



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 mars 2021

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

## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

## 1. SELINCRO 18 mg – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

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

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

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

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

**Le Chef de Projet, pour la HAS.**- Nous allons commencer par le dossier SELINCRO. C'est mon collègue qui va vous rappeler le contexte du dossier.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.**- Bonjour à tous. Il s'agit d'une réévaluation du service médical rendu et des conditions de prescription de la spécialité SELINCRO à la demande de la Commission. Cette spécialité est indiquée dans la réduction de la consommation d'alcool chez les adultes ayant une dépendance avec une consommation à risque élevée, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat, en association avec un suivi psychosocial.

Pour rappel, dans son avis du 1<sup>er</sup> décembre 2013, la Commission avait accordé un SMR modéré et une ASMR IV par rapport à un suivi psychosocial et avait demandé un suivi en vie réelle des conditions d'utilisation de SELINCRO. Cette demande a été formulée, compte tenu de la difficile transposabilité des résultats des études cliniques en vie réelle, en raison d'une part de la faiblesse de la quantité d'effets de ce produit et des arrêts de traitement fréquemment observés dans les études cliniques, qui étaient de 40 % et, d'autre part, de la nécessité d'un accompagnement psychosocial qui ne sera pas réalisable en pratique de ville par les médecins généralistes.

Les données appuyant cette demande de réévaluation reposent principalement sur les résultats d'une étude post-inscription USEPACT, d'une étude d'utilisation USE-AM et des données de tolérance.

Sur la base de ces nouvelles données et à l'occasion de cette réévaluation, le laboratoire revendique un SMR important au lieu de modéré, obtenu en 2013.

Afin de mieux appréhender l'efficacité du médicament en termes de réduction de la consommation d'alcool, nous avons sollicité deux experts, le Docteur Trabut comme expert externe, et le Docteur Lacoïn, rapporteur interne de la CT. Et nous avons également une contribution de la Fédération nationale des amis de la Santé.

Avant de passer la parole à nos experts sur le dossier SELINCRO, je vais vous présenter les principaux résultats de l'étude post-inscription, de l'étude d'utilisation, ainsi que les données de tolérance.

L'étude post-inscription USEPACT avait pour objectif de décrire l'évolution à un an de la consommation d'alcool chez les patients débutant un traitement par SELINCRO. Le critère de jugement principal était l'évolution de la consommation totale d'alcool entre l'inclusion et un an de suivi. Un total de 700 patients a été inclus dans cette étude et seulement 36,6 % ont été éligibles pour l'analyse à 12 mois, ce qui représente 256 patients. Parmi ces patients suivis à 12 mois, seulement la moitié, n=130 patients, présentaient une consommation totale d'alcool élevée ou très élevée à l'inclusion, ce qui correspond finalement à l'indication de l'AMM de SELINCRO.

Concernant les conditions d'utilisation de SELINCRO, la durée moyenne de prise de SELINCRO a été d'environ 8 mois dans l'étude post-inscription, donc 248 jours, chez les patients suivis à 12 mois. La proportion de patients ne prenant plus de SELINCRO augmente progressivement allant de 4,9 % à 1 mois de suivi, à 52 % à 12 mois de suivi.

Concernant les résultats d'efficacité, pour les 256 patients suivis à 12 mois qui sont les patients de l'analyse principale, la variation absolue moyenne de la consommation totale d'alcool a été de - 41,5 grammes par jour par rapport à l'inclusion. Pour les patients à risque élevé qui sont les patients de l'AMM, suivi à 12 mois, n=130 patients, cette variation absolue moyenne de la consommation totale d'alcool était de - 71 grammes par jour.

Les données de tolérance ont montré que des événements indésirables graves sont survenus chez 5,7 % des patients inclus et ces événements indésirables graves ont été considérés liés au traitement chez 3,4 % des patients inclus. A noter que 12 décès sont survenus au cours de l'étude.

Le laboratoire a déposé également les résultats d'une étude réalisée à partir des données de l'EGB, de l'Assurance maladie. Il s'agit de l'étude USE-AM réalisée afin de vérifier la représentativité des patients inclus dans l'étude post-inscription.

Un total de 486 patients a été inclus dans cette étude. Les patients identifiés dans l'étude d'utilisation présentaient des caractéristiques générales à l'instauration du traitement, qui étaient similaires à celles des patients inclus dans l'étude post-inscription.

Concernant les conditions d'utilisation du SELINCRO dans l'étude d'utilisation, environ la moitié des patients ont eu une seule délivrance, ce qui correspond à 14 jours de traitement à raison d'un comprimé par jour. Les résultats de l'étude d'utilisation USE-AM ont montré également que la quasi-totalité des patients, donc 91,8 %, avait arrêté le SELINCRO au cours de l'année suivant l'initiation du traitement.

Je passe maintenant la parole au Docteur Trabut, puis au Docteur Lacoïn.

**Jean-Baptiste Trabut, expert.-** Merci. D'abord, un commentaire par rapport à ces résultats présentés dans ces deux études. Tout d'abord, on a des résultats qui sont cohérents avec ce qui avait été retrouvé dans les essais cliniques, le même type d'amélioration, c'est-à-dire une

baisse substantielle de la consommation d'alcool, avec un résultat et une évolution qui sont cliniquement très significatifs. C'est une différence de consommation qui est un bénéfice clinique indubitable, d'autant que c'est complété par des critères secondaires qui sont cliniquement pertinents, notamment en termes de qualité de vie, en termes de marqueurs biologiques. C'est sûr que cette évolution que l'on constate chez ces patients qui sont toujours suivis à un an, elle est favorable et c'est un bénéfice clinique important.

Il y a tout de même deux remarques importantes. La première, bien entendu, c'est le nombre de perdus de vue, d'ailleurs, avec un chiffre de patients inclus et qui était analysable, surtout à un an, qui était nettement plus faible que l'objectif de l'étude, puisqu'ils comptaient analyser 600 ou 700 patients. On a deux fois moins de patients. Maintenant, même si l'on tient compte d'une marge d'erreur un peu plus importante, le bénéfice clinique reste très probable dans ce groupe de patients, même s'ils sont moins nombreux que ce qui était prévu. Donc ça, ce n'est pas un énorme problème.

Le problème, c'est le nombre de perdus de vue. Quel est le nombre de patients qui ne prennent plus le traitement au bout d'un an ? Tout en sachant que dans le (*inaudible*), c'était de l'ordre d'un verre et demi. La majorité du bénéfice clinique était également retrouvé dans le groupe placebo. Donc, cela relativise un peu ces très bons résultats que l'on constate chez les patients toujours suivis.

Mais cela veut dire quand même que chez une minorité de patients, le SELINCRO est associé à une évolution clinique favorable, avec probablement chez bon nombre de ces patients, un rôle du traitement, que ce soit par l'effet biologique, par l'effet placebo ou par un effet d'initiation, de rentrer dans les soins. Même pour des patients qui éventuellement ont arrêté le traitement rapidement, on peut imaginer que la mise sous traitement pharmacologique a été le déclencheur d'un changement de consommation. Donc, quel que soit le mécanisme de ce bénéfice, pour nous, l'important, c'est qu'il existe et qu'il soit cliniquement favorable avec le but (*inaudible*) les résultats de ces études sont compatibles avec un service rendu, un bénéfice clinique.

Ce que je voulais dire aussi, c'est que mon expérience clinique de l'utilisation du SELINCRO rejoint un peu ce que l'on voit dans ces études, c'est-à-dire des patients qui vont mieux sous traitement, sans que l'on soit sûr que ce soit un effet placebo ou un autre effet, avec l'intérêt de ce positionnement particulier du SELINCRO sur une réduction de consommation, avec un mode de prise qui est relativement souple et la possibilité de prendre ce traitement ponctuellement. Tout cela, ce sont des caractéristiques qui font que le SELINCRO a une place dans la pratique clinique de beaucoup d'addictologues, sans être non plus quelque chose qui soit un traitement complètement révolutionnaire, avec des effets qui seraient vraiment spectaculaires. C'est comparable, pour moi, avec ce qu'on voit sur d'autres traitements pharmacologiques, mais avec des caractéristiques qui peuvent convenir à certains patients.

La dernière remarque que je voulais faire, c'est la possibilité chez un patient d'essayer plusieurs traitements séquentiels. On voit aussi des patients qui ne répondent pas à d'autres traitements pharmacologiques, qui vont répondre au SELINCRO, là encore, sans qu'on soit certains du mécanisme sous-jacent, mais on constate parfois des bénéfices cliniques que l'on constate en pratique.

**Pierre Cochat, le Président.**- Merci. François ?

**François Lacoïn, membre de la CT.**- C'est difficile de séparer les deux, d'autant que l'on m'a demandé à la fois d'intervenir sur les stratégies de prise en charge en médecine générale, sur les capacités de suivi, puisque c'est cela qui était, dans le dernier avis de la CT, remis en cause sur la possibilité de suivi psychosocial ou de médecine générale, et un avis sur les demandes du laboratoire par rapport aux deux médicaments.

Rapidement, d'abord, un petit état des lieux par rapport à la situation de la consommation d'alcool en France. Il faut rappeler que sur les chiffres de la Mildeca 2018, 50 000 décès par an sont liés à l'alcool (contre 75 000 pour le tabac), 900 000 hospitalisations par an, dont c'est énorme, pour des troubles mentaux du comportement. L'alcool est présent dans 30 à 40 % des violences familiales, des agressions, des viols. Dans 30 % des accidents de la route, on a une alcoolémie qui est supérieure à 0,50. On a un retentissement psychologique et familial qui est extrêmement important de l'alcool.

Je passe sur les chiffres de consommation que vous pouvez retrouver dans le baromètre santé de Santé publique France de 2017. Mais tout de même, 40 % des répondants consomment de l'alcool au moins une fois par semaine et quotidiennement pour 15 % des hommes et 5 % des femmes, avec une prévalence des alcoolisations ponctuelles importantes qui incluent le *binge drinking*, qui est de 35 % dans l'année, mais 55 % chez les 18 à 24 ans.

Les recommandations actuelles, c'est pas plus de 2 verres par jour et de 10 verres par semaine et avoir des jours dans la semaine sans consommation d'alcool. Ce sont les dernières recommandations Santé publique France 2019.

Concernant les différents types de consommation, pour rappel, l'usage sans risque, c'est évidemment le respect des recommandations. L'usage à risque, c'est le dépassement des seuils de façon ponctuelle ou régulière, mais sans dommage somatique, psychique ou social, et aussi le respect des seuils, mais la consommation dans des situations à risque, en particulier conduite, grossesse, professionnel ou médicament. L'usage nocif est responsable de dommages somatiques, psychiques ou sociaux, mais sans signe de dépendance. Le dernier stade, c'est la dépendance avec un désir puissant de consommer et une perte de contrôle.

Le problème de la prise en charge des patients qui ont un usage à risque ou un usage nocif ou une dépendance, pour nous, en médecine générale, la première étape, c'est l'identification des patients, mais ce n'est pas si simple que cela. Les patients qui ont une consommation excessive d'alcool, certes, ils consultent régulièrement leur médecin généraliste pour la plupart, sauf peut-être un certain nombre de très gros consommateurs qui n'accèdent plus aux soins, entre guillemets. Certes, les généralistes sont les mieux à même de faire un repérage précoce des problèmes d'alcool dans la population.

L'abord du problème d'alcool, il est facile si les gens ont des symptômes. Ça va être relativement facile s'ils ont des anomalies biologiques, s'ils prennent certains médicaments ou dans certaines situations particulières sur la grossesse, les adolescents, la précarité et certaines associations médicamenteuses. Tout cela nous rend le travail un peu plus facile. Cependant, dans d'autres situations, ce n'est pas toujours facile. En particulier chez les femmes, c'est plus difficile. On est moins à l'aise. En tout cas, les généralistes sont

certainement moins à l'aise pour questionner les femmes. Le repérage systématique annuel de l'usage d'alcool par les patients, il n'est probablement pas fait par une grande majorité des médecins et je m'inclus dedans. Quand je dis cela, ce n'est pas un reproche aux médecins, mais il est très probable qu'on ne le fait pas régulièrement ou aussi souvent qu'on devrait le faire. Et aussi, pour une bonne raison, c'est qu'on n'a pas cette consultation de prévention et de prise en charge systématique. La prévention systématique, par exemple, n'existe pas dans notre pratique et pourrait certainement améliorer le repérage.

La problématique de l'alcool est très différente de celle du tabac, parce que l'image du patient alcoolique, elle n'est pas du tout la même dans la population et chez les patients non plus. Le patient tabagique, il est accepté dans la population. C'est banal. Le patient alcoolique, c'est une problématique très différente en tant que vécue par la population.

Une fois que l'on a identifié les patients, la deuxième étape, c'est de favoriser une modification du comportement des patients qui ont un usage à risque. Pour cela, on dispose d'un certain nombre d'outils, dont un outil qui, je trouve, marche pas mal si on l'utilise. C'est ce que l'on appelle les stades du changement de Prochaska et Di Clemente, qui ont très bien marché dans un certain nombre de comportements, pas seulement pour l'alcool. J'ai mis un petit schéma dans mon rapport là-dessus. La difficulté en fait, c'est de passer d'un stade précontemplatif, où le patient nie son problème et il est vraiment dans le déni ou même le problème n'existe pas, à l'état contemplatif. Ils viennent nous voir en nous disant : « non, il n'y a pas du tout de problème, c'est ma femme qui ne va pas bien et qui trouve qu'il y a un problème. Mais moi, je vais très bien. Je n'ai absolument aucun problème. » A partir du moment où les patients acceptent de parler de leur problème, ont conscience du problème et qu'un problème existe, cela devient beaucoup plus facile pour nous de rentrer dans une démarche à ce moment-là de changement.

A ce stade-là précontemplatif, le RPIB, repérage précoce intervention brève, peut et doit être utilisé. Il a démontré son efficacité pour induire un changement dans de nombreuses situations et il est recommandé dans les recommandations de la HAS. C'est très clair. Ça, on peut l'utiliser et cela ne prend pas beaucoup de temps en consultation de le faire de façon très systématique.

Après, quand on est passé le stade, à ce moment-là, on a d'autres outils que le RPIB. On a un certain nombre de questionnaires sur la consommation, un questionnaire FACE, le questionnaire AUDIT-C. On a des explorations de l'ambivalence des patients et d'autres documents que l'on trouve sur les sites de SPF.

Dans notre stratégie, quelle place pour les médicaments ? Moi, ce que je pense, c'est qu'à partir du moment où le patient est entré dans une démarche de reconnaissance de son problème, d'acceptation d'une aide, les médicaments, à ce moment-là, ils ont leur place dans les outils disponibles évidemment pour favoriser la diminution de la consommation. Même si leur efficacité est modérée, si l'adhésion au traitement est faible, on va le revoir. A partir du moment où on a un bénéfice-risque qui est toujours favorable, il est légitime de les prescrire dans le cadre d'une prise en charge globale et d'une décision partagée avec le patient bien évidemment.

Dans notre prise en charge, on a un certain nombre d'atouts. Pour répondre aux questions de la CT, lors de la dernière évaluation sur le suivi psychosocial où on mettait en cause la capacité de le faire, on a une connaissance dans le temps de nos patients, de leur famille, de leur environnement psychosocial. On a une confiance dans la grande majorité des patients qui nous consultent et on a une bonne qualité de relation avec eux. On a une possibilité d'agir dans la durée, et ça, c'est extrêmement important chez ces patients. On a aussi une possibilité d'agir en pluriprofessionnel avec les autres professionnels de santé, le secteur psychosocial et la médecine du travail. Bien évidemment, on a la possibilité de collaborer ou de passer la main à un service spécialisé lorsque c'est nécessaire. On a quand même un certain nombre d'atouts pour prendre en charge ces patients.

On a aussi un certain nombre de difficultés bien évidemment. D'abord, la formation à la relation qui est primordiale dans cette prise en charge, elle est relativement peu importante, à la fac. Elle se fait essentiellement avec la formation continue sur le terrain. Ensuite, prendre en charge des patients qui ont un problème avec l'alcool, cela prend beaucoup de temps et on a un vrai problème de temps qui n'est pas rémunéré. On sait que les médecins généralistes manquent déjà de temps. Le retentissement psychosocial et familial est très important. Du coup, ce n'est pas toujours très simple à gérer. Les médicaments n'interviennent que dans un deuxième temps. Il y a un certain nombre de médecins qui vont se décourager. C'est vrai, parce que le nombre de rechutes chez les patients alcooliques est important. Du coup, un certain découragement peut se mettre en place. Puis, il y a une connaissance qui est souvent un peu trop parcellaire des différentes structures d'aides disponibles sur le secteur, et ça, c'est important de les connaître. Enfin, il peut intervenir aussi probablement le vécu personnel des médecins par rapport à l'alcool, qui peut les gêner ou interférer avec leurs pratiques.

En conclusion, le médecin est à proximité, il se peut et doit s'impliquer plus dans les prises en charge des patients alcooliques. Il évalue ses capacités et les moyens. Le repérage précoce, il a quand même beaucoup progressé, je trouve, depuis 10 ou 15 ans dans le groupe professionnel et en particulier chez les jeunes médecins qui abordent beaucoup plus facilement ces questions personnelles, qu'ils s'agisse d'alcool, de tabac, de drogue, de sexualité, de dépression, de suicide, de tous ces sujets un peu sensibles. Des outils d'aide existent. Il faut renforcer la formation initiale et continue, je dirais, non pas tant sur les maladies hépatiques ou la cirrhose, mais beaucoup plus sur la prise en charge de ces patients en termes de savoir-faire et de savoir-être. Il faut donner les moyens d'assurer les consultations longues. Une bonne articulation entre les généralistes, les Csapa et les services hospitaliers paraît nécessaire.

Pour revenir maintenant à l'étude post-inscription SELINCRO, USEPACT, juste pour rappeler d'abord que c'est le premier médicament qui a une indication en première intention dans la réduction de la consommation. Les autres médicaments sont utilisés après le sevrage pour maintenir l'abstinence. Donc, cela différencie quand même des médicaments existants. Je ne reviens pas sur ce qui a été dit.

L'objectif de USEPACT, c'était d'évaluer l'évolution à un an de la consommation d'alcool chez les patients débutant un traitement en pratique courante.

C'est une étude de cohorte. Je ne reviens pas sur ce qui a été dit sur les chiffres. Ce n'est pas la peine. Sur les résultats, effectivement, on a 700 patients inclus, quand même après avoir

augmenté le nombre d'inclusions possibles par investigateur, parce qu'au départ, probablement pour éviter des effets centres, on avait limité à six. Maintenant, on est autorisé jusqu'à 12. Et il y a eu 180 investigateurs, alors que 19 982 médecins ont été contactés. Donc on est à moins de dix % de médecins répondeurs. On était dans une étude qui devait être faite essentiellement en médecine générale, mais quand on regarde le profil des investigateurs d'études, les médecins qui ont participé, en fait, sur les 18 investigateurs, il y a 54 médecins généralistes, 24 psychiatres et 102 médecins exerçant en centre spécialisé qui sont pour une certaine part, des généralistes, mais pas que, et d'autres qui ne sont pas des libéraux, qui sont probablement des salariés, qui sont dans des institutions, qui sont hospitaliers, etc. C'est un petit peu ambigu.

Il y a 256 patients qui effectivement ont des données valides à 12 mois, mais seulement 79 qui ont renvoyé l'autoquestionnaire patient à 12 mois. C'est quand même un autoquestionnaire qui est important. Cela limite encore plus les résultats. Pour ces 256 patients, effectivement, les résultats sont relativement spectaculaires en termes de consommation totale d'alcool, puisque l'on est passé de 52 grammes à 37 grammes, mais en termes de HDD médian qui passe à 17 jours par mois à 0. C'est conforme aux études antérieures.

Toutefois, il y a quand même un certain nombre de questions. D'abord, le nombre de patients prévus, il n'a pas été atteint malgré l'augmentation du nombre d'investigateurs prévus. On était à 1000, mais en fait, on en est loin. Le nombre de patients évalués à 12 mois, ce sont 256 pour les 600 prévus. Que sont devenus les autres ? On ne sait pas. Donc on manque quand même cruellement de données par rapport à cela. Cela fait plus de la moitié des patients qui sont perdus de vue. Conclure sur des chiffres comme ça, je trouve que c'est difficile. Les autoquestionnaires à 12 mois, c'est très réduit. On n'a que 79, donc ils sont difficilement utilisables. Il y avait un registre des patients non inclus, mais il n'a pas été rempli. En fait, on ne peut pas non plus conclure sur les patients inclus et les patients qu'on n'a pas inclus. Qu'est-ce qui s'est passé ? Pourquoi y a-t-il eu des patients non inclus ? Sur quel motif ? Cela peut modifier considérablement les choses. Le nombre de questionnaires était très important.

Concernant la prise du traitement, certes, c'est conforme aux indications, avec un comprimé par jour, diminution à six mois et, au dixième mois, tous les patients ont arrêté le traitement. Je confirme qu'il y a aussi beaucoup d'arrêts de traitement. L'adhésion au traitement est quand même très quelconque et, d'ailleurs, dans l'étude de la Sécurité sociale, USE-AM, on a 50 % des patients qui n'ont eu qu'une seule délivrance de traitement. Cela montre bien quand même que l'adhésion au traitement, elle est extrêmement limitée.

Sur les patients suivis à 12 mois, si l'on reprend les investigateurs, c'est encore pire, puisque 42 % seulement avaient été inclus par un MG, 60 % par un médecin qui exerçait dans une structure spécialisée.

Ainsi, on manque beaucoup de données concernant aussi les effets indésirables, qui sont très probablement sous-évalués en amont. On manque de données.

Au total, la faiblesse des effectifs et le manque de données à 12 mois ne nous permettent pas de conclure de façon formelle sur l'intérêt du traitement, même si les résultats notés pour les patients dont on a les données à 12 mois sont spectaculaires en termes de diminution de

consommation. Quant à la comparaison avec les données de l'Assurance maladie, son intérêt, je trouve qu'il est extrêmement limité, parce qu'on a certes une population comparable, mais on n'a aucune donnée dans les données de l'Assurance maladie sur la consommation des patients.

Conclure là-dessus sans avoir de données initiales sur la consommation des patients à qui a été prescrit le produit dans la cohorte de la CNAM, cela me paraît extrêmement difficile. Je ne vois pas très bien l'intérêt de cette comparaison.

Au total, par rapport à la demande du laboratoire qui demande un SMR important, je n'ai pas d'argument pour accéder à cette demande et je suis, personnellement, plutôt favorable au maintien d'un SMR modéré et d'une ASMR IV, mais il ne paraît pas légitime de valider plus que cela le produit actuellement sur les données qu'on a. Voilà pour le SELINCRO.

**Pierre Cochat, le Président.**- OK. Merci à tous les deux. Il y a une contribution d'association.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.**- Elle est assez succincte. C'est une contribution de la Fédération nationale des amis de la santé, une petite association qui n'a pas de contribution et de subvention de l'industrie pharmaceutique.

Je rappelle très rapidement l'impact évidemment de la maladie chez les gros consommateurs. Je commence par rappeler que le SELINCRO est peu prescrit par les généralistes. Je passe sur les effets psychologiques et l'équilibre familial. Elle précise qu'il y a des médicaments qu'on ne trouve pas en France, notamment l'ALCOVER qui n'a pas d'AMM, qui est disponible en Autriche. En France, on trouve un AOTAL et REVA qui n'ont qu'une efficacité relative selon les patients.

Sur le SELINCRO, ils pensent qu'il y a bien une aide à la réduction et à l'arrêt total de la consommation. Sur les effets indésirables, c'est peut-être en rapport avec le SMR. Ils rappellent que l'impact financier de la pathologie est important, puisque la consommation importante ou l'addiction à l'alcool n'est pas considérée systématiquement comme une ALD, donc avec une prise en charge insuffisante.

**Pierre Cochat, le Président.**- Très bien. Merci. Maintenant, nous avons un petit peu de temps pour des questions, en sachant qu'il y en a qui rejoindront peut-être la rubrique suivante. *(Pas de commentaire.)*

Je vous propose d'embrayer sur le BACLOFENE. Nous verrons si cela fait émerger des questions communes aux deux médicaments.

**Françoise Degos, la vice-présidente.**- Juste une question au Docteur Trabut. Est-ce qu'à votre avis, il y a un profil de patient pour lequel avec le SELINCRO, nous avons des chances de penser que cela va marcher ?

**Jean-Baptiste Trabut, expert.**- Déjà, il y a un obstacle qui a été cité à l'utilisation du SELINCRO, ce sont les signes de dépendance physique, parce que le SELINCRO ne fait rien sur ces symptômes-là. Donc, le patient qui baisse sa consommation grâce au SELINCRO, mais qui du coup, va avoir une majoration de ses signes de manque physique, il va se retrouver en difficulté.

Après, mon collègue a parlé de décision médicale partagée. En fait, je pense que la meilleure façon de choisir le traitement, c'est de le choisir avec le patient en présentant les caractéristiques du médicament, et en le comparant aux autres options qui pourraient être intéressantes pour lui, en sachant que, vraiment, le SELINCRO se positionne sur un objectif de diminution de consommation. Typiquement, c'est le patient qui a des consommations, par exemple, pas forcément quotidiennes, mais à chaque fois qu'il consomme, il consomme beaucoup et plus que ce qu'il voudrait consommer. J'emploie souvent l'image du verre qui en appelle un autre. Et ça, ça parle à certains patients. C'est vrai que cela cible le mode d'action supposé du SELINCRO. Maintenant, dire si c'est vraiment pertinent et si ce sont des facteurs prédictifs, je ne crois pas qu'il y ait des études actuellement qui ont montré des facteurs prédictifs de réponse au SELINCRO. La pratique clinique est tellement chargée de toutes les croyances que le médecin et le patient vont avoir sur l'efficacité du traitement que, finalement, c'est difficile d'être objectif. Par rapport à ce que l'on fait en clinique, on a tous nos petites méthodes. Sont-elles vraiment solides sur le plan scientifique ? Je crois que l'on ne peut pas l'affirmer. Donc, j'en resterai tout de même au profil du patient qui n'a pas de dépendance physique et qui souhaite pouvoir mieux contrôler sa consommation. Ce sont ces patients auxquels on va préférentiellement prescrire du SELINCRO.

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Je prends ma casquette de gastro-entérologue pour un petit commentaire et pour une question à l'expert. Le commentaire, c'est quand même que le dossier clinique de ce médicament est très peu convaincant et que le bénéfice, s'il existe, est au mieux très faible sur la consommation, et réservé à un groupe très restreint de patients difficiles à identifier, *a priori*, comme cela vient d'être dit. Il y a des effets secondaires nombreux et il y a tout de même des décès dans le groupe traité, qui ne sont pas forcément expliqués de façon évidente par le traitement, mais que l'on relève de façon régulière dans une population toutefois, qui est une population à risque.

Ma question à l'expert, c'est que dans mon expérience personnelle, j'ai arrêté de donner du SELINCRO, parce que les patients rapportaient très fréquemment un effet secondaire qui n'apparaît pas forcément dans les études, qui est souvent difficile à qualifier, mais qu'ils qualifient de sensations de dépersonnalisation. Est-ce que vous avez eu cette expérience parmi vos patients ?

**Jean-Baptiste Traut, expert.-** Oui, peut-être pas formulé de cette façon-là, mais effectivement, il y a des intolérances aux antagonistes opioïdes, que l'on constate également avec le REVIAM qui sont en général ressentis dès la première prise. Lorsqu'elles sont modérées et que le patient peut continuer à prendre le traitement, cela a tendance à s'atténuer et, de façon ponctuelle, il y a des patients qui le prennent de façon continue, parce que quand ils l'arrêtent et qu'ils reprennent, ils ne le tolèrent pas bien. C'est vrai que ces symptômes sont parfois difficiles à décrire par le patient et cela peut prendre des formes telles que vous les dites là. Je relativiserais un peu dans le sens que si on prévient le patient déjà qu'il peut avoir ces effets indésirables que j'évaluerais autour de 10 ou 20 %, déjà, cela permet de le rassurer quand il le ressent, en sachant que soit le patient arrête le traitement et, à ce moment-là, les symptômes disparaissent, soit quand ils sont modérés, ils ont tendance à s'atténuer avec la poursuite du traitement. Dans mon expérience, cela n'aboutit pas à des événements graves, même si c'est vrai que le SELINCRO pose des problèmes de tolérance chez une minorité significative de patients.

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Effectivement, cela n'apparaît pas forcément grave, mais c'est décrit dans le ressenti des patients comme quelque chose de très déstabilisant. Encore une fois, dans ma courte expérience de ce traitement.

**Jean-Baptiste Trabut, expert.-** Oui, mais c'est quelques heures difficiles. C'est aussi l'intérêt de choisir le médicament avec le patient et de signaler ce type d'intolérance que je décris justement comme difficile à décrire. Parfois, ce sont des sensations vertigineuses, des nausées. Parfois, les patients ont du mal à formaliser ce qu'ils ressentent. Et moi, je préviens les patients qu'ils ont à peu près de 10 à 20 % de risques de ressentir ça. Je choisis le médicament avec le patient et, le patient, s'il choisit ce médicament, il a intégré ce risque et cela débouche rarement sur des choses très graves. Dans mon expérience, jamais. C'est vrai que le patient, quand il a ressenti cela, parfois, il se dit qu'il a passé un mauvais moment. Néanmoins, pour moi, ce n'est pas une raison pour ne pas le proposer au patient mais il faut l'informer. Cela se produit plus souvent qu'avec le REVIA, dans mon expérience. Il n'y a pas d'étude pour comparer avec les autres traitements.

**François Lacoïn, membre de la CT.-** Pour compléter la réponse à Françoise sur sa question précédente, un des intérêts, je trouve, du SELINCRO quand même, c'est qu'il implique plus le patient dans la démarche. C'est-à-dire qu'il ne le prend pas forcément tous les jours, contrairement aux autres médicaments, et il le prend quand il pense que sa consommation dans la journée est « à risque ». C'est comme ça que cela se prend. Ainsi, il y a une espèce de responsabilisation du patient. Chez les patients qui sont assez motivés et éventuellement assez responsables, il peut y avoir une motivation supplémentaire. Dans le choix des patients, peut-être que cela peut être un élément qui peut aider à la décision pour ce type de patients qui ont une consommation qui est peut-être très irrégulière d'une part, et d'autre part, qui sont assez motivés pour diminuer et qui se rendent compte des risques et qui gèrent leur traitement. Ils sont plus responsables qu'une prise quotidienne.

[Discussions concernant le dossier BACLOFENE ZENTIVA]

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Il me semble que les données d'efficacité et de tolérance du SELINCRO ne sont pas sensiblement très différentes de celles que l'on a pour le BACLOCUR et le LURESAL générique. Je comprends mal la différence importante en termes de SMR et d'ASMR. Et moi, je serais assez partisan d'aligner le SELINCRO sur le BACLOCUR.

**Françoise Negos, la vice-présidente.-** Pas d'autre commentaire ? Nous allons passer au vote.

**Michel Clanet, le vice-président.-** Simplement, il y a tout de même un point. François Lacoïn l'a appelé tout à l'heure. C'est que le BACLOCUR, le BACLOFENE, est en dernière position. Il a été mis en dernière position après le SELINCRO.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Ce ne sont pas des comparateurs cliniquement pertinents.

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Je parle des data.

**Michel Clanet, le vice-président.-** D'accord. Après, nous allons voter pour voir ce que nous faisons.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Nous votons d'abord SELINCRO, puis BACLOFENE. C'est ça, Mathilde ?

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Oui, tout à fait. Vous pouvez faire comme cela.

**Michel Clanet, le vice-président.-** Maintien ou pas maintien.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Pour SELINCRO.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** SELINCRO, il avait un SMR modéré.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** SELINCRO avait modéré. Par contre, ils demandent important, Mathilde, donc je ne sais pas.

**François Lacoïn, membre de la CT.-** SMR modéré et ASMR IV pour SELINCRO.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Sachant que là, votre réévaluation porte sur le SMR.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Là, nous ne votons que le SMR.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Oui. Vous voulez faire directement qualifié ou faire maintien pas maintien.

**Claude Daubert, membre de la CT.-** Autant voter directement le SMR.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Donc, il faut que nous changions nos tableaux.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** SELINCRO, nous votons le SMR, sachant que le laboratoire demande un SMR important.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Et qu'il a modéré aujourd'hui. Vous le réévaluez sur les données en vie réelle que vous avez regardées.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Elisabeth Gattallin, pour la HAS.-** Nous avons 11 voix pour le maintien du SMR modéré et 8 voix pour un SMR faible.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Donc, c'est modéré.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Françoise, excusez-moi, vous saviez que dans votre évaluation de 2013, il y avait un ISP qui avait été reconnu dans cette maladie.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Il est demandé ?

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Ils demandent le maintien de l'évaluation.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Nous sommes obligés de voter.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Oui, pour le maintien de l'ISP.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Et nous faisons un autre vote pour l'ASMR ?

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Non, il n'y a pas d'ASMR.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Pourquoi ?

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Comme c'est une réévaluation, Patrick, le scope est parfois limité. En l'occurrence, là, c'est le SMR à la demande du laboratoire.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Cela va mieux en le disant.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Nous repartons pour le maintien de l'ISP ou pas maintenant, si ça vous va, Françoise.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Oui, tout me va, si nous avançons.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Elisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Nous avons 14 voix pour le maintien de l'ISP et 5 voix contre.

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