néoplasique ou dégénérative).
- Spasticité musculaire survenant dans les maladies de la moelle épinière d'origine infectieuse dégénérative, traumatique, néoplasique ou secondaire à une sclérose en plaques, une paralysie spinale spastique, une sclérose latérale amyotrophique, une syringomyélie, une myélite transverse. »

¹¹ <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Alcool-dependance-arrivee-de-BACLOCUR-et-fin-de-la-recommandation-temporaire-d-utilisation-RTU-pour-les-autres-specialites-a-base-de-baclofene-Lettre-aux-professionnels-de-sante> [accédé le 11/02/2021]

¹² Le dosage BACLOCUR 30 mg n'a pas fait l'objet de cette suspension d'AMM ; néanmoins, le laboratoire Ethypharm a suspendu la commercialisation de ce dosage de façon temporaire dans un souci de cohérence.

¹³ <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Alcool-dependance-l-ANSM-va-saisir-le-Conseil-d-Etat-d-un-pourvoi-en-cassation-contre-la-decision-de-suspension-en-refere-des-autorisations-de-mise-sur-le-marche-des-specialites-Baclocur-10-20-et-40-mg-Point-d-Information> [accédé le 15/02/2021]

¹⁴ <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Baclocur-10-mg-comprime-pellicule-secable-Baclocur-20-mg-comprime-pellicule-secable-Baclocur-40-mg-comprime-pellicule-secable-Laboratoires-Ethypharm-Rappel-de-lots> [accédé le 15/02/2021]

¹⁵ <http://cergy-pontoise.tribunal-administratif.fr/A-savoir/Communiques/Sante-le-tribunal-suspend-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-du-Baclocur-destine-au-traitement-de-l-alcool-dependance> [accédé le 15/02/2021]

¹⁶ <https://www.conseil-etat.fr/fr/arianeweb/CE/decision/2020-11-25/441409> [accédé le 15/02/2021]

¹⁷ <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Baclofene-dans-l-alcool-dependance-le-Conseil-d-etat-annule-la-decision-de-suspension-de-l-AMM-de-Baclocur-Point-d-Information-actualise-le-12-02-2021> [accédé le 15/02/2021]

03 POSOLOGIE

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

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

Le traitement par BACLOFENE ZENTIVA sera débuté à la posologie de 15 à 20 mg par jour en 2 à 4 prises pendant 3 jours. La dose quotidienne sera augmentée par palier de 10 mg tous les 3 ou 4 jours. L'objectif thérapeutique est la réduction de la consommation d'alcool jusqu'à un niveau de consommation à faible risque (≤ 40 g/jour pour les hommes et ≤ 20 g/jour pour les femmes). Pendant la phase de titration, l'efficacité et la tolérance de BACLOFENE ZENTIVA doivent être régulièrement évaluées, afin de déterminer une posologie optimale (adaptée à chaque patient), à savoir la dose la plus faible pour une réponse thérapeutique optimale et une tolérance acceptable. **La dose maximale est de 80 mg par jour.** En cas d'effets indésirables gênants et persistants (tels que somnolence, asthénie, insomnie, vertiges), la posologie pourra être diminuée à la dose précédemment bien tolérée. Une nouvelle tentative d'augmentation de la posologie sera effectuée après une période de stabilité et de tolérance satisfaisante de 4 jours, sans dépasser 80 mg/jour. Plusieurs tentatives pourront être faites pour atteindre la posologie optimale.

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

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

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

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

Populations spéciales

Personnes âgées (≥ 65 ans)

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

Insuffisance rénale

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

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

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

Insuffisance hépatique

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

Pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), la dose sera augmentée plus progressivement pendant la phase de titration par palier de 5 mg tous les 3 ou 4

jours. En raison du risque d'accumulation une surveillance particulière de la tolérance devra être mise en place pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. »

04 BESOIN MEDICAL

► Epidémiologie et gravité de la maladie

L'alcoolodépendance constitue un problème majeur de santé publique avec une prévalence estimée entre 1,5 et 2 millions de personnes dépendantes à l'alcool en France^{18,19}. Il s'agit d'une pathologie chronique se caractérisant par une perte de contrôle de la consommation d'alcool ainsi que par l'apparition possible mais non systématique de signes de tolérance physique ou psychique vis-à-vis de l'alcool. Elle peut induire à long terme des atteintes viscérales digestives, hépatiques, du système nerveux central et des troubles psychiques. La consommation régulière et excessive d'alcool peut également avoir des répercussions négatives sur la vie sociale (désinsertion sociale, familiale et professionnelle) et entraîner une dégradation importante de la qualité de vie.

Une consommation d'alcool excessive, aiguë ou chronique, est également une cause fréquente de décès prématuré. L'alcool constitue notamment la deuxième cause de mortalité prématurée en France avec environ 41 000 décès imputables à l'alcool en 2015 majoritairement chez les hommes (30 000 décès chez les hommes contre 11 000 chez les femmes)^{20,21}. Les principales causes de décès sont liées à la consommation chronique d'alcool et sont les cancers (n=16 000 décès ; 39%), les maladies cardio-vasculaires (n=9 900 ; 24%), les maladies digestives (n=6 800 décès dus à des cirrhoses ; 17%), les accidents et suicides (n=5 400 ; 13%) et autres maladies (> 3000 décès causés par des maladies mentales liées à l'alcool, troubles du comportement...) ^{20,21,22}.

► Seuils de consommation d'alcool à risque

La consommation excessive d'alcool peut être ponctuelle ou chronique. Actuellement, les repères de consommation problématique d'alcool diffèrent selon les organisations sanitaires publiques nationales ou internationales²³. Les niveaux de risques définis par l'OMS²⁴ sont ceux sur lesquels s'appuient les recommandations actuelles de l'EMA pour le développement des médicaments dans le traitement de l'alcoolodépendance²⁵. A noter que les seuils de consommation d'alcool à risque élevé définis par la HAS²⁶ et faisant l'objet de l'AMM de BACLOCUR (baclofène), sont alignés sur ceux de l'OMS (cf. tableau 1).

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

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

¹⁸ OFDT. <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/alcool/> [accédé le 19/07/2019]

¹⁹ Reynaud M, Parquet P.J, Lagrue G. et al. Les pratiques addictives – Usage, usage nocif et dépendance aux substances psycho-actives. Juillet 1999

²⁰ Invs – Alcool – Juillet 2019. Site Internet <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/alcool/donnees/#tabs> [accédé le 19/07/2019]

²¹ Inserm – Alcool et Santé. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alcool-sante> [accédé le 19/07/2019].

²² RUEFF B. Maladies liées à la consommation d'alcool. In : *Traité de médecine*. Godeau P, Herson S, Piette JC. Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 4^e édition, 2004; 1 : 2658-71.

²³ Belgherdi S., Mutatayi C. Palle C. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Les repères de consommation d'alcool : les standards mis en question. Septembre 2015.

²⁴ OMS. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. WHO 2000

²⁵ EMA. Guideline on the development of medicinal product for the treatment of alcohol dependence. Février 2010.

²⁶ HAS. Outil d'aide au repérage précoce et intervention brève : alcool, cannabis, tabac chez l'adulte - Rapport d'élaboration. Novembre 2014.

Risque moyen	41 – 60 g/j	31 – 60 g/j	21 – 40 g/j
Risque élevé	> 60 g/j		> 40 g/j

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

► Prise en charge

Malgré le poids de santé publique représenté par les troubles liés à la consommation d'alcool, il est estimé que seul un faible nombre de patients est en recherche de traitement avec moins de 10% bénéficiant de soins spécialisés²⁷.

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

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

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

L'objectif thérapeutique comprend deux étapes :

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

Dans ses recommandations pour le développement de médicaments pour la dépendance à l'alcool²⁸, l'Agence européenne des médicaments reconnaît également comme **objectif intermédiaire la réduction des risques liée à une diminution significative de la consommation d'alcool**. En France, la Société Française d'Alcoologie (SFA) a actualisé ses recommandations en 2014 et préconise désormais également comme cible thérapeutique l'obtention d'un changement important de la consommation d'alcool. Afin d'obtenir de meilleurs résultats, la SFA recommande d'accepter la préférence du patient pour l'abstinence ou la réduction de la consommation²⁹.

Il existe un accord professionnel fort pour considérer que le soutien psychologique assuré par tout thérapeute formé, est le fondement même de la prise en charge de toute personne en difficulté avec l'alcool³⁰. La SFA rappelle dans ces différentes recommandations que « la prescription d'un traitement médicamenteux, tout spécialement dans les conduites addictives, doit toujours s'inscrire dans une prise en charge globale et qu'un traitement médicamenteux ne peut être la seule intervention addictologique ». Les traitements pharmacologiques sont indiqués uniquement en tant que traitement d'appoint²².

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

- trois médicaments indiqués dans le maintien de l'abstinence après sevrage : AOTAL 333 mg et ses génériques (acamprosate), les génériques de REVIA 50 mg (naltrexone, REVIA n'étant plus commercialisé), et ESPERAL 500 mg (disulfirame) ;
- deux médicaments indiqués pour obtenir la réduction de la consommation d'alcool chez les patients à risque élevé :
 - SELINCRO 18 mg (nalméfène)
 - une spécialité à base de baclofène indiquée uniquement après échec des autres traitements médicamenteux disponibles, notamment SELINCRO (nalméfène) : BACLOCUR (baclofène) ; la spécialité BACLOCUR (baclofène), disponible aux dosages de 10, 20, 30 et 40 mg de baclofène, a été évaluée par la Commission le 20

²⁷ <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alcool-sante> [accédé le 07/11/2019]

²⁸ EMA. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. Février 2010

²⁹ Société Française d'Alcoologie. Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement - Recommandation de bonne pratique. Alcoologie et Addictologie 2015 ; 37 : 5-84

³⁰ Modalités de l'accompagnement du sujet alcoolo-dépendant après un sevrage, conférence de consensus ANAES-SFA, 2001

novembre 2019¹ qui lui a octroyé un SMR faible dans l'indication et dans le respect strict de la posologie de l'AMM (dose maximale de 80 mg par jour), dans l'attente de données nouvelles, et ne lui a pas reconnu d'amélioration du service médical rendu (ASMR) V dans la prise en charge actuelle des patients alcoolo-dépendants. Cette évaluation a été conditionnée à un souhait de réévaluation dans un délai de 3 ans à la lumière des données, à collecter, d'efficacité, de tolérance et d'utilisation souhaitées par la Commission.

Compte tenu du poids de santé publique représenté par l'alcoolo-dépendance avec un faible nombre de patients recevant des soins spécialisés (< 10 %)²¹ et de l'arsenal thérapeutique limité, notamment dans la réduction de la consommation d'alcool, et avec une efficacité modeste, il persiste un besoin médical important dans le traitement de l'alcoolo-dépendance, notamment après échec des autres traitements médicamenteux.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les traitements actuellement indiqués dans la prise en charge de l'alcoolo-dépendance en France sont les suivants :

- trois spécialités indiquées dans le maintien de l'abstinence après sevrage : AOTAL et ses génériques (acamprosate), REVIA et ses génériques (naltrexone) et ESPERAL (disulfirame)
- deux spécialités indiquées dans la réduction de la consommation d'alcool :
 - SELINCRO (nalméfène)
 - une spécialité à base de baclofène (BACLOCUR) réservée uniquement après échec des autres traitements médicamenteux disponibles, notamment SELINCRO (nalméfène) ;

Les trois spécialités indiquées dans le maintien de l'abstinence après sevrage (AOTAL et ses génériques (acamprosate), REVIA et ses génériques (naltrexone) et ESPERAL (disulfirame)) ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents compte-tenu de leur indication différente de celle de BACLOFENE ZENTIVA (baclofène).

De même, l'AMM de BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) précisant bien que celui-ci doit être utilisé après échec des autres traitements médicamenteux disponibles, SELINCRO (nalméfène) n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent compte-tenu du fait qu'il ne soit pas proposé au même stade de la stratégie thérapeutique.

Au total, seule la spécialité BACLOCUR (baclofène) est ainsi considérée comme un comparateur cliniquement pertinent de BACLOFENE ZENTIVA (baclofène).

05.1 Médicaments

Le comparateur cliniquement pertinent de BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) est la spécialité à base de baclofène BACLOCUR ayant été évaluée en primo-inscription le 20 novembre 2019 par la Commission et dont l'indication AMM est similaire à celle de BACLOFENE ZENTIVA (baclofène).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
BACLOCUR (baclofène) <i>Ethypharm</i>	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	Faible dans l'indication et dans le respect strict de la posologie de l'AMM (dose maximale de 80 mg par jour), dans	Compte tenu : - de la démonstration d'une supériorité du baclofène par rapport au placebo mal établie dans l'indication et à la posologie de l'AMM malgré une utilisation importante du médicament en France, notamment dans le cadre de la RTU ; - de la quantité d'effet du baclofène versus placebo, au mieux faible, observée dans un contexte d'études	Oui

	consommation d'alcool à risque élevé (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes)	l'attente de données nouvelles (avec un ISP)	- discordantes, hétérogènes et de faible niveau de preuve ; du besoin médical important à disposer de thérapeutiques dans la prise en charge de l'alcoolodépendance, en raison de l'efficacité modeste des traitements disponibles et de l'absence d'alternative appropriée et remboursable chez les patients en échec de ces traitements ; la Commission considère que BACLOCUR, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge actuelle des patients alcoolodépendants.	
--	---	--	---	--

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

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

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent de BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable (baclofène) dans l'indication AMM évaluée est la spécialité BACLOCUR, comprimé pelliculé sécable (baclofène), disponible aux dosages de 10, 20, 30 et 40 mg de baclofène.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

La spécialité BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable (baclofène) ne dispose que d'une AMM nationale.

07.1 Rappel de l'historique des données cliniques du baclofène

Pour rappel, en 2012, avant le lancement des deux études cliniques françaises (BACLOVILLE et ALPADIR), l'ANSM avait conclu que³¹ « les études cliniques comparatives en double-insu versus placebo actuellement disponibles n'avaient jusqu'à présent pas permis de conclure quant à la sécurité d'emploi et l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance, du fait de l'inclusion de petits effectifs de patients, de courtes durées de traitement (4 à 12 semaines) et de doses limitées (30 à 60 mg/j). Il s'avérait donc indispensable de mener de nouvelles études avec des doses et des durées de traitement plus importantes pour évaluer le rapport bénéfice/risque dans cette utilisation ».

En 2014, dans le cadre de la mise en place de la RTU par l'ANSM pour les deux spécialités LIORESAL et BACLOFENE ZENTIVA disponibles à base de baclofène, les données d'efficacité et de tolérance du baclofène ont été recherchées et analysées dans les deux indications suivantes :

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

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

- sur les études cliniques (Addolorato et al. 2002³², Addolorato et al 2007³³, Garbutt et al. 2010³⁴, Addolorato et al. 2011³⁵ et Addolorato et al. 2006³⁶) :

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

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

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

- sur les séries et cas cliniques (de Beaurepaire 2012³⁷, Rigal L et al. 2012³⁸) : « Ces études réalisées en ouvert, non comparatives mais à doses élevées (jusqu'à 400 mg/jour) suggèrent une efficacité du baclofène sur le besoin et la consommation d'alcool, notamment pour une population de patients souffrant d'addiction à l'alcool ; quand bien même elles seraient en elles-mêmes probablement insuffisantes si elles devaient être considérées isolément, elles constituent indéniablement un des éléments d'un faisceau en faveur d'une présomption d'efficacité et de balance bénéfice/risque favorable. »

³¹ ANSM. Baclofène et traitement de l'alcool-dépendance : l'ANSM autorise deux essais cliniques - Point d'information. Novembre 2012. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Baclofene-et-traitement-de-l-alcool-dependance-l-ANSM-autorise-deux-essais-cliniques-Point-d-information>

³² Addolorato G., Caputo F., Capristo E. et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. Alcohol & Alcoholism 2002; 37: 504-08.

³³ Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. Lancet. 2007 ; 370:1915-22.

³⁴ Garbutt et al. Efficacy and safety of baclofène for alcohol dependence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 2010.

³⁵ Addolorato et al. Dose-response effect of baclofène in reducing daily-alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 2011

³⁶ Addolorato et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. 2006

³⁷ de Beaurepaire R. Suppression of alcohol dependence using baclofen: a 2-year observational study of 100 patients. Front Psychiatry. 2012;3:103.

³⁸ Rigal L, Alexandre-Dubroeuq C, de Beaurepaire R et al. Abstinence and 'low-risk' consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among 'high-risk' drinkers. Alcohol Alcohol. 2012 ; 47:439-42.

07.2 Données d'efficacité fournies dans le cadre de la demande d'inscription de BACLOFENE ZENTIVA

Aucune étude clinique n'a été spécifiquement réalisée avec la spécialité BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable (baclofène) dans le cadre de cette extension d'indication dans l'alcoolodépendance. La demande d'inscription de BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable (baclofène) repose donc sur les données de la littérature ayant évalué l'efficacité du baclofène :

- Quatre méta-analyses^{39,40,41,42} publiées en 2018 évaluant l'efficacité du baclofène dans l'alcoolodépendance ; ces méta-analyses ont déjà été évaluées par la Commission dans l'avis d'inscription de 2019¹ rendu pour la spécialité BACLOCUR à base de baclofène et seront rappelées dans cet avis.
- Quatorze études cliniques randomisées contrôlées^{43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56} publiées entre 2002 et 2020 ayant évalué l'efficacité du baclofène par rapport à un placebo dans la réduction de la consommation d'alcool ; parmi ces études :
 - douze^{43,44,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55} ont été incluses dans les méta-analyses préalablement citées et sont par conséquent uniquement présentées en annexe à titre indicatif ;
 - une analyse post-hoc d'une étude (Addolorato et al. 2011⁴⁵) ; compte-tenu de son caractère post-hoc cette étude ne sera par conséquent pas détaillée ; les résultats sont uniquement présentés en annexe à titre indicatif ;
 - les résultats de l'étude nationale BACLOVILLE (Rigal et al. 2020⁵⁶) ; il s'agit d'une étude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, d'une durée totale de 12 mois, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du baclofène à forte dose

³⁹ Minozzi S, Saulle R, Rösner S. Baclofen for alcohol use disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2018 ; 11:CD012557.

⁴⁰ Pierce M, Sutherland A, Beraha E et al. Efficacy, tolerability, and safety of low-dose and high-dose baclofen in the treatment of alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol. (2018) 28 : 795–806.

⁴¹ Rose AK, Jones A. Baclofen: its effectiveness in reducing harmful drinking, craving, and negative mood. A meta-analysis. Addiction (2018) 113 :1396–406.

⁴² Bschor T, Henssler J, Müller M et al. Baclofen for alcohol use disorder-a systematic meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. (2018) 138 : 232–42.

⁴³ Addolorato G, Caputo F, Capristo E et al.. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. Alcohol Alcohol. 2002 ; 37 :504-8.

⁴⁴ Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. Lancet. 2007 ; 370 :1915-22.

⁴⁵ Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A et al. Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Alcohol Alcohol. 2011 ; 46 :312-7.

⁴⁶ Leggio L, Zywiak WH, Edwards SM et al. A preliminary double-blind, placebo-controlled randomized study of baclofen effects in alcoholic smokers. Psychopharmacology (Berl). 2015 ; 232 :233-43.

⁴⁷ Müller CA, Geisel O, Pelz P et al. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2015 ; 25 :1167-77.

⁴⁸ Beraha EM, Salemink E, Goudriaan AE et al. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence : A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2016 ; 26 :1950-9.

⁴⁹ Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R et al. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Alcohol Clin Exp Res. 2010 ; 34 :1849-57.

⁵⁰ Hauser P, Fuller B, Ho SB et al. The safety and efficacy of baclofen to reduce alcohol use in veterans with chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. Addiction. 2017 ; 112 :1173-83.

⁵¹ Morley KC, Baillie A, Leung S et al. Baclofen for the Treatment of Alcohol Dependence and Possible Role of Comorbid Anxiety. Alcohol Alcohol. 2014 ; 49 :654-60.

⁵² Morley KC, Baillie A, Fraser I et al. Baclofen in the treatment of alcohol dependence with or without liver disease: multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Br J Psychiatry. 2018 ; 212 : 362-9.

⁵³ Ponizovsky AM, Rosca P, Aronovich E et al. Baclofen as add-on to standard psychosocial treatment for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 1 year follow-up. J Subst Abuse Treat. 2015 ; 52 : 24-30.

⁵⁴ Krupitsky EM, Rybakova KV, Kiselev AS et al. [Double blind placebo controlled randomized pilot clinical trial of baclofen (Baclosan®) for alcohol dependence]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2015 ; 115 :53-62.

⁵⁵ Reynaud M, Aubin HJ, Trinquet F et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients-The ALPADIR Study. Alcohol Alcohol. 2017 ; 52:439-46.

⁵⁶ Rigal L, Sidorkiewicz S, Tréluyer JM et al. Titrated baclofen for high-risk alcohol consumption: a randomized placebo-controlled trial in out-patients with 1-year follow-up. Addiction. 2020. 115 : 1265-76

(progressivement croissante jusqu'à un maximum de 300 mg/jour) dans la réduction de la consommation d'alcool chez des patients ayant une consommation à risque élevé (selon les critères OMS) suivis en ambulatoire. Cette étude a été promue par l'APHP sur un financement PHRC et privé. En 2019, lors de l'examen de la spécialité BACLOCUR (baclofène)¹, la Commission a évalué le protocole modifié du laboratoire exploitant de BACLOCUR (Ethypharm) suite à leur acquisition des droits d'utilisation des données et les résultats afférents à ce protocole. Par conséquent, seront détaillés dans cet avis le protocole initial et les résultats issus tous deux de la publication Rigal et al. 2020⁵⁶.

07.3 Efficacité

7.3.1 Méta-analyses

Pour rappel ces 4 métaanalyses ont déjà été évaluées par la Commission dans l'avis relatif à l'inscription de BACLOCUR (baclofène) du 20 novembre 2019¹.

► **Méta-analyse de Minozzi et al.³⁹ (date d'analyse : janvier 2018)**

Cette méta-analyse a inclus 12 études cliniques randomisées évaluant le baclofène versus placebo. Les critères de jugement principaux évalués ont été des critères d'abstinence (pourcentage de patients en reprise d'alcool [tout verre], pourcentage de jours d'abstinence), de consommation (nombre de jours de forte consommation, nombre de verres par jour de consommation) et la tolérance. Les principaux critères de jugement secondaires ont été la durée de l'abstinence et des critères relatifs à la santé (craving, anxiété, dépression).

► **Méta-analyse de Pierce et al.⁴⁰ (date d'analyse : septembre 2017)**

Cette méta-analyse a inclus 13 études cliniques randomisées évaluant le baclofène versus placebo. Les critères de jugements principaux évalués étaient des critères d'abstinence : délai de reprise de la consommation d'alcool, pourcentage de jours d'abstinence et pourcentage de patients abstinents à la fin de l'étude.

► **Méta-analyse de Rose et al.⁴¹ (date d'analyse : octobre 2017)**

Cette méta-analyse a inclus 12 études cliniques randomisées évaluant le baclofène versus placebo. Les critères de jugement principaux évalués étaient relatifs à la consommation (nombre de jours de forte consommation) et à l'abstinence (nombre de jours d'abstinence ou taux d'abstinence) tandis que les critères de jugement secondaires étaient des critères relatifs à la santé (craving, anxiété et dépression).

► **Méta-analyse de Bschor et al.⁴² (date d'analyse : juillet 2017)**

Cette méta-analyse a inclus 14 études cliniques randomisées évaluant le baclofène versus placebo. Le critère de jugement principal évalué était l'estimation combinée de toutes les différences moyennes standardisées par un modèle à effets aléatoires, telles que calculées à partir des résultats sur le critère de jugement principal de chaque étude (correspondant à des critères d'abstinence, de consommation d'alcool et autres). Les critères de jugement secondaires évalués ont été le critère d'abstinence⁵⁷, le critère de réduction/augmentation de la consommation d'alcool⁵⁸ et la tolérance.

► **Synthèse des résultats issus des méta-analyses**

Sur les 4 méta-analyses, d'hétérogénéité très variable selon les critères :

- concernant le critère de jugement de réduction de la consommation d'alcool correspondant à l'AMM, deux méta-analyses (Minozzi et al. et Rose et al.) ont suggéré une absence de différence entre le baclofène et le placebo sur la réduction du nombre de jours de forte consommation

⁵⁷ comprenant le pourcentage de jours d'abstinence, délai de reprise d'alcool, ...

⁵⁸ comprenant la consommation d'éthanol en g/jour, le nombre de boisson alcoolisées/jour, le nombre de jours de forte consommation

d'alcool et une méta-analyse (Bschor et al.) a suggéré une absence de différence entre le baclofène et le placebo sur le critère de consommation (combinant la consommation d'alcool journalière, le nombre de boisson alcoolisées/jour et le nombre de jours de forte consommation)

- concernant les critères de jugement relatifs à l'abstinence, seules deux méta-analyses (Pierce et al. 2017 et Rose et al. 2017) ont suggéré un effet du baclofène sur le critère de délai de reprise d'alcool (uniquement à faibles doses (< 75 mg/jour)) et sur le pourcentage de patients abstinentes à la fin de l'étude.

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

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

Les méthodologies et les résultats de ces méta-analyses sont présentés respectivement dans les tableaux 2 et 3 ci-dessous.

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

Tableau 2. Méthodologie des 4 méta-analyses ayant évalué l'efficacité du baclofène dans les troubles liés à l'usage de l'alcool (par ordre chronologique selon les dates de cut-off des analyses de la plus récente à la plus ancienne)

	Minozzi et al.	Pierce et al.	Rose et al.	Bschor et al.
Type d'étude	Revue Cochrane et méta-analyse	Revue systématique et méta-analyse.	Méta-analyse	Revue systématique et méta-analyse
Date de cut-off de l'analyse	Janvier 2018	Septembre 2017	Octobre 2017	Juillet 2017
Objectif	Evaluer l'efficacité et la tolérance du baclofène dans le traitement des patients avec TUA, buvant actuellement et avec un désir d'atteindre/maintenir une abstinence ou de réduire leur consommation d'alcool.	Evaluer l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'emploi du baclofène à faibles et fortes doses chez les patients dépendants à l'alcool.	Déterminer l'efficacité du baclofène dans la réduction du comportement relatif à la consommation, le <i>craving</i> , la dépression et l'anxiété	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement à long-terme par baclofène <i>versus</i> placebo dans le traitement des TUA.
Bases consultées	Registre Cochrane spécialisé dans les drogues et l'alcool, CENTRAL, Medline, Embase, 2 autres bases de données et 2 registres d'essais cliniques, travaux de conférences et toutes les références des articles retenus.	PubMed, Clinicaltrials.gov, et le registre néerlandais des essais cliniques (trialregister.nl)	SCOPUS, PsycINFO, PubMed	Medline, PubMed, Embase et CENTRAL
Principaux critères d'inclusion des études	• Essais cliniques randomisés • <u>Traitements évalués</u> : baclofène vs placebo, aucun traitement ou tout traitement pharmacologique pour atteindre l'abstinence et réduire la consommation d'alcool • <u>Durée minimale</u> : 12 semaines dont au moins 4 semaines de traitement	• Essais cliniques randomisés en double aveugle • <u>Traitements évalués</u> : baclofène vs placebo • Avec des critères de nombre de jours d'abstinence ou de consommation d'alcool. • <u>Durée minimale</u> : 4 semaines de traitement	• Essais cliniques randomisés • <u>Traitements évalués</u> : baclofène vs placebo • Avec au moins un critère de jugement correspondant au critère principal de la méta-analyse et/ou critère secondaire • <u>Durée minimale</u> : toute durée de traitement	• Essais cliniques randomisés • <u>Traitements évalués</u> : baclofène vs placebo • <u>Durée minimale</u> : de 4 semaines de traitement
Principaux critères d'inclusion des patients	• ≥ 18 ans • Diagnostic de TUA selon DSM III, DSM-III-R, DSM-IV-TR, DSM-V et ICD-10	• Diagnostic d'alcoolodépendance selon DSM-IV ou ICD-10	NA	• Diagnostic d'alcoolodépendance, abus d'alcool ou TUA selon DSM-III-R ou plus récent, ICD-9 ou ICD-10 ou RDC (Research Diagnostic Criteria)
Nombre total d'études et de patients (N)	12 N =1 128	13 N=1 492	12 N =1 168	14 N=1 522

Nombre d'études évaluant le baclofène et nombre de patients traités par baclofène selon la dose (n)	12 Faibles doses (< 75 mg/jour) : n = 342 Fortes doses (≥ 75 mg/j) : n=259	13 Faibles doses (< 75 mg/jour) : n = 333 Fortes doses (≥ 75 mg/j) : n=453	12 Faibles doses (< 75 mg/jour) : n = 323 Fortes doses (≥ 75 mg/j) : n=259	14 Faibles doses (< 75 mg/jour) : n = 343 Fortes doses (≥ 75 mg/j) : n=456
Critères de jugement principaux	<u>Critères d'abstinence :</u> - pourcentage de patients en reprise d'alcool (toute dose) - pourcentage de jours d'abstinence <u>Critères de consommation :</u> - nombre de jours de forte consommation (HDD) - augmentation du nombre de verres par jour de consommation	<u>Critères d'abstinence :</u> - délai de reprise de la consommation d'alcool, - pourcentage de jours d'abstinence - taux de patients abstinents à la fin de l'étude	- nombre de jours de forte consommation - nombre de jours d'abstinence - taux d'abstinence	Estimation combinée de toutes les différences moyennes standardisées du critère de jugement principal de chaque étude (correspondant à des critères d'abstinence, de consommation d'alcool et autres)
Principaux critères de jugements secondaires	- durée de l'abstinence cumulée - craving - anxiété - dépression	NA	- <i>craving</i> - anxiété - dépression	- Critère d'abstinence - Critère de consommation d'alcool - Tolérance

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

Tableau 3. Principaux résultats des 4 méta-analyses ayant évalué l'efficacité du baclofène dans les troubles liés à l'usage d'alcool

Critères de jugement	Posologie/jour de baclofène	Minozzi et al. (analyse janvier 2018)	Pierce et al. (analyse septembre 2017)	Rose et al. (analyse février 2017)	Bschor et al. (analyse juillet 2017)
Critères de jugement relatifs à la réduction de la consommation d'alcool, correspondant à l'AMM actuelle de BACLOCUR					
Nombre de jours de forte consommation, DMS [IC _{95%}]	Total	0,25 [-1,25 ; 1,76] I ² 0,0%	-	-0,26 [-0,68 ; 0,15] I ² 95%	-
	Faibles doses (< 75 mg/jr)	-	-	-	-
Consommation moyenne totale d'alcool DMS [IC _{95%}]	Faibles doses (< 75 mg/jr)	-	-	-	-
Critère de consommation d'alcool ^b DMS [IC _{95%}]	Total	-	-	-	0,28 [0,00 ; 0,56] I ² 72%
Nombre moyen de verres par jour de consommation DMS [IC _{95%}]	Faibles doses (< 75 mg/jr)	1,55 [1,32 ; 1,77] I ² 0.0%	-	-	-
Critères de jugement relatifs au maintien de l'abstinence/à l'abstinence					
Délai de reprise d'alcool DMS [IC _{95%}]	Total	-	0,42 [0,19 ; 0,64] I ² 60%	-	-
	Faibles doses (< 75 mg/jr)	-	0,57 [0,30 ; 0,84]	-	-
	Fortes doses (≥ 75 mg/j)	-	0,12 [-0,07 ; 0,28]	-	-
Pourcentage de reprise d'alcool (toute dose) RR [IC _{95%}]	Total	0,88 [0,74 ; 1,04] I ² = 77%	-	-	-
Pourcentage/ nombre de jours d'abstinence DMS [IC _{95%}]	Total	0,39 [-11,51 ; 12,29] I ² 96%	0,21 [-0,24 ; 0,66] I ² 83%	0,03 [-0,10 ; 0,15] I ² 23%	-
	Faibles doses (< 75 mg/jr)	-	-	-	-
Pourcentage de patients abstinentes à la fin de l'étude OR [IC _{95%}]	Total	-	1,93 [1,17 ; 3,17] I ² 65%	2,67 [1,03 ; 6,93] I ² 76%	-
	Faibles doses (< 75 mg/jr)	-	2,29 [0,95 ; 5,51]	-	-
	Fortes doses	-	1,63 [0,89 ; 2,99]	-	-

	(≥ 75 mg/j)				
Critère d'abstinence^a <i>DMS [IC_{95%}]</i>	Total	-	-	-	0,20 [-0,08 ; 0,49] I ² 74%
Autres critères de jugement					
Diminution du craving <i>DMS [IC_{95%}]</i>	Total	1,38 [-1,28 ; 4,03] I ² 72%	-	-0,13 [-0,36 ; 0,09] I ² 87%	-
Diminution des symptômes dépressifs <i>DMS [IC_{95%}]</i>	Total	0,27 [0,05 ; 0,48] I ² 0,0%	-	0,06 [-0,22 ; 0,34] I ² 87%	-
Diminution de l'anxiété <i>DMS [IC_{95%}]</i>	Total	0,07 [-0,14 ; 0,28] I ² 16%	-	-0,03 [-0,24 ; 0,18] I ² 75%	-

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

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

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

Résultat significatif, en faveur du baclofène

Résultat significatif, en faveur du placebo

Résultat non significatif

7.3.2 Publication Rigal et al. 2020 – Etude BACLOVILLE

Pour rappel, en 2019, lors de l'examen de la spécialité BACLOCUR (baclofène)¹, la Commission a évalué le **protocole modifié** de l'étude BACLOVILLE par le laboratoire exploitant de BACLOCUR (Ethypharm) suite à leur acquisition des droits d'utilisation des données et les résultats afférents à ce protocole modifié. Le protocole avait notamment été modifié sur l'objectif principal de l'étude et son critère de jugement principal associé correspondant à une évaluation de la réduction de la consommation quotidienne d'alcool à 6 mois de traitement (*versus* une évaluation du taux de patients ayant une consommation à faible risque ou nulle à 1 an de traitement dans le protocole initial).

La méthodologie et les résultats présentés ci-dessous sont ceux correspondant au **protocole initial** de l'étude et décrits dans la publication Rigal et al. 2020⁵⁶.

■ Méthodes

Référence	Rigal L, Sidorkiewicz S, Tréluyer JM et al. Titrated baclofen for high-risk alcohol consumption: a randomized placebo-controlled trial in out-patients with 1-year follow-up. <i>Addiction</i> . 2020. 115 : 1265-76
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01604330
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du baclofène titré par rapport au placebo pour l'obtention d'une consommation d'alcool à faible risque ou nulle à 1 an, selon la définition de l'OMS, chez des patients ambulatoires avec une consommation d'alcool excessive dans le cadre de soins primaires.
Type de l'étude	Etude pragmatique de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : juin 2012- juin 2013. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : Juin 2014 Etude conduite dans 62 centres (médecins généralistes) en France, répartis en 9 aires ⁵⁹
Principaux critères d'inclusion	- âge ≥ 18 ans et ≤ 65 ans ; - ayant demandé un avis médical pour une consommation d'alcool à risque élevé selon l'OMS⁶⁰ au cours des 3 derniers mois et exprimant le désir de devenir abstinent ou d'avoir une consommation à faible niveau de risque ; - n'ayant pas pris de médicament pour le maintien de l'abstinence (acamprosate, naltrexone) ou la prévention de la rechute (disulfirame) dans les 15 jours précédant l'étude ; - non sevré ou sevré depuis moins d'un mois.
Principaux critères de non inclusion	- patient recevant ou ayant reçu un traitement par baclofène ; - femme enceinte, allaitante ou en âge de procréer et sans méthode de contraception efficace ; - porphyrie ; - maladie de Parkinson ; - maladie psychiatrique sévère (psychoses, notamment schizophrénie et troubles bipolaires) pouvant compromettre l'observance.
Schéma de l'étude	Les patients inclus ont été randomisés dans 2 groupes de traitement (baclofène ou placebo) puis suivis pendant 12 ou 14 mois en cas de souhait d'arrêt du baclofène après un an de traitement. Les patients devaient recevoir le traitement pendant 12 mois au total. Les visites de suivi ont eu lieu 2 fois par mois le premier et le dernier mois de l'année et 1 fois par mois les autres mois de l'année. Des visites de suivi supplémentaires ont été autorisées.

⁵⁹ Les 9 aires de répartition des centres en France ont été les suivantes : Paris, Seine-Saint-Denis, Strasbourg, Avignon, Nice, Rennes, Lille, Poitiers et Montpellier.

⁶⁰ La consommation à risque élevé correspondait à :

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

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

	Les consommations d'alcool ont été recueillies quotidiennement par le patient dans un carnet de suivi et vérifiées chaque mois lors des visites. En cas de données manquantes, celle-ci ont été complétées pendant la consultation.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1), après stratification sur les centres investigateurs groupés⁵⁹ pour recevoir : <u>Groupe Baclofène</u> : - baclofène par voie orale 3 fois par jour <u>Groupe Placebo</u> : - placebo par voie orale 3 fois par jour <u>Adaptations de traitement</u> : La durée de traitement a été planifiée pendant un an (14 mois pour les patients prenant du baclofène et souhaitant arrêter après un an de traitement). La dose initiale administrée a été de 15 mg/j (<i>i.e.</i> 5 mg 3 fois par jour) puis a été augmentée progressivement (par dose de 5 mg ou 10 mg) et en prenant en compte l'efficacité et la tolérance (en particulier la somnolence) jusqu'à une dose maximale autorisée de 300 mg/jour. Une fois les patients stabilisés, selon l'efficacité et la tolérance du traitement, l'investigateur était libre de rechercher la dose minimale efficace, en prescrivant une diminution de la posologie par palier de 30 mg par semaine. L'augmentation des doses était libre au cours de l'étude même si un schéma a été proposé dans le protocole de l'étude (titration pendant 12 semaines). <u>Switch sous baclofène en ouvert</u> : le protocole a été modifié au cours de l'étude (cf. rubrique « Méthode d'analyse des résultats – principaux amendements au protocole » ci-dessous) afin de permettre aux patients de « switcher » sous baclofène en ouvert en cas d'inefficacité à la dose de 300 mg.
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients ayant une consommation à faible niveau de risque ou abstinent au mois 12 de traitement sans « switch » sous baclofène en ouvert ou décès lié à l'étude ou à l'alcool⁶¹. L'analyse a été réalisée dans la population ITT
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement non hiérarchisés considérés comme exploratoires</u> : - Pourcentage de patients ayant une consommation à faible niveau de risque ou abstinent au mois 12 de traitement <u>avec les patients ayant « switché » sous baclofène en ouvert non considérés comme des échecs</u> sauf en cas d'objectif non atteint (<i>i.e.</i> consommation d'alcool supérieure à faible risque) ; - consommation journalière d'alcool à chaque période de 28 jours⁶¹ ; - nombre de jours d'abstinence à chaque période de 28 jours⁶¹ ; - nombre de jours de forte consommation à chaque période de 28 jours⁶¹ ; - craving⁶² : échelle visuelle analogique EVA, questionnaire OCDS, - dépendance selon le DSM-IV ; - qualité de vie : questionnaire SF-36⁶³ ; - score d'anxiété HAD⁶⁴ ;

⁶¹ Les consommations d'alcool ont été recueillies quotidiennement par le patient grâce à un agenda de suivi. L'année de suivi a été divisée en 13 périodes de 28 jours (du mois 0 au mois 12),

⁶² Le craving correspond à l'envie irrépressible de consommer de l'alcool du patient. Il a été mesuré au cours de l'étude par :

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

⁶³ Le questionnaire SF-36 (Short Form-36) est un questionnaire générique d'évaluation de la qualité de vie. Il comporte 36 questions items répartis dans 8 dimensions d'état de santé correspondant à 2 composantes physique et mentale.

La composante physique inclut les 4 dimensions suivantes : le fonctionnement physique (10 items), les limitations dues à l'état physique (4 items), les douleurs physiques (2 items) et l'état de santé général (5 items)

La composante mentale inclut les 4 dimensions suivantes : la vitalité (4 items), le fonctionnement social (2 items), les limitations dues aux problèmes émotionnels (3 items), la santé psychique (5 items).

Un score pour chaque dimension est calculé variant de 0 (pire qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie)

⁶⁴ L'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale) évalue les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 7 items se rapportant à l'anxiété et 7 items se rapportant à la dépression, tous cotés de 0 à 3, permettant l'obtention de deux

Taille de l'échantillon	Le calcul initial de nombre de sujets nécessaires de l'étude a été le suivant : prenant en compte : - l'hypothèse de 20% des patients sous placebo et 45% des patients sous baclofène ayant une consommation d'alcool à faible niveau de risque ou nulle à un an, - un pourcentage de patients perdus de vue de 30% estimé à partir des données de la littérature, - un risque alpha de 5%, - une puissance de 90%, Le nombre de sujets nécessaires a été de 320 patients randomisés (160 dans chaque groupe). Un certain nombre de patients ayant été inclus à tort et n'ayant donc pas été randomisés, il a été nécessaire d'inclure, au maximum, 330 patients dans l'étude.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse principale</u> Le pourcentage de patients ayant une consommation à faible niveau de risque ou nulle à un an a été comparé entre les deux groupes à l'aide d'un test du Chi-2. L'analyse a été réalisée dans la population ITT. Les patients perdus de vue, ou ayant interrompu le traitement ont été considérés comme en échec. L'année de suivi a été divisée selon 13 périodes de 28 jours (du mois 0 au mois 12). <u>Analyse des critères de jugement secondaires</u> Les moyennes ont été comparées par des tests t de Student ou, si nécessaire par un test de Wilcoxon. Les comparaisons de pourcentages ont été effectuées à l'aide de test du Chi-2 ou de tests de Pearson, ou si nécessaire de tests exacts de Fisher. Pour le critère de jugement secondaire de consommation à faible niveau de risque ou abstinent à 12 mois de traitement avec les patients ayant « switché » sous baclofène en ouvert non considérés comme des échecs⁶⁵, les consommations d'alcool (reportées ou imputées) ont été utilisées pour définir les succès ou les échecs. Les données quantitatives ont été exprimées sous forme de moyenne $\pm$ écart type ou de médiane avec son intervalle interquartile, et les données qualitatives ont été exprimées sous forme de pourcentage avec un intervalle de confiance à 95%. <u>Imputation des données manquantes de consommation d'alcool</u> - Imputation multiple (<u>méthode principale</u> appliquée à toutes les analyses) - <u>Analyses de sensibilité sur le critère de jugement principal</u> : deux analyses ont été réalisées : - o <u>1^{ère} analyse</u> : les patients perdus de vue, n'ayant pas retourné leur carnet de suivi au mois 12 ou ayant retourné leur carnet de suivi au mois 12 mais avec > 7 jours de consommation manquants (<i>i.e.</i> 25% des données manquantes du mois) ont été considérés comme des échecs (comme défini dans le protocole initial) - o <u>2^{ème} analyse</u> : les données de consommation manquantes durant le mois 12 ont été remplacées par des valeurs imputées, mais les patients présentant des carnets de suivi sans aucune donnée renseignée ont été considérés comme des échecs. <u>Populations d'analyse</u> <u>Population ITT (en intention de traiter)</u> : ensemble des patients randomisés, analysés selon le groupe dans lequel ils ont été alloués (indépendamment d'avoir été traités ou non ou de toute autre déviation du protocole). <u>Population de tolérance (SAF)</u> : ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement étudié et analysés selon le traitement effectivement reçu. <u>Principaux amendements au protocole</u> : trois modifications ont été effectuées après le début de l'étude

scores totaux (anxiété et dépression) côtés de 0 (symptomatologie la moins sévère) à 21 (symptomatologie la plus sévère). Un score ≤ 7 indique une absence de symptomatologie, un score de 8 à 10 indique une symptomatologie douteuse tandis qu'un score ≥ 11 indique une symptomatologie certaine.

⁶⁵ sauf en cas de consommation d'alcool supérieure à faible risque à 12 mois

- Possibilité de « switch » sous baclofène en ouvert : le traitement à l'étude attribué (placebo ou baclofène) devait être poursuivi pendant 1 an. Cependant, en cas d'inefficacité à la dose de 300 mg/jour et après concertation avec le médecin, il a été permis aux patients d'arrêter le traitement de l'étude et de recevoir du baclofène en ouvert sans lever l'aveugle du groupe initial et tout en poursuivant le suivi de l'étude.
Cette possibilité a été intégrée au cours de l'étude (le 13 septembre 2012) afin d'éviter un arrêt prématuré de celle-ci par des patients qui auraient pu se voir prescrire du baclofène par un médecin en dehors. A cette date de modification du protocole, 70/162 patients (43 %) et 84/158 patients (53 %) avaient été respectivement inclus dans le groupe baclofène et le groupe placebo.
- Modification du critère de jugement principal : le protocole initial précisait que le critère de jugement principal était le pourcentage de patients présentant un faible niveau de risque de consommation (selon les critères de l'OMS) ou aucune consommation à un an. Cette définition a été clarifiée afin de tenir compte de la possibilité de prescription de baclofène en ouvert. La reformulation a ainsi été la suivante : « une consommation d'alcool nulle ou à faible risque selon les critères de l'OMS au cours du mois 12, sans « switch » au baclofène en ouvert ». Les patients recevant du baclofène en ouvert avant la fin de l'étude pour quelque raison que ce soit ont donc été considérés en échec, tout comme les patients décédés, si leur décès était lié à l'alcool ou à l'étude.
- Modification de l'imputation des données manquantes : pour le critère de jugement principal, le protocole initial précisait que les patients arrêtant l'étude pour manque d'efficacité ou d'événements indésirables ainsi que ceux ne fournissant pas de consommation d'alcool au mois 12 étaient considérés comme des échecs. Sur la base de nouvelles recommandations^{66,67,68} la méthode d'imputation des données de consommation d'alcool manquantes au cours du suivi a été modifiée afin d'utiliser l'imputation multiple.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 320 patients ont été randomisés parmi lesquels 162 dans le groupe baclofène et 158 dans le groupe placebo, correspondant à la population ITT (cf. figure 1).

Parmi les 320 patients randomisés, le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude prématurément a été de 30 % (n=49/162) dans le groupe baclofène et 34 % (n=53/158) dans le groupe placebo (cf. figure 1) avec comme principales causes d'arrêt : la perte de vue (14 % *versus* 18 %), le retrait de l'étude (10 % *versus* 14 %), le décès (n=7 *versus* n=2) et la tolérance (n=3 *versus* n=1)

⁶⁶ Hallgren K. A., Witkiewitz K. Missing data in alcohol clinical trials: a comparison of methods. Alcohol Clin Exp Res 2013; 37: 2152–60.

⁶⁷ Witkiewitz K., Finney J. W., Harris A. H. S. et al. Recommendations for the design and analysis of treatment trials for alcohol use disorders. Alcohol Clin Exp Res 2015; 39: 1557–70.

⁶⁸ Witkiewitz K., Falk D. E., Kranzler H. R. et al. Methods to analyze treatment effects in the presence of missing data for a continuous heavy drinking outcome measure when participants drop out from treatment in alcohol clinical trials. Alcohol Clin Exp Res 2014; 38: 2826–34.

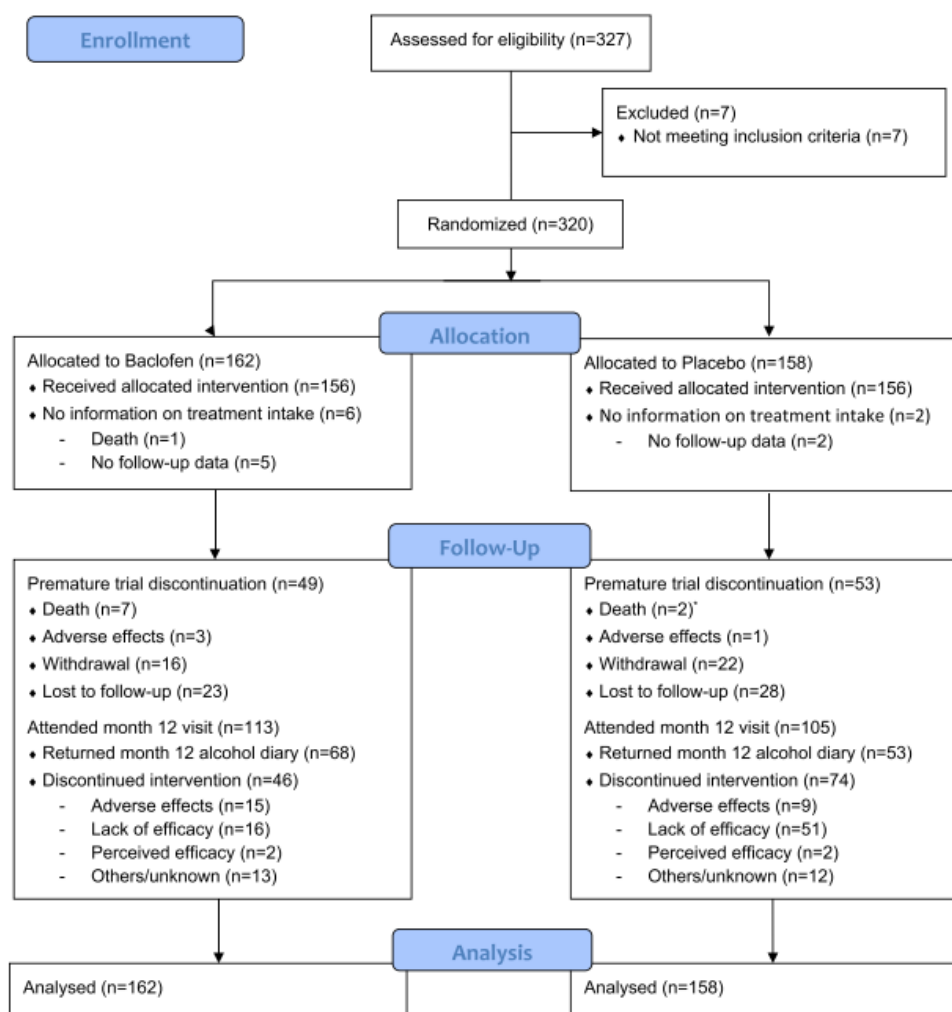


Figure 1. Diagramme de répartition des populations dans l'étude BACLOVILLE (population ITT)

Parmi les 320 patients randomisés, le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement étudié prématurément a été de 59 % (n=95/162) dans le groupe baclofène et 80 % (n=127/158) dans le groupe placebo. La durée médiane de traitement a été de 34 semaines dans le groupe baclofène et 20 semaines dans le groupe placebo (cf. tableau 4).

Parmi les 320 patients randomisés, le pourcentage de patients ayant « switché » pour recevoir du baclofène en ouvert a été plus important dans le groupe placebo que dans le groupe baclofène : 38 % versus 12 % respectivement au mois 12 (cf. tableau 4). Ces modifications de traitement ont conduit à distinguer deux périodes d'analyse de la tolérance pour limiter les biais majeurs d'évaluation de la tolérance (cf. rubrique « 7.3.1.2. Tolérance de l'étude BACLOVILLE »).

Le pourcentage de patients ayant retourné leur carnet de suivi de consommation au mois 12 a été de 42 % (n=68/162) dans le groupe baclofène *versus* 34 % (n=53/158) dans le groupe placebo parmi lesquels 24 % (n=39/162) *versus* 22 % (n=35/158) ayant complètement renseigné ce carnet de suivi respectivement dans chaque groupe (cf. tableau 4). Les patients n'ayant pas complété leur dernier mois de carnet de suivi étaient plus fréquemment alcoolodépendants et avaient une consommation journalière moyenne d'alcool plus élevée que ceux ayant complètement renseigné ou partiellement renseigné leur carnet de suivi.

Tableau 4. Répartition des patients selon le traitement pris et le remplissage de leurs carnets de suivi au mois 12 – Etude BACLOVILLE (population ITT)

	Groupe baclofène n=162	Groupe placebo n=158
Patients ayant arrêté le traitement au mois 12, n (%)	95 (59)	127 (80)
Patients ayant « switché » pour recevoir du baclofène en ouvert au mois 12, n (%)	19 (12)	60 (38)
Patients ayant retourné leur carnet de suivi au mois 12, n (%)	68 (42)	53 (34)
- Complètement renseigné, n (%)	39 (24)	35 (22)
- Partiellement renseigné, n (%)	29 (18)	18 (11)

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les patients inclus dans la population ITT, l'âge médian était de 46 ans dans le groupe baclofène et 47 ans dans le groupe placebo et 70 % étaient des hommes. La quasi-totalité des patients (95%) étaient alcoolo-dépendants selon le DSM-IV avec une consommation moyenne d'alcool de 129 g/j.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été similaires entre les deux groupes.

► Exposition au traitement

La dose médiane maximale atteinte après titration a été de 180 mg/jour (écart interquartile Q1-Q3 : 100-270) dans le groupe baclofène et 210 mg/jour (Q1-Q3 : 138-290) dans le groupe placebo. Vingt patients (dont 9 dans le groupe baclofène) ont eu une cure de désintoxication et 45 patients (dont 28 dans le groupe baclofène) ont été hospitalisés.

Il est à noter qu'un quart des patients du groupe baclofène (soit 41/162 patients) ont reçu une dose < 100 mg/jour au cours de l'étude correspondant à un effectif limité. Aucune analyse d'efficacité n'a été réalisée chez les patients ayant reçu une dose maximale de 80 mg/j, correspondant à la dose maximale validée par l'AMM de BACLOFENE ZENTIVA (baclofène).

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

► Critère de jugement principal (population ITT)

Le taux de succès défini par les patients à faible risque de consommation d'alcool ou abstinents au mois 12 (avec les patients ayant « switché » sous baclofène en ouvert étant considérés comme des échecs) a été supérieur dans le groupe baclofène par rapport au groupe placebo : 57 % versus 36 % correspondant à une différence absolue de 21 % [IC_{95%} [8,1 -33,8] et un risque relatif de 1,59 (IC_{95%} [1,17 -2,15] ; p=0,003).

Il convient d'analyser ces résultats au regard :

- du taux important de données manquantes imputées : n=101/162 (62 %) dans le groupe baclofène et n=79/158 (50 %) dans le groupe placebo, pouvant induire un biais dans l'estimation de l'effet réel du traitement,
- du pourcentage plus élevé de patients ayant « switché » sous baclofène en ouvert (et ainsi considérés comme étant en échec) dans le groupe placebo par rapport au groupe baclofène (respectivement 38 % versus 12 %) pouvant conduire à une sur-estimation de l'efficacité du baclofène.

Le détail de la répartition des succès et échecs relatifs au critère de jugement principal est présenté dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5. Détail des résultats portant sur le critère de jugement principal de l'étude BACLOVILLE (population ITT)

Critère de jugement principal	Groupe baclofène (n=162)	Groupe placebo (n=158)
Abstinente ou à faible-risque de consommation d'alcool au mois 12 (patients ayant « switché » considérés comme des échecs)		
Patients randomisés, n (%)	162 (100)	158 (100)
- Switch (échec de traitement), n (%)	19 (12)	60 (38)
- Faible risque de consommation (succès de traitement), n (%)	92 (57)	57 (36)
o Complété	24 (15)	12 (8)
o Imputé comme succès*	68 (42)	45 (28)
- Au-dessus de faible risque de consommation (échec de traitement), n (%)	46 (28)	40 (25)
o Complété	13 (8)	6 (4)
o Imputé comme échec*	33 (20)	34 (22)
- Décès potentiellement lié à l'alcool (échec de traitement), n (%)	5 (3)	1 (< 1)

*moyenne sur les 100 imputations

Les différentes analyses de sensibilité selon l'imputation des données manquantes ont rapporté des résultats cohérents avec l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaires non hiérarchisés, considérés comme exploratoires (population ITT)

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.

Il a été suggéré :

- une absence de différence entre les 2 groupes :
 - o sur le taux d'abstinence ou de faible-risque de consommation d'alcool au mois 12 lorsque les patients ayant « switché » sous baclofène en ouvert n'ont pas été considérés comme des échecs, sauf en cas de non atteinte de l'objectif⁶⁵
 - o sur le nombre de jours de forte consommation d'alcool au cours de l'étude
- une différence entre les deux groupes en faveur du groupe baclofène :
 - o sur la consommation journalière d'alcool par mois au cours de l'étude : différence moyenne d'environ - 10 g entre les deux groupes entre les mois 6 et 12
 - o sur le nombre de jours d'abstinence au cours de l'étude : différence moyenne de + 3 jours entre les deux groupes entre le mois 3 et la fin de l'étude

Les résultats des critères de jugement secondaires relatifs à la consommation d'alcool sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6. Résultats des critères de jugement secondaires non hiérarchisés relatifs à la consommation d'alcool de l'étude BACLOVILLE - analyses avec imputation multiple (population ITT)

Critères de jugement secondaires	Groupe baclofène (n=162)		Groupe placebo (n=158)		Différence absolue [IC_{95%}]	RR [IC_{95%}]
	n patients évalués	Succès (%)	n patients évalués	Succès (%)		
Abstinente ou à faible-risque de consommation d'alcool au mois 12 (patients ayant « switché » non considérés comme des échecs sauf en cas de non atteinte de l'objectif)	162	(62)	158	(55)	6 [-7 ; 20]	1,1 [0,9 ; 1,4]
Consommation journalière d'alcool au mois 12 (g/j)						
Moyenne (ET)	162	34 (42)	158	45 (49)	-11 [-23 ; 2]	
Nombre de jours d'abstinence au mois 12						
Moyenne (ET)	162	15 (11)	158	11 (11)	3,3 [0,2 ; 6,5]	

Nombre de jours de forte consommation d'alcool (HDD) au mois 12						
Moyenne (ET)	162	6 (9)	158	8 (10)	-2,0 [-4,8 ; 0,8]	

ET : écart type, [IC_{95%}] : intervalle de confiance à 95 %, RR : risque relatif

Questionnaires d'évaluation des troubles associés

- Score OCDS (craving)

Les scores totaux et les sous-scores obsession et compulsion ont diminué au cours de l'étude dans les 2 groupes de traitement. Les résultats sont limités par le pourcentage important de données manquantes et par conséquent, les faibles effectifs analysés (n=117/162 patients dans le groupe baclofène et 94/158 patients dans le groupe placebo à 3 mois, n=91/162 et 76/158 patients à 6 mois et 85/162 et 80/158 patients à 12 mois).

- Score HAD (anxiété/dépression)

Une diminution des scores d'anxiété, de dépression et du score total a été observée tout au long de l'étude dans les 2 groupes. Les résultats sont également limités par le pourcentage important de données manquantes et par conséquent, les faibles effectifs analysés (n=117/162 patients dans le groupe baclofène et 102/158 patients dans le groupe placebo à 3 mois, n=90/162 et 77/158 patients à 6 mois et 86/162 et 78/158 patients à 12 mois).

- Dépendance selon le DSM-IV

Une diminution du taux de patients alcoolodépendants a été observée au cours de l'étude dans les 2 groupes de traitement.

07.4 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude BACLOVILLE dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire SF-36⁶³.

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

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

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

07.5 Tolérance

7.5.1 Publication Rigal et al. 2020⁵⁶ – Etude BACLOVILLE

La population de tolérance rapportée dans la publication Rigal et al. 2020⁵⁶ correspond à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement étudié au cours de l'étude BACLOVILLE et a intégré les patients traités par baclofène « en ouvert » dans le groupe baclofène évalué. Pour rappel, 320 patients ont été randomisés dans l'étude BACLOVILLE dont 162 dans le groupe baclofène et 158 dans le groupe placebo. Parmi ceux-ci, le nombre de patients ayant « switché » sous baclofène en ouvert a été de 19 patients dans le groupe baclofène et 60 patients dans le groupe placebo, portant ainsi la population de tolérance totale à 223 patients dans le groupe baclofène et 158 patients dans le groupe placebo.

La durée médiane de traitement a été de 34 semaines dans le groupe baclofène et 20 semaines dans le groupe placebo.

Les résultats décrits par la suite concernent les patients inclus dans la population de tolérance (n= 223 patients dans le groupe baclofène et 158 patients dans le groupe placebo).

Le pourcentage de patients ayant présenté un événement indésirable (EI) a été de 86 % dans le groupe baclofène et 80 % dans le groupe placebo. Les principaux EI ont été la somnolence (56 % dans le groupe baclofène versus 42 % dans le groupe placebo), la fatigue (49 % versus 33 % respectivement), les vertiges (35 % versus 20 % respectivement) et l'insomnie (40 % versus 35 % respectivement).

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI lié au traitement a été de 78 % dans le groupe baclofène versus 69 % dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 38 % dans le groupe baclofène versus 23 % dans le groupe placebo. Les principaux EI graves ont été l'insomnie (n=13 patients (6 %) dans le groupe baclofène versus n=4 patients (3 %) dans le groupe placebo), la somnolence (n=9 patients (4 %) versus n=3 patients (2 %)), la dépression, les idées suicidaires et le suicide (n=17 patients versus n=4 patients), des troubles des fonctions cognitives⁶⁹ (n=9 patients (4%) versus n=2 patients (1 %)), les vertiges (n=8 patients (4 %) versus n= 0 patient), les chutes (n= 11 patients (5 %) versus n= 7 patients (4 %)) et des troubles de la mémoire (n=4 patients (2 %) versus n= 1 patient (< 1 %) respectivement).

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave lié au traitement a été de 16 % dans le groupe baclofène versus 3 % dans le groupe placebo.

Au total, dix patients sont décédés dans le groupe baclofène (incluant un suicide et un décès observé avant le début du traitement) et trois patients dans le groupe placebo. Aucun décès n'a été classé comme potentiellement lié au traitement par l'investigateur.

Trois épisodes maniaques ont été rapportés dans le groupe baclofène et aucun dans le groupe placebo.

Étude de pharmaco-épidémiologie CNAMTS/ANSM/INSERM4,5

« Cette étude décrit le pronostic clinique (hospitalisation, décès) tel qu'il a pu être établi dans la population française ayant débuté un traitement par baclofène en dehors de son indication en neurologie (personnes sans code CIM10 correspondant à une pathologie évocatrice d'une utilisation neurologique de baclofène, 47614 patients) sur la période 2009-2015. L'échantillon sélectionné a été comparé dans un second temps avec un échantillon témoin sélectionné de la même manière, mais pour des patients ayant débuté dans la même période un traitement par Disulfirame, Acamprosate, Naltrexone ou Nalmefène (11720 patients). L'ajustement des deux échantillons a été effectué sur les caractéristiques individuelles disponibles dans la base de données médico-administratives.

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

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

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

⁶⁹ Les troubles des fonctions cognitives comprenaient les troubles de l'attention, l'état confusionnel, la désorientation, une déficience cognitive et les troubles de la parole.

7.5.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) v0.2 en date du 21 septembre 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Surdosage - Syndrome de sevrage - Troubles psychiatriques - Chute - Utilisation concomitante avec de l'alcool - Utilisation concomitante avec des dépresseurs du système nerveux central - Syndrome d'apnée du sommeil - Utilisation pendant la grossesse
Risques importants potentiels	- Tendance suicidaire - Abus et Mésusage - Utilisation pendant l'allaitement - Convulsions
Informations manquantes	- Utilisation à long terme

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

7.5.3 Données issues du RCP

« Survenant le plus souvent en début de traitement (ex : sédation) lors d'une augmentation trop rapide de la posologie ou d'utilisation de doses trop élevées, ils sont le plus souvent transitoires et peuvent être atténués ou supprimés par une réduction de la posologie. Ils imposent rarement l'arrêt du traitement.

Ils sont parfois plus sévères chez les personnes âgées, ou ayant des antécédents psychiatriques ou des troubles vasculaires cérébraux.

Le seuil épiléptogène pouvant être abaissé, des crises peuvent survenir en particulier chez les épileptiques.

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par ordre décroissant de fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ et $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système nerveux	
<i>Très fréquent :</i>	sédation, somnolence surtout en début de traitement
<i>Fréquent :</i>	confusion, vertiges, céphalées, insomnie, ataxie, tremblements
<i>Rare :</i>	paresthésie, dysarthrie, dysgueusie, acouphène
<i>Fréquence indéterminée :</i>	abaissement du seuil épiléptogène chez les épileptiques, augmentation paradoxale de la spasticité chez certains patients.
Affections psychiatriques	
<i>Fréquent :</i>	état euphorique, dépression, hallucinations
Affections oculaires	
<i>Fréquent :</i>	troubles de l'accommodation
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
<i>Rare :</i>	hypotonie musculaire pouvant être corrigée par une diminution de la dose administrée en journée et par une augmentation éventuelle de la dose vespérale.
Affections cardiaques	
<i>Rare :</i>	bradycardie
Affections respiratoires	
<i>Fréquent :</i>	dépression respiratoire

Affections vasculaires	
<i>Fréquent :</i>	hypotension
Affections gastro-intestinales	
<i>Très fréquent :</i>	nausées
<i>Fréquent :</i>	vomissements, constipation, diarrhées, sécheresse buccale
<i>Rare :</i>	douleurs abdominales, anorexie
Affections hépatobiliaires	
<i>Rare :</i>	fonction hépatique anormale (augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Fréquent :</i>	hyperhydrose, éruption cutanée
<i>Fréquence indéterminée :</i>	urticaire
Affections du rein et des voies urinaires	
<i>Fréquent :</i>	aggravation d'une dysurie préexistante
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
<i>Très fréquent :</i>	asthénie
<i>Très rare :</i>	hypothermie dose dépendante
<i>Fréquence indéterminée:</i>	syndrome de sevrage* (voir rubrique 4.4 du RCP)
Investigations	
<i>Fréquent</i>	diminution du débit cardiaque
<i>Fréquence indéterminée :</i>	augmentation de la glycémie (voir rubrique 4.4 du RCP)

*Un syndrome de sevrage, y compris des convulsions postnatales, a également été rapporté suite à une exposition intra-utérine au BACLOFENE ZENTIVA administré par voie orale.

**Des cas de syndrome d'apnée du sommeil ont été observés lors de l'administration de doses élevées de baclofène ($\geq 100\text{mg}$) chez des patients présentant une dépendance à l'alcool.

[...]

Syndrome de sevrage

L'arrêt du traitement, notamment s'il est brutal peut induire un syndrome de sevrage parfois léthal. Les réactions de sevrage les plus fréquemment rapportées (par analogie avec ce qui a été observé en cas d'administration par voie intrathécale) sont les suivantes : troubles neuromusculaires (spasticité, dyskinésies, rhabdomyolyse, paresthésie, convulsions voire état de mal épileptique), prurit, dysautonomie (hyperthermie, hypotension), troubles de la conscience et du comportement (état confusionnel, anxiété, état psychotique maniaque ou paranoïde) et coagulopathie.

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

7.5.4 Données de pharmacovigilance post-commercialisation

Le laboratoire a transmis les données de tolérance post-commercialisation de BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable couvrant la période cumulée du 1^{er} septembre 2011 au 31 décembre 2019.

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (effets indésirables spontanés et non spontanés inclus) au cours de cette période ont été des EI relatifs aux affections du système nerveux (n = 1897 EIs) et les affections psychiatriques (n = 1289 EIs) et ont été cohérents avec ceux rapportés dans les études.

07.6 Données d'utilisation du baclofène

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

Les premières données collectées au cours des 6 premiers mois de la RTU (entre le 14 mars et le 16 septembre 2014) ont été publiées par l'ANSM⁷⁰.

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

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

Les résultats d'efficacité ont porté sur les 2032 patients ayant effectué au moins une visite de suivi. Les données d'efficacité du baclofène ont montré une diminution moyenne de la consommation journalière d'alcool de 56 g/j chez les patients en initiation de traitement (n=782) et de 15 g/j chez ceux déjà traités avant le début de la RTU (n=1194). Parmi les patients en initiation de traitement, 12 % étaient abstinents à l'initiation du traitement et 32 % lors de la dernière visite renseignée dans le portail. Parmi les patients qui avaient déjà un traitement en cours par baclofène, 46 % d'entre eux étaient abstinents à la dernière visite renseignée dans le portail.

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

En mars 2017, environ 7 000 patients avaient été enregistrés sur le portail de la RTU⁷¹. Au regard notamment du faible taux d'adhésion des professionnels de santé au dispositif et de la notion d'une utilisation persistante non encadrée (hors RTU) du baclofène chez des patients alcoolo-dépendants, l'ANSM a débuté un travail de révision de la RTU gardant pour objectif de sécuriser l'accès au baclofène et le portail d'inclusion des patients a été supprimé⁷¹.

7.6.2 Données issues du rapport d'étude pharmaco-épidémiologique CNAMTS/INSERM/ANSM

Erreur ! Signet non défini.

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

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

- Entre 2009 et 2015, il y a eu environ 9 000 instaurations de Baclofène « neurologique » chaque année (chiffre stable) et de 14 000 à 52 000 instaurations annuelles de Baclofène « hors neurologie » (pic d'instauration en 2014). En 2015, il a été observé plus d'arrêts que d'instaurations de traitement. Au total, entre 2009 et 2015, il y a eu 213 000 instaurations de Baclofène « hors neurologie » (77%) contre 64 000 instaurations de Baclofène « neurologique » (23%).
- Les populations exposées au Baclofène pour des utilisations « neurologique » et « hors neurologie » sont très différentes : alors que la première, restée numériquement stable au cours de la période d'étude, est atteinte de pathologies vasculaires ou neurologiques en lien avec

⁷⁰ ANSM. RTU baclofène : Premières données collectées et rappels sur les modalités de prescription - Point d'information. Disponible à : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/RTU-baclofene-Premieres-donnees-collectees-et-rappels-sur-les-modalites-de-prescription-Point-d-information>

⁷¹ <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-RTU-du-baclofene-dans-l-alcoolo-dependance-renouvelee-pour-une-duree-de-1-an-Point-d-information>

l'indication du Baclofène ayant obtenu l'AMM, la seconde, majoritaire dès 2009, est composée de personnes plus jeunes et pour la majorité sans comorbidités significatives.

- Les patients ayant reçu du Baclofène « hors neurologie » sont également différents de ceux ayant reçu un traitement des problèmes d'alcool par des molécules autorisées (Acamprosate, Naltrexone, Nalméfène, Disulfiram). Les différences observées suggèrent des filières de soins différentes (moins hospitalières pour le Baclofène) pour des problèmes d'alcool concernant une population plus féminine et moins défavorisée. Il existe aussi une hétérogénéité plus importante de la population ayant reçu le traitement « hors neurologie », comportant des patients âgés ou très âgés (plus de 11 500 patients soit 5,4% de patients ont plus de 80 ans) et en rapport avec de probables usages hors Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU). Ces usages ont en effet très vraisemblablement concerné près de 5 000 patients atteints de démence (soit 2% des instaurations « hors neurologie »), ainsi qu'une partie des 8 000 patients (3,9% des instaurations « hors neurologie ») dont le traitement a été instauré par des spécialistes libéraux autres que neurologues, psychiatres ou hépato-gastro-entérologues, dont 3 000 par des rhumatologues. Toutefois, les patients traités par Baclofène « hors neurologie » ressemblent aux patients traités pour un problème d'alcool par une molécule autorisée, dès que la dose quotidienne atteint 75 mg/jour, en étant cependant plus favorisés et en ayant plus souvent un traitement instauré par un psychiatre.
- Les patients traités par Baclofène « hors neurologie » recevant des doses quotidiennes élevées sont minoritaires, mais leur proportion a cependant triplé entre 2009 et 2015 (environ 3% des patients avec une dose quotidienne en fin de traitement supérieure à 75 mg/jour en 2009, contre 9% en 2015). Un peu plus de 1 400 patients ont reçu des doses entre 180 et 300 mg/jour et 935 des doses supérieures à 300 mg/jour.
- Plus de la moitié des patients (55%) débutant le Baclofène dans l'utilisation « hors neurologie » n'a pas eu de seconde délivrance du médicament, contre 48% pour les traitements des problèmes d'alcool avec AMM.
- Les taux de persistance à 6 mois pour l'utilisation « hors neurologie » sont respectivement de 19% si l'on accepte de possibles interruptions de traitement et 10% sans interruption de traitement, c'est-à-dire similaires aux taux observés avec les autres traitements des problèmes d'alcool avec AMM (respectivement de 19% et 9% avec et sans interruption de traitement). Par comparaison, plus de 60% des patients débutant un traitement de Baclofène « neurologique » ont eu une seconde délivrance et plus de 42% et 22% sont sous traitement à six mois, respectivement avec et sans interruption du traitement.
- Pour cet indicateur de l'intérêt du patient pour le traitement, intégrant les dimensions d'efficacité et de tolérance, le Baclofène « hors neurologie » obtient des résultats similaires aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM. »

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

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

► Période 2016-2019

Les principales données recueillies ont été les suivantes :

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

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

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

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

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

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

07.7 Résumé & discussion

La demande d'inscription de la spécialité BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) dans l'extension d'indication de « *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 (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes)* » repose sur des données issues de la littérature :

- quatre méta-analyses ^{39,40,41,42} publiées en 2018 évaluant l'efficacité du baclofène dans la dépendance à l'alcool-dépendance ; ces méta-analyses ont déjà été évaluées par la Commission dans l'avis d'inscription rendu pour la spécialité BACLOCUR à base de baclofène en 2019¹
- les résultats de l'étude nationale BACLOVILLE (Rigal et al. 2020⁵⁶) selon le **protocole initial** ; il s'agit d'une étude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, d'une durée totale de 12 mois, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du baclofène à forte dose (progressivement croissante jusqu'à un maximum de 300 mg/jour) dans la réduction de la consommation d'alcool chez des patients ayant une consommation à risque élevé (selon les critères OMS) suivis en ambulatoire. Cette étude a été promue par l'APHP sur un financement PHRC et privé. A noter qu'en 2019, lors de l'examen de la spécialité BACLOCUR (baclofène)¹, la Commission a évalué le **protocole modifié** du laboratoire exploitant de BACLOCUR (Ethypharm) suite à leur acquisition des droits d'utilisation des données et les résultats afférents à ce protocole modifié.

■ Efficacité

Concernant l'étude BACLOVILLE, il s'agit d'une étude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, d'une durée totale de 12 mois, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du baclofène à forte dose (progressivement croissante jusqu'à un maximum de 300 mg/jour) chez des patients ayant une consommation à risque élevé (selon les critères OMS) suivis en ambulatoire.

L'analyse principale avec imputation multiple a montré une différence statistique entre les deux groupes sur la proportion de patients abstinents ou avec consommation de faible risque au mois 12 : 57 % versus 36 % correspondant à une différence absolue de 21 % [IC_{95%} [8,1 -33,8] et un risque relatif de 1,59 (IC_{95%} [1,17 -2,15] ; p=0,003). Il convient d'analyser ces résultats au regard :

- du taux important de données manquantes imputées : n=101/162 (62 %) dans le groupe baclofène et n=79/158 (50 %) dans le groupe placebo, pouvant induire un biais dans l'estimation de l'effet réel du traitement,
- du pourcentage plus élevé de patients ayant « switché » sous baclofène en ouvert (et ainsi considérés comme étant en échec) dans le groupe placebo par rapport au groupe baclofène (respectivement 38 % versus 12 %) pouvant conduire à une sur-estimation de l'efficacité du baclofène.

Concernant les critères de jugement secondaires, considérés comme exploratoires, aucune différence significative n'a été suggérée sur la proportion de patients abstinents ou avec consommation de faible risque (sans considérer les patients ayant « switché » sous baclofène en ouvert comme des échecs sauf en cas de non atteinte de l'objectif⁶⁵) au mois 12 et sur le nombre de jours de forte consommation au cours de l'étude. Une différence significative en faveur du baclofène a été en revanche suggérée sur la consommation journalière d'alcool par mois au cours de l'étude (différence d'environ 10 g entre les deux groupes du mois 6 au mois 12). Cette différence est cependant non cliniquement pertinente. Une différence significative a également été suggérée sur le nombre de jours d'abstinence (3 jours de plus dans le groupe baclofène) entre le mois 3 et la fin de l'étude.

Il est à noter que seul un effectif limité de patients a reçu une dose de traitement < 120 mg/jour au cours de l'étude BACLOVILE. De ce fait, aucune analyse d'efficacité n'a pu être réalisée chez les patients ayant reçu une dose maximale de 80 mg/j, correspondant à la dose maximale validée par l'AMM de BACLOFENE ZENTIVA (baclofène).

Les quatre méta-analyses^{39,40,41,42} ont inclus des études peu puissantes (petits effectifs de patients, courte durée de traitement), très hétérogènes (notamment en termes de dose de baclofène, de typologie des patients, de critère de jugement et de durée de suivi) et n'ont suggéré une efficacité du baclofène par rapport au placebo que sur peu de critères de jugement, principalement relatifs à l'abstinence

► Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents de BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) sont la somnolence/sédation, l'asthénie, les vertiges/étourdissements, les troubles du sommeil/insomnies. Il existe un risque potentiellement accru d'événements indésirables graves (y compris des décès) en particulier à des doses élevées rapporté notamment dans l'étude de pharmaco-épidémiologie CNAMTS/INSERM/ANSM. Aucun nouveau signal de tolérance récent concernant la spécialité BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) n'a été enregistré.

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

► Discussion

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

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

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

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

07.8 Programme d'études

Une étude post-autorisation non interventionnelle en vie réelle est prévue ; son objectif est de documenter les risques liés à l'utilisation de BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) dans l'alcoolodépendance, les modalités d'utilisation de BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) ainsi que l'impact des documents de réduction des risques diffusés aux prescripteurs et aux patients. Cette étude sera initiée dès commercialisation des spécialités BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) dans l'extension d'indication concernée et un premier rapport intermédiaire sera disponible 15 mois après commercialisation en France.

Par ailleurs, le laboratoire exploitant rapporte que le développement de comprimés de BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) aux dosages de 20 mg et de 40 mg est en cours.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

Il existe un accord professionnel fort pour considérer que le soutien psychologique assuré par tout thérapeute formé, est le fondement même de la prise en charge de toute personne en difficulté avec l'alcool⁷². La Société Française d'Alcoologie (SFA) rappelle dans ses différentes recommandations que « la prescription d'un traitement médicamenteux, tout spécialement dans les conduites addictives, doit toujours s'inscrire dans une prise en charge globale et qu'un traitement médicamenteux ne peut être la seule intervention addictologique ». L'EMA rappelle que les traitements pharmacologiques sont indiqués uniquement en tant que traitement d'appoint²².

A l'heure actuelle, cinq médicaments ont l'AMM dans le cadre de la prise en charge de l'alcoolodépendance :

- trois médicaments indiqués dans le maintien de l'abstinence après sevrage : AOTAL 333 mg et ses génériques (acamprosate), les génériques de REVIA 50 mg (naltrexone, REVIA n'étant plus commercialisé), et ESPERAL 500 mg (disulfirame) ;
- deux médicaments indiqués pour obtenir la réduction de la consommation d'alcool chez les patients à risque élevé :
 - o SELINCRO 18 mg (nalméfène)
 - o une spécialité à base de baclofène indiquée uniquement après échec des autres traitements médicamenteux disponibles, dont SELINCRO (nalméfène) : BACLOCUR (baclofène)

L'utilisation du baclofène dans les troubles liés à l'usage d'alcool (TUA) a fait l'objet d'un consensus récent de Cagliari⁷³ regroupant la majorité des auteurs des études d'efficacité publiées sur le baclofène et décrites dans cet avis. Les auteurs concluent sur le fait que le baclofène reste un traitement prometteur de ces troubles, cependant sa supériorité versus placebo n'a pas été établie. Ils précisent que le niveau de preuve de l'efficacité du baclofène est plus faible que celui des médicaments actuellement autorisés pour les TUA et que des recherches sont nécessaires afin de comprendre la relation effet-dose du baclofène, son usage dans des populations particulières de patients (*i.e.* patients avec TUA et maladie hépatique⁷⁴), les risques potentiels associés à son

⁷² Modalités de l'accompagnement du sujet alcoolodépendant après un sevrage, conférence de consensus ANAES-SFA, 2001

⁷³ Agabio R, Sinclair JM, Addolorato G et al. Baclofen for the treatment of alcohol use disorder: the Cagliari Statement. *Lancet Psychiatry*. 2018 ; 5 : 957-60

⁷⁴ Mosoni C., Dionisi T, Vassallo G.A. et al. Baclofen for the Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients With Liver Cirrhosis: 10 Years After the First Evidence. *Front Psychiatry*. 2018; 9: 474.

utilisation, principalement à forte dose ainsi que les caractéristiques des patients répondeurs versus non répondeurs⁷⁵.

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

Place de BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable (baclofène) dans la stratégie thérapeutique

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

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

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

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

⁷⁵ De Beaurepaire R., Sinclair J.M.A, Heydtmann M et al. The Use of Baclofen as a Treatment for Alcohol Use Disorder: A Clinical Practice Perspective. Front. Psychiatry, 04 January 2019

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

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

► La spécialité BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable (baclofène) entre dans le cadre d'un traitement curatif, qui vise à réduire la consommation excessive d'alcool, chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, après échec des traitements médicamenteux disponibles.

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

► Il existe une alternative médicamenteuse à base de baclofène (BACLOCUR).

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

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

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de l'alcoolodépendance et de sa prévalence élevée, estimée entre 1,5 et 2 millions de personnes dépendantes à l'alcool en France^{18,19},
- du besoin médical important à disposer de thérapeutiques, en raison de l'efficacité modeste des traitements disponibles, et notamment après échec des autres traitements disponibles,
- de l'absence, à ce jour, de donnée robuste permettant d'étayer un impact supplémentaire sur la réduction de la morbi-mortalité et sur l'amélioration de la qualité de vie des patients alcoolodépendants, ce qui est particulièrement regrettable au regard du nombre de patients traités en France,
- du poids sociétal et de l'enjeu majeur de santé publique de repérage des consommateurs à risque et de réduction de leur consommation,
- de la possibilité offerte par le baclofène de repérage et d'accompagnement médical des patients dépendants, et de renforcement des messages de réduction des risques, ce qui pourrait contribuer à apporter une réponse au besoin de santé publique,

BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable (baclofène) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable (baclofène) est faible dans l'indication de 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 (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes) et dans le respect strict de la posologie de l'AMM (dose maximale de 80 mg par jour), dans l'attente de données nouvelles).

La Commission conditionne le maintien du SMR faible à la réévaluation de BACLOFENE ZENTIVA (baclofène), dans un délai maximal de 3 ans, sur la base de la collecte de données d'efficacité et de tolérance du baclofène, d'une part, et de données sur ses modalités d'utilisation dans son indication, d'autre part (cf. rubrique « Recommandations de la Commission »).

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

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

la Commission considère que BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge actuelle des patients alcoolodépendants.

09.3 Population cible

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

En 2019, selon les données du SNDS, environ 165 000 patients ont eu au moins un remboursement d'une spécialité disposant actuellement d'une AMM dans le traitement de l'alcoolodépendance (acamprosate, naltrexone, disulfirame et nalméfène) dont 56 427 patients ayant eu un remboursement de SELINCRO (nalméfène), spécialité indiquée dans la réduction de la consommation d'alcool (cf. tableau 7).

Tableau 7. Données de remboursement des traitements de l'alcoolodépendance

Patients ayant eu au moins un remboursement de la spécialité	2016	2017	2018	2019
Traitements de la réduction de la consommation d'alcool				
NALMEFENE	82367	69089	60786	56427
BACLOFENE (spécialité BACLOCUR)	NA	NA	NA	NA
Traitements du maintien de l'abstinence				
ACAMPROSATE	84715	80890	79727	77820
NALTREXONE	38508	37909	37426	36844
DISULFIRAME	16932	15091	15138	15488
Total	195758	179153	170699	165020

Source : DCIRS : données des remboursements en ville sur les années 2016, 2017, 2018, 2019 ; A noter que les données de remboursement sur l'année 2020 n'étaient pas disponibles à la date d'analyse du 23 mars 2021.

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

Selon une analyse réalisée par le groupe GIS-EPIPHARE, le nombre de patients ayant eu au moins un remboursement de baclofène a été stable entre 2017 et 2019 avec environ 60 000 patients concernés.

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

Au total, la population cible de BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) identifiée de 60 000 patients correspond à une borne basse.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de 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 (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes) et aux posologies de l'AMM dans l'attente de données nouvelles.

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

La Commission souhaite réévaluer BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) dans un délai maximal de 3 ans, concomitamment à la spécialité BACLOCUR (baclofène).

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

► Recommandations particulières inhérentes à la prise en charge

Considérant :

- l'utilisation importante de ce médicament en France et la nécessité d'un encadrement approprié de cette utilisation en raison d'un risque important potentiel de mésusage, notamment par surdosage,
 - les incertitudes actuelles sur l'efficacité et la tolérance du produit,
 - qu'au-delà de l'effet, même minime et incertain, du baclofène, une consommation excessive d'alcool doit être prise en charge de manière globale, en incluant les aspects psychosociologiques et qu'il importe donc de garantir un accès aux personnes le nécessitant à l'ensemble des thérapeutiques recommandées, y compris le baclofène,
- la Commission considère qu'une information détaillée sur les modalités du traitement, ses bénéfices et ses inconvénients, doit être fournie aux patients avant toute décision thérapeutique. L'attention doit être attirée sur la nécessité d'un suivi médical régulier, notamment pendant la phase de titration, afin de déterminer une posologie optimale (adaptée à chaque patient), à savoir la dose la plus faible pour une réponse thérapeutique optimale et une tolérance acceptable sans dépasser la dose de 80 mg par jour. En l'absence d'efficacité après 3 mois de traitement, celui-ci doit être arrêté de façon progressive et il n'existe pas de données issues d'études au-delà de 12 mois.

► Demandes de données

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

La Commission souhaite réévaluer BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) dans un délai maximal de 3 ans, concomitamment à la spécialité BACLOCUR (baclofène).

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

► Conditionnement

Le conditionnement actuel (boîte de 30 comprimés sécables dosés à 10 mg) est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Néanmoins, compte-tenu de la dose maximale journalière autorisée de BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) de 80 mg (correspondant à 8 comprimés à 10 mg par jour) dans le cadre d'un traitement au long cours, la Commission souligne l'intérêt de la mise à disposition des dosages plus élevés (20 et 40 mg) en cours de développement par le laboratoire.

► Taux de remboursement proposé : 15 %

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 18 décembre 2020 Date d'examen : 3 mars 2021 Date d'adoption : 24 mars 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Association BACLOFENE, Collectif BACLOHELP, Fédération Addiction,)
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable</u> plaquette(s) thermoformée(s) aluminium PVC PVDC de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 367 431 9 9)
Demandeur	ZENTIVA FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 5 avril 1990 : indication initiale dans le traitement des contractures spastiques. Extension d'indication dans l'alcoolodépendance (objet du présent avis) : 27 novembre 2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Médicament qui a fait l'objet d'une RTU du 14 mars 2014 au 15 février 2021 dans les indications suivantes en association à un suivi psychosocial décidé par le médecin. : - aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool - réduction majeure de la consommation d'alcool chez les patients alcoolodépendants à haut risque jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS
Code ATC	M03BX01

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

Synthèse des études cliniques ayant évalué le baclofène intégrées dans les méta-analyses présentées pour le remboursement de BACLOFENE ZENTIVA (Minozzi et al. 2018, Pierce et al. 2018, Bschor et al. 2018 et Rose et al. 2018) et analyse post-hoc Addolorato et al. 2011.

Auteurs	Design	Critères d'inclusion	Durée	Effectifs (n)		Caractéristiques des patients	Arrêts d'étude (%)	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaires
				B	P				
Morley et al. 2018	Etude randomisée en double-aveugle n= 3	Alcoolodépendance (ICD-10) Pathologie hépatique pouvant aller jusqu'à cirrhose ⁷⁶	12 semaines <u>Dose max.</u> 30 75	36 35	33	<u>Conso/j avant TTT</u> B30 = 17,03 ± 12,09 verres/j B75 = 13,78 ± 9,47 verres/j P = 14,10 ± 7,04 verres/j <u>Abstinence avant TTT</u> : Oui (3 à 21 jours)	B30 = 33 B75 = 31 P = 27	6 critères : <u>Délai en jours jusqu'à la rechute - moyenne :</u> - 1 ^{ère} consommation B30 = 31,16 ± 6,18 B75 = 24,97 ± 6,37 P = 11,10 ± 4,52 Courbe de survie, B30+75 vs P, $p < 0,05$ (DS) - 1 ^{ère} forte consommation ⁱ B30 = 34,97 ± 6,40 B75 = 32,26 ± 6,80 P = 16,67 ± 5,11 Courbe de survie, B30+75 vs P, $p < 0,05$ (DS) <u>% de jours d'abstinence - moyenne :</u> B30 = 68,54 ± 5,90 B75 = 64,56 ± 7,69 P = 43,35 ± 7,60 B30+75 vs P, $p < 0,05$ (DS) <u>Nombre de verres/j - moyenne :</u> B30 = 8,82 ± 10,38 B75 = 4,67 ± 4,86 P = 7,50 ± 6,46 (DNS)	<u>Sévérité de l'AD (ADS) – moyenne :</u> B30 = 14,00 ± 10,51 B75 = 12,09 ± 10,75 P = 12,61 ± 10,20 (DNS) <u>Craving (PACS) - moyenne :</u> B30 = 9,26 ± 8,14 B75 = 12,13 ± 7,61 P = 16,00 ± 7,57 (DNS) <u>Dépression (DASS) - moyenne :</u> B30 = 10,17 ± 11,09 B75 = 11,83 ± 10,11 P = 14,00 ± 15,74 (DNS) <u>Anxiété (DASS) - moyenne :</u> B30 = 7,65 ± 9,72 B75 = 7,83 ± 7,55 P = 9,91 ± 11,40 (DNS) <u>Stress (DASS) - moyenne :</u> B30 = 11,39 ± 9,37 B75 = 12,52 ± 9,42 P = 15,73 ± 13,54 (DNS) <u>Sommeil (ISI) - moyenne :</u> B30 = 8,35 ± 6,89 B75 = 10,39 ± 6,85 P = 11,08 ± 8,94 (DNS) Marqueurs hépatiques

⁷⁶ Au total 58 patients (56%) avaient une pathologie hépatique : non-cirrhotiques (n=14), Childs-Pugh A (n=24), Childs-Pugh B (n=19), Childs-Pugh C (n=1).

								Nombre de jours de forte consommation pendant la 12^{ème} semaine - moyenne : B30 = 2,28 ± 2,89 B75 = 1,65 ± 2,48 P = 2,46 ± 2,77 (DNS) Patients abstinents (%) : B30 = 21, B75 = 23, P = 10 (DNS)	- GGT – moyenne : B30 = 267,75 ± 345,94 B75 = 138,40 ± 302,53 P = 196,07 ± 377,72 (DNS) - ALAT – moyenne : B30 = 64,08 ± 47,04 B75 = 52,87 ± 52,65 P = 50,73 ± 40,81 (DNS) - ASAT – moyenne : B30 = 76,91 ± 85,55 B75 = 60,73 ± 54,85 P = 66,67 ± 82,98 (DNS)
Hauser et al. 2017	Etude randomisée en double-aveugle n=4	TUA (abus ou dépendance selon DSM-IV) et HCV	12 semaines <u>Dose max :</u> 30	88	92	<u>Conso/j avant TTT</u> B = 7,65 ± 4,51 verres/j P = 7,12 ± 3,79 verres/j <u>Abstinence avant TTT</u> : Non	B = 24 P = 21	% de jours d'abstinence : B = 32,3% vs P = 31,1%, <i>p</i> = 0,95 (DNS)	% de patients avec abstinence continue entre les semaines 4 et 12 : B = 7,6% vs P = 10,1% OR = 0,73 [0,24 ; 2,15] (DNS) % de patients sans forte consommation entre les semaines 4 et 12 : B = 25,3 % vs P = 15,7% OR: 1,82 [0,85 ; 3,9] (DNS) Nombre de verres/semaine : <i>p</i> = 0,41 (DNS) Nombre de jours avec forte consommation : <i>p</i> = 0,91 (DNS) Craving (OCDS) : B = 8,79 vs P = 9,52, <i>p</i> = 0,62 (DNS) Anxiété (BSI) : B = 29,88 vs P = 27,04 <i>p</i> = 0,23 (DNS) Dépression (BDI) : B = 9,63 vs P = 6,02 <i>p</i> = 0,018 (DS en faveur du placebo) Troubles post-traumatiques (PCL-C) : B = 38,93 vs P = 29,77 <i>p</i> = 0,13 (DNS)
Reynaud et al. 2017	Etude randomisée	Alcoolodépendance (DSM-IV)	6 mois <u>Dose max :</u>	158	162	<u>Conso/j avant TTT</u> B = 95,5 ± 75,6 g/j	B = 37 P = 44	Taux d'abstinence continue de J29 à J168 -	Taux d'abstinence continue de J1 à J168 : B = 9,8% [6,5 ; 13,1]

(ALPADIR)	en double-aveugle n= 39		180 (dose moyenne : 153,5)		P = 93,6 ± 65,5 g/j <u>Abstinence avant TTT</u> : Oui (3 et 14 jours)		Pourcentage de patients, % [IC_{95%}] : B = 11,9% [8,3-15,5] P = 10,5% [7,0-13,9] OR [IC _{95%}] : 1,20 [0,58-2,50], <i>p</i> = 0,6 (DNS)	P = 9,8% [6,5 ; 13,1] OR = 1,03 [0,48 ; 2,21], <i>p</i> = 0,9 (DNS) <u>Délai moyen en jours jusqu'à la rechute - 1^{er} verre :</u> B = 76,26 ±5,56 P = 70,04 ±5,35 <i>p</i> (log-Rank) = 0,41 (DNS) <u>-1^{ère} forte consommation⁷⁷) :</u> B = 104,40 ±5,72 P = 95,87 ±5,78 <i>p</i> (log-Rank) = 0,22 (DNS) <u>Consommation quotidienne d'alcool (g/j) - Variations entre l'inclusion et le mois 6 - Moyenne des moindres carrés [IC_{95%}] :</u> B = -55,06 [-64,94 ; -45,19] P = -44,16 [-54,08 ; -34,25] Différence B – P : -10,90 [-23,68;1,89], <i>p</i> = 0,09 (DNS) <u>Nombre de jours/mois sans consommation d'alcool - Variations entre l'inclusion et le mois 6 - Moyenne des moindres carrés [IC_{95%}] :</u> B = 12,69 [10,60 ; 14,77] P = 10,41 [8,32 ; 12,51] Différence B – P : 2,27 [-0,43 ; 4,98], <i>p</i> = 0,10 (DNS) <u>Proportion de patients répondeurs (niveau de risque de consommation) à 6 mois⁷⁸ - % [IC_{95%}] :</u> B = 80,8% [76,4 ; 85,2] P = 74,7% [69,9 ; 79,6] OR [IC _{95%}] : 1,53 [0,87 ; 2,69], <i>p</i> = 0,14 (DNS)
-----------	--------------------------------	--	-------------------------------	--	--	--	--	--

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

⁷⁸ Les patients répondeurs étaient définis comme suit : i) patients avec une consommation à risque très élevé (>100 g/jour chez l'homme et > 60g/jour chez la femme) à l'inclusion et qui au 6ème mois avaient une consommation à risque moyen ou faible ; ii) patients avec une consommation à risque élevé ou moyen à l'inclusion et qui au 6ème mois avaient une consommation à risque faible ; iii) patients avec une consommation à risque faible à l'inclusion et au 6ème mois.

									Craving (OCDS) à 6 mois - changement par rapport à l'inclusion : B = -11,7 ± 9,6 P = -7,5 ± 8,4 Différence B – P (Différence des moyennes [IC_{95%}]) : -2,86 [-5,22 ; -0,51], p = 0,017 (DS) Anxiété et dépression (HADS) à 6 mois - changement par rapport à l'inclusion : B = -4,1 ± 4,6 P = -3,6 ± 4,8 p = 0,72 (DNS) Qualité de vie (AIQoL9) à 6 mois : B = + 1,8 ± 3,9 P = +1,4 ± 3,5 p = 0,584 (DNS) CGI-S (severity) : B = -0,8 ± 1,5 P = -0,7 ± 1,5 p = 0,75 (DNS) CGI-I (improvement) : B = 2,6 ± 1,2 P = 2,9 ± 1,3 p = 0,11 (DNS) Craving (EVA) : Difference B-P < 3 mm (DNS) Marqueurs hépatiques : - GGT (UI/L) : B = -48,1 ± 121,2 P = -21,2 ± 314,1 p = 0,07 (DNS) - CDT : B = -0,3% ± 2,5 P = 0,1% ± 2,3 p = 0,08 (DNS) - ASAT, ALAT, VGM, TP : DNS
Jaury et al. 2017 (BACLOVI	Etude randomisée	TUA avec consommation	1 an Dose max :	162	158	Conso/j avant TTT B = 128 g/j P = 129 g/j	B = 30 P = 34	Proportion de patients avec une consommation d'alcool à faible niveau de risque	Principaux critères secondaires : « en faveur du baclofène sans atteindre la significativité sauf pour la moyenne des

LLE) – Résultats de l'APHP⁷⁹	en double-aveugle	d'alcool à risque élevé	300			<u>Abstinence avant TTT</u> : Non		(OMS) ou nulle au 12ème mois : B = 56,8% P = 35,8% RR = 1,59 ; IC _{95%} = [1,17 ; 2,15], $p = 0,003$ (DS)	jours d'abstinence où la différence est significative à chaque temps de mesure pendant les 12 mois »
Krupitskii et al. 2017	Etude randomisée en double-aveugle n= 1	Alcoolodépendance (ICD-10)	12 semaines <u>Dose max</u> : 50	16	16	<u>Conso/j avant TTT</u> ? <u>Abstinence avant TTT</u> : Oui (7 jours)	B = 63 P = 63	Echec⁸⁰ si nombre de jours de forte consommation⁸¹ ≥ 3 : Courbe de survie, $p = 0,656$ (DNS) Délai moyen de rémission (en semaines)⁸²: B = $8,6 \pm 0,9$ P = $7,4 \pm 1,0$ $p = 0,66$ (DNS) Délai moyen jusqu'à la 1^{ère} consommation (en semaines) : B = $8,4 \pm 1,0$ P = $6,2 \pm 1,1$ $p = 0,23$ (DNS) Nombre de jours de forte consommation par semaine : $p = 0,073$ (DNS) Quantité d'alcool par semaine : $p = 0,085$ (DNS) Nombre de jours d'abstinence : DNS	Craving (PACS, OCACS, VAACS) : DNS Anxiété (Hamilton & Spielberger scales) : DNS Dépression (MADRS) : DNS GGT : DNS
Beraha et al. 2016	Etude randomisée en double-aveugle	Alcoolodépendance (DSM-IV)	16 semaines <u>Dose max</u> :	31 58	62	<u>Conso/j avant TTT</u> B30 = $132,5 \pm 85,2$ g/j	B30 = 48 B150 = 50 P = 47	Délai jusqu'à la rechute (1^{ère} forte consommation⁸³) :	Consommation totale d'alcool : B30 = $1,3 \pm 3,1$ B150 = $1,5 \pm 3,1$ P = $0,9 \pm 3,3$

⁷⁹ Les résultats des analyses conduites par l'AP-HP ne sont pas encore publiés. Les résultats présentés dans ce document sont issus d'un court article disponible sur le site de l'Académie Nationale de Médecine. <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2017/10/p.1349-%C3%A0-1360.pdf>

⁸⁰ Premier résultat présenté dans l'article, sans confirmation qu'il s'agit du critère principal

⁸¹ ≥ 4 verres/j (femme) et ≥ 5 verres/j (homme).

⁸² Délai jusqu'aux 3 jours avec forte consommation ?

⁸³ > 5 verres/j (femme) et > 6 verres/j (homme).

	n=5		30 150 (dose moyenne : 93,6)			B150 = 147 ± 84,9 g/j P = 141,7 ± 85,5 g/j <u>Abstinence avant TTT</u> : Oui (4 - 21 j)		courbe de survie, $p = 0,813$ (DNS)	$p = 0.473$ (DNS) <u>Craving (OCDS) :</u> B30 = 12,4 ± 6,4 B150 = 12,4 ± 4,9 P = 12,2 ± 4,3 $p > 0,438$ (DNS) <u>Anxiété (STAI) :</u> B30 = 42,2 ± 14,1 B150 = 37,3 ± 12,1 P = 38,0 ± 11,1 $p > 0,438$ (DNS)
Leggio et al. 2015	Etude randomisée en double- aveugle n=2	Alcoolodépendance (DSM-IV) Fumeurs (≥ 10 cig/j)	12 semaines (puis 4 semaines de suivi) <u>Dose max :</u> 80	15	15	<u>Conso/j avant TTT</u> Jours avec forte consommation : B : 78,0 ± 27,3 P : 70,5 ± 26,7 Cigarettes/j : B : 24,9 ± 10,2 P : 24,4 ± 8,9 <u>Abstinence avant TTT</u> : Non	B+P = 20	<u>% de jours d'abstinence d'alcool et de tabac :</u> B = 12,1 ± 2,0 P = 3,5 ± 2,2 $p = 0,004$ (DS) <u>% de jours d'utilisation des 2 produits :</u> B = 44,7 ± 3,1 P = 28,8 ± 3,3 $p < 0,001$ (en faveur du placebo)	<u>Durée d'abstinence d'alcool :</u> DNS <u>Durée d'abstinence de tabac :</u> DNS <u>% de jours avec tabac :</u> B = 85,1 ± 2,3 P = 96,3 ± 2,4 $p = 0,001$ (DS) <u>Cigarettes/j :</u> B = 12,0 ± 0,7 P = 10,6 ± 0,7 DNS <u>% de jours avec alcool :</u> B = 48,1 ± 3,0 P = 29,4 ± 3,1 $p < 0,001$ (en faveur du placebo) <u>% de jours de forte consommation d'alcool :</u> B = 14,1 ± 2,8 P = 39,8 ± 2,6 $p < 0,001$ (DS) <u>Verres/j :</u> B = 3,68 ± 0,31 P = 2,14 ± 0,33 $p = 0,001$ (en faveur du placebo) <u>Craving (AUQ/OCDS) :</u> DNS
Muller et al. 2015	Etude randomisée	Alcoolodépendance (ICD-10 & DSM-IV)	20 semaines (dont 12 à	28	28	<u>Conso/j avant TTT</u> B : 206,2 ± 94,1 g/j P : 191,6 ± 94,8 g/j	B = 43 P = 46	<u>Phase sous forte dose (n=43) :</u> <u>% de patients abstinents :</u>	<u>Craving (OCDS) :</u> B = 10,5 ± 11 P = 8,8 ± 17,5

	en double-aveugle n=1		fortes doses), puis 4 semaines de suivi) <u>Dose max :</u> 270 (dose moyenne : 180)			<u>Abstinence avant TTT</u> : Oui (7-21 j)		B = 68,2% P = 23,8% $p = 0,014$ (DS) analyse survie : $p = 0,011$ (DS) <u>Durée d'abstinence cumulée :</u> B = 67,8 ± 30 j P = 51,8 ± 29,6 j $p = 0,047$ (DS) <u>Toute la durée de l'étude (n=56) :</u> <u>% de patients abstinents :</u> B = 42,9% P = 14,3% $p = 0,037$ (DS) analyse survie : $p = 0,046$ (DS) <u>Durée d'abstinence cumulée :</u> B = 82,9 ± 49 j P = 66,8 ± 41,9 j $p = 0,241$ (DNS)	$p = 0,402$ (DNS) <u>Anxiété (HAM-A) :</u> B = 1,9 ± 5 P = 0 ± 0 $p = 1$ (DNS) <u>Dépression (HAM-D) :</u> B = 2,1 ± 5,4 P = 0 ± 0 $p = 1$ (DNS)
Ponizov sky et al. 2015	Etude randomisée en double-aveugle n=15	Alcoolodépendance (ICD-10)	12 semaines <u>Dose max :</u> 50	32	32	<u>Conso/j avant TTT</u> % de jours avec forte consommation : B = 66,0 ± 21,4 P = 69,0 ± 23,5 <u>Abstinence avant TTT</u> : Non	B = 47 P = 28	<u>% de jours avec forte consommation :</u> B = 20,1 ± 2,7 P = 19,9 ± 3,5 0 $p = 0,79$ (DNS) <u>% de jours d'abstinence :</u> B = 46,1 ± 5,3 P = 47,5 ± 7,5 $p = 0,39$ (DNS)	<u>Craving (OCDS) :</u> B = 11,5 ± 9,3 P = 12,8 ± 11,2 DNS <u>Qualité de vie (Q-LES-Q) :</u> B = 3,4 ± 0,7 P = 3,4 ± 0,8 $p = 0,99$ (DNS)
Morley et al. 2014 Patients australiens de l'étude IBIS « International	Etude randomisée en double-aveugle n=1	Alcoolodépendance (DSM-IV)	3 mois <u>Dose max :</u> 30 60	14 14	14	<u>Conso/j avant TTT</u> Verres/j : B30 = 15,5 (8,21;16,9) B60 = 15,15 (8,48;21,8) P = 14,3 (8,11;20,5)	B30 = 36 B60 = 21 P = 43	<u>Délai de rechute (en j) :</u> B30 = 23,79 (9,62;37,95) B60 = 19,17 (4,91;34,52) P = 7,07 (2,37;11,77) $p = 0,08$ (DNS) <u>Délai de reprise du 1^{er} verre (en j) :</u> B30 = 13,14 (2,79;23,49) B60 = 17,64 (3,45;31,84) P = 3,14 (1,9;4,39)	<u>Anxiété (STAI) :</u> $p = 0,82$ <u>Craving (OCDS) :</u> $p = 0,6$

Baclofen Intervention Study »						Jours de forte consommation/se m : B30 = 4,72 (3,33;6,11) B60 = 3,98 (2,58;5,37) P = 4,31 (2,86;5,76) <u>Abstinence avant TTT</u> : Oui (au moins 3 j)		$p = 0,18$ (DNS) Nbre de jours de forte conso/sem : B30 = 2,07 (0,26;3,88) B60 = 1,89 (0,43;3,34) P = 1,36 (0,32;3,04) $p = 0,91$ (DNS) Verres/j : B30 = 5,86 (2,8;8,92) B60 = 5,64 ((3,2;8,08) P = 2,82 (0,01;5,65) $p = 0,68$ (DNS) Nbre de jours d'abstinence (sem précédente) : $p = 0,31$ (DNS)	
Addolorato et al. 2010 et 2011 (post-hoc) Patients italiens de l'étude IBIS ⁸⁴	Etude randomisée en double-aveugle n=1	Alcoolodépendance (DSM-IV)	3 mois <u>Dose max :</u> 30 60	14 14	14	<u>Conso/j avant TTT</u> ? <u>Abstinence avant TTT</u> : Oui (au moins 3 j)	B30 = 14 B60 = 14 P = 43	Nbre de jours d'abstinence : DNS Nbre de jours de forte consommation : DNS Craving (PACS) : DNS	Délai de rechute : DNS Délai de reprise du 1^{er} verre : DNS Etude post hoc (2011) Comparé au placebo diminution plus importante du nombre de verres/j dans les groupes baclofène ($p < 0,0001$) Effet plus important dans le groupe B60 par rapport au groupe B30
Garbutt et al. 2010	Etude randomisée en double-aveugle n=3 ?	Alcoolodépendance (DSM-IV)	3 mois <u>Dose max :</u> 30	40	40	<u>Conso/j avant TTT</u> Verres/j : B = $7,3 \pm 3,7$ P = $6,9 \pm 3,2$ <u>Abstinence avant TTT</u> : Oui (3 j)	B = 30 P = 20	% jours de forte consommation : B = $25,9 \pm 23,2$ P = $25,5 \pm 23,6$ $p = 0,56$ (DNS) % de jours abstinence : B = $49,9 \pm 27,9$ P = $50,6 \pm 25,9$ $p = 0,5$ (DNS)	Délai de 1^{ère} rechute : $p = 0,76$ (DNS) Craving (PACS) : B = $11,6 \pm 5,9$ P = $13,5 \pm 6,3$ $p = 0,13$ (DNS) Anxiété (STAI) : B = $30,0 \pm 14,3$ P = $32,8 \pm 14,6$ $p = 0,14$ (DNS)
Addolorato et al. 2007	Etude randomisée en double-aveugle	Alcoolodépendance (DSM-IV) Cirrhose	3 mois <u>Dose max :</u> 30	42	42	<u>Conso/j avant TTT</u> ?	B = 14 P = 31	% de patients abstinents : B = 71 % P = 29 % OR = 6,3 (2,4 – 16,1)	Durée abstinence cumulée : B = $62,8 \pm 5,4$ P = $30,8 \pm 5,5$ $p = 0,001$ (DS)

⁸⁴ « International Baclofen Intervention Study »

Addolorato et al. 2002	n=1	Alcoolodépendance (DSM-IV)	1 mois	20	19	Abstinence avant TTT : Oui (3 – 4 j)	B = 10 P = 42	<i>p</i> = 0,0001 (DS)	
	n=2					Conso/j avant TTT Verres/j : B = 17,6 ± 7,5 P = 10,7 ± 6,7		Non précisé	Craving (OCDS) : <i>p</i> = 0,0004 (DS)
			<u>Dose max :</u> 30			Abstinence avant TTT : Non		% de patients abstinents : B = 70 % P = 21,1 % <i>p</i> < 0,005 (DS)	Verres/j : B = <0,5 P = 3,5 <i>p</i> < 0,005 (DS)
								Durée abstinence cumulée : B = 19,6 ± 2,6 P = 6,3 ± 2,4 <i>p</i> < 0,005 (DS)	Craving (OCDS) : <i>p</i> < 0,05 (DS) Anxiété (STAI) : <i>p</i> < 0,05 (DS)

Résultat significatif, en faveur du baclofène

Résultat non significatif (ou significatif en faveur du placebo)

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