



**HAL**  
open science

# Historique réglementaire de la prise en charge de l'alcool-dépendance par le baclofène : de la Recommandation Temporaire d'Utilisation à l'Autorisation de Mise sur le Marché

Carole Stien

► **To cite this version:**

Carole Stien. Historique réglementaire de la prise en charge de l'alcool-dépendance par le baclofène : de la Recommandation Temporaire d'Utilisation à l'Autorisation de Mise sur le Marché. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03256382

**HAL Id: dumas-03256382**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03256382v1>**

Submitted on 10 Jun 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
*sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

Thèse en vue du  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée par

**Carole Stien**

---

**Historique réglementaire  
de la prise en charge de  
l'alcool-dépendance  
par le baclofène : de la  
Recommandation  
Temporaire d'Utilisation  
à l'Autorisation de Mise  
sur le Marché**

**Thèse soutenue à Rennes  
le 07 Janvier 2020**

devant le jury composé de

**Lydie SPARFEL-BERLIVET**

Professeur Universitaire, Université de Rennes 1 /  
*Président et Directeur de thèse*

**Arnaud BRUYERE**

Maître de conférences, Université de Rennes 1 /  
*examineur*

**Yanna LE ROUX**

Docteur en pharmacie, AtoutReach / *examineur*

**Hugues PREVOST**

Docteur en pharmacie, Laboratoire Septodont /  
*examineur*



**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
*sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

Thèse en vue du  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée par

**Carole Stien**

---

**Historique réglementaire  
de la prise en charge de  
l'alcool-dépendance  
par le baclofène : de la  
Recommandation  
Temporaire d'Utilisation  
à l'Autorisation de Mise  
sur le Marché**

**Thèse soutenue à Rennes  
le 07 Janvier 2020**

devant le jury composé de

**Lydie SPARFEL-BERLIVET**

Professeur Universitaire, Université de Rennes 1 /  
*Président et Directeur de thèse*

**Arnaud BRUYERE**

Maître de conférences, Université de Rennes 1 /  
*examineur*

**Yanna LE ROUX**

Docteur en pharmacie, AtoutReach / *examineur*

**Hugues PREVOST**

Docteur en pharmacie, Laboratoire Septodont /  
*examineur*

## Liste des enseignants-chercheurs de la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques

ANNEE 2019-2020

### Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

PROFESSEURS		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
BOUSTIE	Joël	X	HDR	
DONNIO	Pierre Yves	X	HDR	X
FAILI	Ahmad		HDR	
FARDEL	Olivier	X	HDR	X
FELDEN	Brice	X	HDR	
GAMBAROTA	Giulio		HDR	
GOUGEON	Anne	X	HDR	
LAGENTE	Vincent	X	HDR	
LE CORRE	Pascal	X	HDR	X
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth		HDR	
MOREL	Isabelle	X	HDR	X
PORÉE	François-Hugues	X	HDR	
SERGEANT	Odile	X	HDR	
SPARFEL-BERLIVET	Lydie	X	HDR	
TOMASI	Sophie	X	HDR	
VAN DE WEGHE	Pierre		HDR	
VERNHET	Laurent	X	HDR	

PROFESSEURS ASSOCIES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
BUREAU	Loïc	X		
DAVOUST	Noëlle	X		

PROFESSEURS EMERITES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
CILLARD	Josiane	X	HDR	
GUILLOUZO	André		HDR	
URIAC	Philippe	X	HDR	

MAITRES DE CONFERENCES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence			
ANINAT	Caroline	X	HDR	
AUGAGNEUR	Yoann		HDR	
BEGRICHE	Karima			
BOUSARGHIN	Latifa		HDR	
BRANDHONNEUR	Nolwenn			
BRUYERE	Arnaud	X		
BUNETEL	Laurence	X		
CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X		
COLLIN	Xavier	X		
CORBEL	Jean-Charles	X	HDR	
DELALANDE	Olivier			
DELMAIL	David		HDR	
DION	Sarah	X		
DOLLO	Gilles	X	HDR	X
GICQUEL	Thomas	X		X
GILOT	David		HDR	
GOUAULT	Nicolas		HDR	
HITTI	Eric			
JEAN	Mickaël	X		
JOANNES	Audrey			
LE CUREUR	Valérie		HDR	
LE FERREC	Eric	X		
LE GALL-DAVID	Sandrine			
LE PABIC	Hélène			
LEGOVIN-GARGADENNEC	Béatrice			
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	HDR	
MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR	
NOURY	Fanny			
PINEL-MARIE	Marie-Laure			
PODECHARD	Normand			
POTIN	Sophie	X		X
RENAULT	Jacques	X	HDR	
ROUILLON	Astrid			

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
AUTIER	Brice	X		X
BACLE	Astrid	X		X
BOUVRY	Christelle	X		X
MENARD	Guillaume	X		X

<b>ATER</b>		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
<b>KOWOUVI</b>	<b>Koffi</b>	X		

<b>LRU</b>		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
<b>AFONSO</b>	<b>Damien</b>			
<b>BELLAMRI</b>	<b>Nessrine</b>	X		
<b>GUILORY</b>	<b>Xavier</b>			

## Remerciements

---

A ma Présidente et Directrice de jury,

Madame Lydie SPARFEL-BERLIVET, Professeur des Universités, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et d'encadrer cette thèse. Je vous remercie pour votre intérêt, et votre aide active dans la rédaction de cette thèse.

A mes Membres de jury de thèse,

Monsieur Arnaud BRUYERE, Maître de conférences, je vous remercie d'avoir accepté de prendre le temps de juger ce travail.

Madame Yanna LE ROUX et Monsieur Hugues PREVOST, je vous remercie d'avoir accepté de prendre le temps de juger ce travail. Je vous remercie également de m'avoir accompagnée depuis notre rencontre jusqu'à l'étape ultime de mes études.

Mes remerciements s'adressent également :

A Papa, Maman, Christel, Florent, Mamie et bien sûr mon adorable Sam, pour votre soutien en toutes circonstances, particulièrement en ce moment de passage de thèse ou tout au long de mes études (les périodes pré-examens). Je ne vous remercierai jamais assez d'être toujours à mes côtés.

A tous mes amis, les *obnoxious* ERASMUS, mes petits cygnes, les fanfreluches, Isabelle, Johanna, Astrid, ceux que j'ai rencontré lors de mes études ou en dehors, je vous remercie de m'avoir soutenue et encouragée tout au long de mes études.

## Sommaire

---

Liste des enseignants-chercheurs de la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques .....	1
Remerciements .....	4
Sommaire .....	5
Table des figures .....	8
Table des tableaux .....	9
Liste des abréviations .....	10
Introduction .....	11
Partie I : Baclofène, de la spasticité à la prise en charge de l'alcool-dépendance .....	12
I. Profil du baclofène .....	12
I.1. Profil chimique .....	12
I.2. Profil pharmacocinétique .....	13
I.3. Tolérance et précautions d'emploi .....	13
II. Utilisation du baclofène dans l'indication neurologie .....	15
III. Le baclofène dans la prise en charge de l'alcool-dépendance .....	18
III.1. L'alcool-dépendance .....	18
III.2. Prise en charge de l'alcool-dépendance .....	27
III.3. Utilisation du baclofène dans l'alcool-dépendance .....	32
Partie II : La recommandation temporaire d'utilisation du baclofène .....	34
I. Règlementation des recommandations temporaires d'utilisation .....	34
I.1. De l'usage hors-AMM à la RTU .....	34
I.2. Les ATU, autre dispositif d'encadrement français de l'usage hors-AMM .....	36
I.3. Processus d'octroi d'une RTU .....	38
I.4. Contenu de la RTU : protocole de suivi et convention .....	39
I.5. Publication et arrêt de la RTU .....	42
I.6. Prise en charge au regard du remboursement .....	44
I.7. Publicité et communication .....	46



II.	La mise en place de la RTU baclofène .....	46
II.1.	Les expertises du CCTV .....	46
II.2.	Le suivi national renforcé de pharmacovigilance.....	47
II.3.	L'instruction et octroi de la RTU par l'ANSM .....	50
III.	Les modalités de la RTU baclofène.....	53
III.1.	Protocole de la RTU .....	53
III.2.	Modalités du suivi des patients .....	56
III.3.	Prise en charge au regard du remboursement.....	59
IV.	Poursuite de la RTU baclofène après son lancement.....	59
IV.1.	Etat des lieux un an après le début de la RTU .....	59
IV.2.	Renouvellement et deuxième version du protocole de la RTU .....	61
IV.3.	Une troisième version du protocole .....	63
Partie III : L'autorisation de mise sur le marché du baclofène .....		69
I.	Réglementation pour l'autorisation de la mise sur le marché des médicaments.....	69
I.1.	Bases réglementaires .....	69
I.2.	Les différentes procédures de demande d'AMM en Europe.....	70
I.3.	La procédure nationale .....	71
II.	Instruction de la demande d'AMM pour le BACLOCUR® .....	74
II.1.	Soumission du dossier de demande par le laboratoire Ethypharm.....	74
II.2.	Les essais cliniques ALPADIR et BACLOVILLE .....	75
II.3.	CSST « évaluation du rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance » .....	77
II.4.	Commission temporaire <i>ad hoc</i> .....	78
III.	Octroi de l'AMM pour BACLOCUR® .....	79
IV.	Les suites de l'octroi de l'AMM .....	81
Conclusion .....		83
Bibliographie .....		85
Annexes .....		93
ANNEXE 1 : Modèle de protocole de suivi des patients .....		93

ANNEXE 2 : Article L162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale.....	94
ANNEXE 3 : Note d'information patient.....	95
ANNEXE 4 : Fiche d'initiation de traitement dans le cadre de la RTU baclofène.....	98
ANNEXE 5 : Fiche de suivi de traitement dans le cadre de la RTU baclofène .....	100
ANNEXE 6 : Lettre « Informations Sécurité Patients » .....	104

## Table des figures

---

Figure 1 Comparaison des formules développées du baclofène (i).....	12
Figure 2 Mécanisme de l'inhibition de la libération de GABA en pré-synaptique par le baclofène .....	15
Figure 3 Photographie des conditionnements du LIORESAL® 10 mg, comprimé sécable (i) et du BACLOFENE ZENTIVA® 10 mg, comprimé sécable (ii).....	16
Figure 4 Répartition des ventes d'alcool sur le marché domestique et à l'exportation (Source : Cour des comptes d'après les données des comptes de l'agriculture).....	18
Figure 5 Évolution de la consommation quotidienne d'alcool parmi les 18-75 ans (en %) (Sources : Baromètres santé, INPES) .....	19
Figure 6 Évolution des indicateurs de consommation d'alcool entre 1992 et 2017 en France métropolitaine (Sources : Baromètres santé, INPES) .....	19
Figure 7 Systèmes neurologiques du circuit de la récompense .....	21
Figure 8 Arbre décisionnel pour la prise en charge de l'alcool-dépendance .....	31
Figure 9 Les différentes autorisations pour l'accès aux innovations thérapeutiques .....	37
Figure 10 Circuit de l'élaboration d'une RTU .....	44
Figure 11 L'IAS® Baclofène : Utilisation du baclofène dans l'alcool-dépendance .....	49
Figure 12 Grandes étapes de la mise en place de la RTU baclofène .....	52
Figure 13 Exemple d'augmentation des doses de la posologie du baclofène dans le cadre de la RTU.....	56
Figure 14 Systèmes de déclaration des effets indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance et dans le cadre de la RTU .....	58
Figure 15 L'IAS® Baclofène : Utilisation du baclofène dans l'alcool-dépendance (Source : <a href="http://ias.openhealth.fr/fr-fr/Cartes-IAS/iasbaclofene">http://ias.openhealth.fr/fr-fr/Cartes-IAS/iasbaclofene</a> ) .....	61
Figure 16 Grandes étapes de la vie de la RTU baclofène après son lancement.....	68
Figure 17 Procédure nationale de demande d'AMM en France .....	73

## Table des tableaux

---

Tableau I Exemple d'augmentation des doses de la posologie du baclofène dans l'indication neurologie .....	17
Tableau II Questionnaire AUDIT-C .....	24
Tableau III Comparaison des deux types d'ATU.....	37

## Liste des abréviations

---

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CAPTIV	Centres Anti-Poison et de Toxicovigilance
CCTV	Comité de Coordination de Toxicovigilance
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSAPA	Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSST	Comité Scientifique Spécialisé Temporaire
CT	Commission de la Transparence
EMA	Agence Européenne des Médicaments
HAS	Haute Autorité de Santé
JORF	Journal Officiel de la République Française
PSUR	Rapport Périodique Actualisé relatif à la Sécurité
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SMR	Service Médical Rendu
UE	Union Européenne
Uncam	Union nationale des caisses d'assurance maladie

## Introduction

---

La consommation abusive d'alcool est reconnue comme facteur de risque important de nombreuses maladies chroniques, telles que des cancers, des maladies du foie ou cardiovasculaires. La dépendance à l'alcool est ainsi une pathologie grave pouvant engager le pronostic vital du patient.

Le baclofène est aujourd'hui une molécule bien connue des professionnels de santé, mais également de la population. Il est en effet à l'origine de nombreux rebondissements médiatiques : d'abord autorisées depuis de nombreuses années comme relaxant musculaire afin de soulager la spasticité, il s'est retrouvé propulsé sur le devant de la scène médiatique à la suite de la publication du livre « Le dernier verre » de O. Ameisen, exposant l'utilisation de la molécule pour traiter son alcoolisme. Cette utilisation à des doses hautement plus élevée que celles utilisées jusqu'alors a soulevé beaucoup de débats concernant sa sécurité d'emploi.

La pression des prescriptions croissantes a alors poussé l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé à étudier et proposer des solutions afin de contrôler et sécuriser la prescription de ce médicament dans une indication non autorisée. Quelles ont été les étapes qui ont mené jusqu'à l'autorisation de cette molécule pour le traitement de l'alcoolodépendance ? L'objectif de cette thèse est de retracer l'histoire du baclofène au travers des obtentions de ses différents statuts réglementaires.

Les caractéristiques du baclofène ayant menées à son utilisation dans l'alcoolodépendance seront dans un premier temps exposées : depuis son mode d'action et sa première intention d'utilisation en neurologie jusqu'à l'opportunité de combler un besoin thérapeutique dans le traitement de la dépendance à l'alcool.

Dans une deuxième partie, nous verrons comment l'autorité de santé a accepté l'usage en dehors de son autorisation de mise sur le marché, tout en le sécurisant grâce à une Recommandation Temporaire d'Utilisation, un dispositif mis en œuvre pour les pathologies dont les traitements autorisés ne sont pas suffisants, et en en assurant un suivi continu.

Enfin, les spécialités BACLOCUR<sup>®</sup>, à base de baclofène, ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en France dans le traitement de l'alcoolodépendance grâce à la procédure nationale. Ce sont les détails de cette procédure et son instruction qui seront abordés dans cette dernière partie.

## Partie I : Baclofène, de la spasticité à la prise en charge de l'alcoolodépendance

### I. Profil du baclofène

Le baclofène est actuellement commercialisé par le laboratoire Novartis (LIORESAL<sup>®</sup>) et le laboratoire Zentiva (BACLOFENE ZENTIVA<sup>®</sup>) sous forme de comprimé et de solution injectable par voie intrathécale en ampoule (1). Cette dernière présentation n'entrant pas dans le champ de l'indication « traitement de l'alcoolodépendance », nous nous concentrerons par la suite uniquement sur la présentation comprimé.

#### I.1. Profil chimique

Le baclofène (acide (3RS)-4-Amino-3-(4-chlorophenyl)butanoic), analogue structural de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA), a été synthétisé en 1962 afin d'améliorer le caractère lipophile du GABA grâce à l'addition de chlorophénol (Figure 1) et permettre son passage au niveau de la barrière hémato-encéphalique. Sa formule brute est la suivante (2) :  $C_{10}H_{12}ClNO_2$ .



Figure 1 Comparaison des formules développées du baclofène (i) et de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) (ii)

Le baclofène est une poudre blanche ou presque blanche et sans odeur. Il est légèrement soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'éthanol (96 %) et pratiquement insoluble dans l'acétone. Il se dissout dans les acides minéraux dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins. Il a un poids moléculaire de 213,7 g/mol. Sa température de fusion est de 189 à 191 °C (3).

## I.2. Profil pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique (4) du baclofène est particulier et explique la nécessité d'une administration en 3 prises par jour afin d'essayer de maintenir des taux sanguins qui restent fluctuants.

Le baclofène est absorbé rapidement et complètement par le tractus gastro-intestinal, au niveau de la partie supérieure du grêle. Sa concentration plasmatique augmente proportionnellement à la dose administrée, avec un pic de concentration plasmatique observé à 1h30 en moyenne, à la suite d'une prise orale (5).

La liaison du baclofène aux protéines plasmatiques est faible, d'environ 30 %. Il a un faible volume de distribution de 0,7 à 2,4 L/kg.

Du fait de sa faible lipophilie, le baclofène traverse faiblement la barrière hémato-encéphalique et est retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien en concentration 8,5 fois inférieure à celle du plasma. Il traverse également la barrière placentaire et passe dans le lait maternel, mais pour des posologies extrêmement élevées.

Le baclofène est peu métabolisé par le foie, ce qui ne rend pas nécessaire une adaptation de posologie chez les patients insuffisants hépatiques. Son métabolite principal est le produit d'une désamination. Il s'agit de l'acide 3-(4-chlorophényl)-4-hydroxybutyrique qui est inactif pharmacologiquement (4).

La demi-vie d'élimination plasmatique du baclofène est de 3 à 4 heures en moyenne. Il est principalement éliminé sous forme inchangée par voie rénale par filtration glomérulaire (75-80 % de la dose ingérée). Le reste est éliminé *via* les selles (5).

## I.3. Tolérance et précautions d'emploi

Les effets indésirables (2) liés au baclofène sont dose-dépendants. Ils surviennent le plus souvent en début de traitement, lorsque la dose est augmentée trop rapidement ou qu'elle est trop élevée : en général au-delà de 60 mg par jour. Ces effets sont modérés, temporaires et peuvent s'atténuer ou être supprimés en diminuant la posologie.



L'identification de ces effets indésirables est bien connue dans l'indication et les posologies du traitement des contractures spastiques : sédation ou somnolence (surtout en début de traitement), asthénie, nausées généralement transitoires, vertiges et troubles psychiatriques. Moins fréquemment peuvent apparaître une confusion, des vertiges, des céphalées, une insomnie, des tremblements, un état euphorique, une dépression ou des hallucinations (observés surtout chez les patients âgés et/ou présentant une lésion cérébrale). Une hypotension, des vomissements, une constipation, des diarrhées, une sécheresse buccale, une hyperhydrose, une éruption cutanée et une diminution du débit cardiaque sont également possibles.

En raison d'un potentiel abaissement du seuil épileptogène (1), des crises peuvent survenir chez les patients épileptiques. Un traitement par baclofène doit donc être utilisé avec prudence chez les patients épileptiques, ayant des troubles psychiatriques (idées et comportements suicidaires, épisode dépressif caractérisé, antécédents de tentative de suicide), des antécédents ulcéreux, une insuffisance rénale, des troubles vasculaires cérébraux et chez les conducteurs et utilisateurs de machines.

Un syndrome de sevrage, parfois léthal, peut apparaître lors d'un arrêt brutal du traitement. Parmi les effets les plus fréquemment rapportés, lors du sevrage, des troubles neuromusculaires (spasticité, dyskinésies, rhabdomyolyse, paresthésie, convulsions voire état de mal épileptique), un prurit, une dysautonomie (hyperthermie, hypotension), des troubles de la conscience et du comportement (état confusionnel, anxiété, état psychotique maniaque ou paranoïde), ou une coagulopathie peuvent être notés (5,6).

Un surdosage en baclofène peut induire une somnolence, une hypotonie musculaire, une possibilité d'apnée et des troubles de la conscience allant jusqu'au coma. En cas d'apparition de ces signes cliniques, le traitement est symptomatique, accompagné de l'arrêt immédiat du traitement.

La prise de baclofène chez la femme enceinte n'est pas bien connue. Chez les enfants exposés *in utero* au baclofène, des cas de malformations du système nerveux central, des anomalies squelettiques et d'omphalocèle ont été rapportés. Chez l'animal, cette molécule n'est pas tératogène. Chez des mères ayant été traitées jusqu'à l'accouchement par voie orale par le baclofène, il a été décrit un syndrome de sevrage néonatal chez les enfants. L'utilisation du baclofène chez la femme enceinte est donc envisageable si sa nécessité est absolue, et si possible après 10 semaines d'aménorrhée.

Concernant l'allaitement, les données sur l'utilisation du baclofène sont quasiment inexistantes. Cependant, le baclofène étant excrété dans le lait maternel, l'allaitement doit être évité (7).

Il est déconseillé de prendre de l'alcool lors d'un traitement par baclofène, particulièrement chez les conducteurs de véhicules ou de machines, en raison de l'augmentation de l'effet sédatif. De même, les patients sous traitements antihypertenseurs doivent être surveillés du fait du risque de majoration d'hypotension (5,6).

## II. Utilisation du baclofène dans l'indication neurologie

Le baclofène se lie sur les récepteurs GABA<sub>B</sub> pré- et post-synaptiques. Dans la moelle épinière, l'action du baclofène augmente l'inhibition en pré-synaptique (Figure 2), freinant ainsi la transmission du stimulus et une diminution du tonus musculaire et de l'intensité des spasmes pathologiques. Son action étant centrale, le baclofène n'interrompt pas la transmission du stimulus neuro-musculaire (5,6).

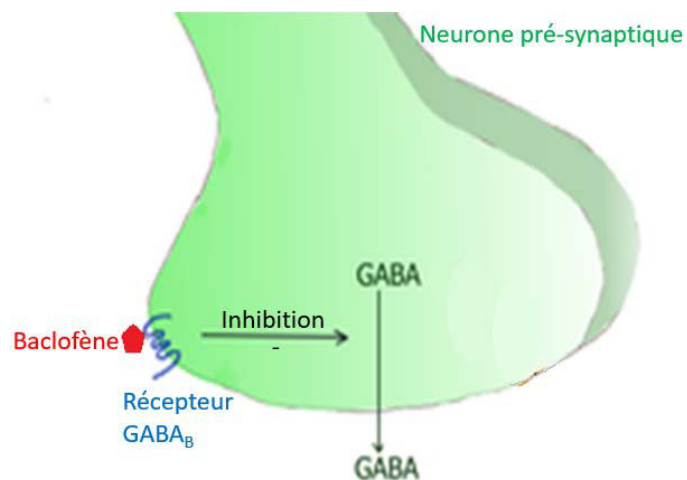


Figure 2 Mécanisme de l'inhibition de la libération de GABA en pré-synaptique par le baclofène

Le LIORESAL<sup>®</sup> 10 mg, comprimé sécable, spécialité pharmaceutique dont la substance active est le baclofène, est commercialisé depuis le 19 avril 1974 par le laboratoire Novartis. Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) selon la procédure nationale. Il se présente sous forme de plaquettes de 10 comprimés sécables, en boîte de 50.

Le LIORESAL<sup>®</sup> est la spécialité pharmaceutique de référence d'un groupe générique qui comporte le BACLOFENE ZENTIVA<sup>®</sup> 10 mg (titulaire : Sanofi Aventis) (Figure 3). Il se présente sous forme de plaquettes de comprimés sécables, en boîte de 30. Ce générique a reçu son AMM en avril 1990.



Figure 3 Photographie des conditionnements du LIORESAL<sup>®</sup> 10 mg, comprimé sécable (i) et du BACLOFENE ZENTIVA<sup>®</sup> 10 mg, comprimé sécable (ii)

Ces deux spécialités pharmaceutiques sont indiquées chez les adultes pour des pathologies neurologiques :

- « Contractures spastiques de la sclérose en plaques ;
- Contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique) ;
- Contractures spastiques d'origine cérébrale. »

Il possède également une indication pour des traitements symptomatiques chez les enfants de 6 à 18 ans 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. »

La posologie chez l'adulte doit être adaptée individuellement et doit être lentement progressive (Tableau I). La dose optimale la plus faible possible doit être utilisée afin d'obtenir une réponse thérapeutique tout en évitant la survenue d'effets indésirables.

Le traitement doit débuter par 15 mg par jour, en 2 à 3 prises. Il faut ensuite augmenter progressivement les doses, 15 mg tous les 3 à 4 jours par exemple, jusqu'à ce que la dose quotidienne optimale soit obtenue (en général entre 30 et 80 mg, et jusqu'à 100 à 120 mg en milieu hospitalier sous surveillance clinique étroite).

*Tableau I Exemple d'augmentation des doses de la posologie du baclofène dans l'indication neurologie*

<b>Jour de prise</b>	Jours 1 à 3	Jours 4 à 6	Jours 7 à 9	Jours 10 à 12	Jours 13 à 15	Jours 16 à 18	Jours 19 à 21	Jours 22 à 24
<b>Posologie par jour (à diviser en 3 prises)</b>	15 mg	30 mg	45 mg	60 mg	75 mg	90 mg	105 mg	120 mg (posologie maximum)
							En milieu hospitalier uniquement	

Les comprimés sont à prendre au cours des repas, avec un verre d'eau. L'objectif thérapeutique doit être atteint après 6 à 8 semaines de traitement aux doses maximales. Si ce n'est pas le cas, le traitement doit être réévalué. L'arrêt du traitement doit toujours être progressif (sauf en situation d'urgence) : par paliers de 10 ou 15 mg, en 1 à 2 semaines.

Le LIORESAL<sup>®</sup> et le BACLOFENE ZENTIVA<sup>®</sup> sont des spécialités pharmaceutiques dont les conditions de prescription et de délivrance sont les suivantes : « Liste I », c'est-à-dire qu'elles sont uniquement disponibles sur ordonnance rédigée par un médecin.

A la suite d'une évaluation médico-technique et économique, dans le but d'obtenir son avis sur le remboursement et la place dans la stratégie thérapeutique du baclofène, la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) estime que le service médical rendu (SMR) est modéré dans l'ensemble des indications de l'AMM du LIORESAL<sup>®</sup>, justifiant le remboursement à un taux de 30 % dans les pharmacies de ville. Cette présentation est également inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (8).

S'appuyant sur l'évaluation de la HAS en vue du remboursement, une évaluation par la Comité économique des produits de santé (CEPS) fixe le prix du LIORESAL<sup>®</sup>. Par décision publiée au Journal Officiel de la République Française (JORF), ce prix public toutes taxes comprises est de 5,59 € au 01 janvier 2019 (9).

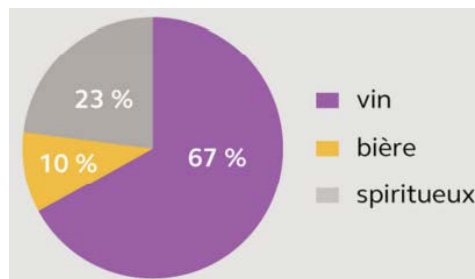
### III. Le baclofène dans la prise en charge de l'alcoolodépendance

#### III.1. L'alcoolodépendance

##### *III.1.A. Consommation d'alcool en France et épidémiologie*

En France, en 2013, le chiffre d'affaire de l'alcool représentait près de 22 milliards d'euros. Les ménages y consacraient 1,3 % de leur budget. Au-delà de cet aspect économique, l'alcool a également un coût pour l'Assurance Maladie, du fait de la prise en charge des maladies qui en sont liées, mais aussi des politiques de prévention et des arrêts maladies. Ce coût est estimé à 118 milliards d'euros en 2010.

Il est estimé que 10 % des français consomment de l'alcool quotidiennement (10). Les hommes sont plus nombreux à en boire tous les jours : 15,2 % contre 5,1 % pour les femmes. 55,7 % des femmes et 36,8 % des hommes boivent de l'alcool moins d'une fois par semaine. Les boissons consommées sont principalement du vin, de la bière et des alcools forts (Figure 4) (11).



*Figure 4 Ventes d'alcool en France hors-taxes  
(Source : Cour des comptes d'après les données des comptes de l'agriculture)*

Alors que la consommation quotidienne tend à diminuer (Figure 5), l'ivresse augmente (12) : en 2017, 20,7 % des 18 ans et plus ont déclarés avoir été ivres durant les 12 derniers mois. Ce comportement est plus fréquent chez les hommes (28,6 %) que chez les femmes (13,2 %) (Figure 6).

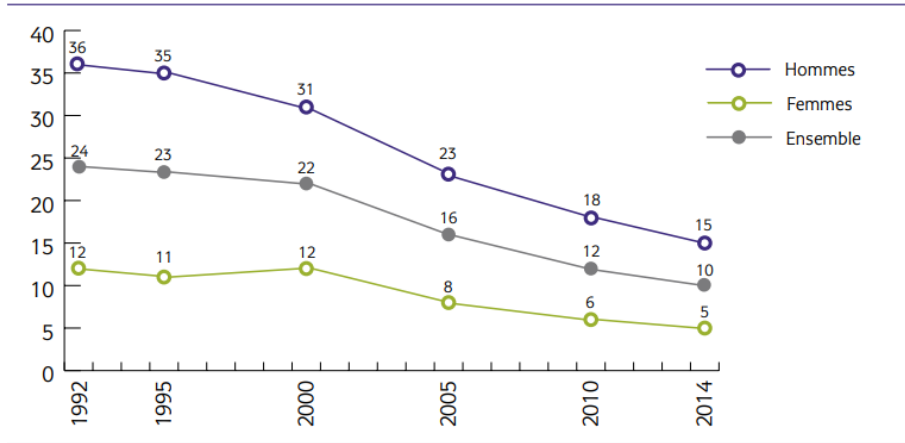
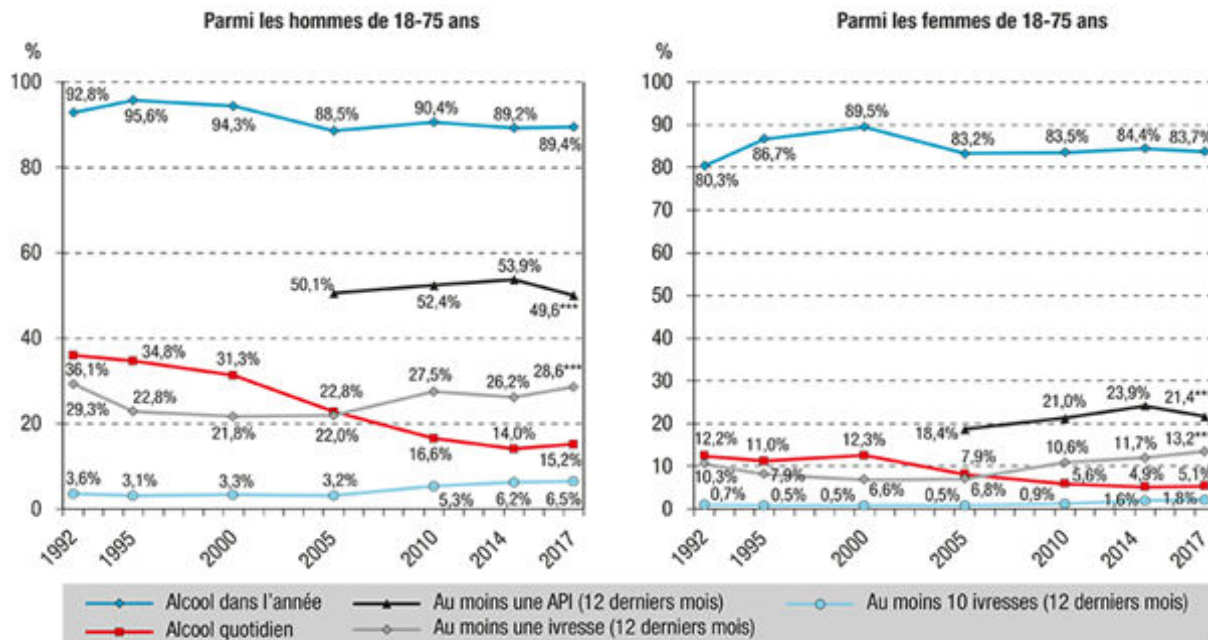


Figure 5 Évolution de la consommation quotidienne d'alcool chez les 18-75 ans (en %) (Sources : Baromètres santé, INPES)



\*, \*\*, \*\*\* : évolution significative entre 2014 et 2017, aux seuils de 5%, 1% et 0,1%.  
API : alcoolisation ponctuelle importante.

Figure 6 Évolution de la consommation d'alcool entre 1992 et 2017 en France métropolitaine (Sources : Baromètres santé, INPES)

Les modes de consommation diffèrent selon les âges. La consommation quotidienne chez les jeunes (18-24 ans) est rare, tandis que ce mode de consommation augmente avec l'âge (13). La quantité de verres d'alcool consommés par jour diminue avec l'âge. Plus de la moitié des 18-24 ans ont eu une alcoolisation ponctuelle importante (plus de 6 verres à une occasion) durant les 12 derniers mois, contre 24,6 % des 55-64 ans. Le type de boissons consommées est également différent selon l'âge : les jeunes consomment plutôt de la bière et des alcools forts alors que le vin est l'alcool le plus consommé dans la population française.

La consommation d'alcool a des conséquences sociales, par exemple (10) :

- 111 550 condamnations en 2013 pour conduites en état d'ivresse ;
- 271 condamnations pour homicides involontaires sous l'emprise d'alcool.

Des dommages sanitaires sont également liés à la consommation d'alcool. Ils dépendent de la quantité ingérée et des modalités de consommation.

En 2015, 41 000 décès ont été estimés être liés à l'alcool (11 % des décès masculins et 4 % féminins) (10), dont :

- 16 000 décès dus à des cancers ;
- 9 900 décès dus à des maladies cardiovasculaires ;
- 6 800 décès dus à des maladies digestives ;
- 5 400 décès dus à des causes externes ;
- 3 000 décès dus à des troubles du comportement ou des troubles mentaux.

En 2012, 580 000 séjours hospitaliers (hors séjours psychiatriques) étaient consacrés à des maladies attribuées à la consommation d'alcool (10). Les journées d'hospitalisations en psychiatries s'élèvent à plus de 2 700 000, et les journées de soins de suite et de réadaptation à plus de 2 000 000.

### *III.1.B. Dépendance alcoolique : effets de l'alcool sur le système nerveux central*

Le syndrome de dépendance (14) est une association de phénomènes à la fois comportementaux, cognitifs et physiologiques due à une substance psychoactive entraînant un désinvestissement progressif d'autres activités. En biologie, ce terme de dépendance désigne uniquement la dépendance physique.

L'alcool-dépendance implique de nombreux systèmes neurologiques appartenant au circuit cérébral de la récompense. Il s'agit d'un système contrôlant la motivation pour l'exécution des besoins fondamentaux de l'individu comme l'alimentation, la soif, les interactions sociales et la reproduction. Il est composé de deux circuits (Figure 7) :

- Le circuit mésolimbique : constitué d'un réseau de neurones dopaminergiques au niveau de l'aire tegmentale ventrale projetant vers le noyau accumbens (responsable du plaisir ressenti par la libération de dopamine dans cette structure), l'amygdale (code

les émotions associées aux processus de récompense et d'apprentissage) et l'hippocampe (rôle de mémoire et d'apprentissage) ;

- Le circuit mésocortical : constitué d'un réseau de neurones de l'aire tegmentale ventrale projetant vers le cortex préfrontal (impliqué dans la motivation de l'action).

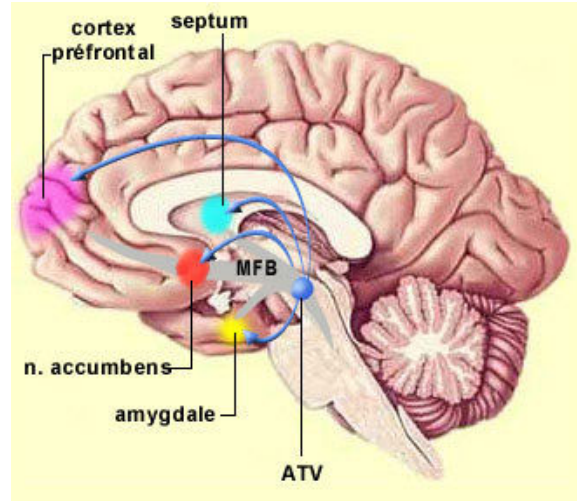


Figure 7 Systèmes neurologiques du circuit de la récompense

La libération de dopamine, molécule centrale dans le processus de dépendance, peut être activée directement ou indirectement :

- Directement par des molécules favorisant la libération ou inhibant la recapture de dopamine dans le noyau accumbens ;
- Indirectement par des molécules bloquant l'inhibition de la libération de dopamine.

D'autres neurotransmetteurs sont impliqués dans le circuit de la récompense comme le GABA, le glutamate ou les opioïdes.

Le récepteur NMDA est le principal récepteur du glutamate, principal neurotransmetteur excitateur du circuit de la récompense. Lors d'une consommation aiguë, l'éthanol diminue l'activation de ces récepteurs en diminuant la capacité de fixation du glutamate à ces récepteurs. La fixation d'éthanol sur les récepteurs NMDA modifie l'ouverture du canal  $Ca^{++}$  associé, et ainsi réduit le flux de  $Ca^{++}$  entrant. Lors d'une exposition chronique à l'alcool, l'organisme s'adapte en surexprimant les récepteurs NMDA. A l'arrêt de la consommation, les récepteurs NMDA sont suractivés, déclenchant un syndrome de sevrage.

L'alcool stimule la fonction des récepteurs  $GABA_A$  et  $GABA_B$ . Le GABA est le neuromédiateur inhibiteur principal du circuit de la récompense, libéré lorsque l'excitation devient trop importante.



Les récepteurs GABA<sub>A</sub> possèdent des sites de modulation allostériques de son activité de réponse au GABA. Ainsi, lorsqu'ils sont stimulés par du GABA en association avec de l'éthanol, on observe une augmentation de la durée ou de la fréquence d'ouverture du canal Cl<sup>-</sup> associé au récepteur, provoquant une hyperpolarisation neuronale. Lors d'une exposition chronique à l'alcool, l'organisme s'adapte en diminuant la fonction des canaux Cl<sup>-</sup>, ainsi qu'en altérant les sous-unités des récepteurs. Ceci contribuerait à l'apparition de la tolérance et de la dépendance.

Les récepteurs GABA<sub>B</sub>, moins bien connus, sont des récepteurs couplés à une protéine G. Ils se situent à la fois en pré- et en post-synaptique et inhibent l'excitabilité et la libération de médiateurs des neurones dopaminergiques.

La libération de β-endorphines dans le noyau accumbens et dans l'aire tegmentale ventrale est stimulée par l'action de l'éthanol sur le système opioïde. La fixation des opioïdes augmentant ainsi la libération de dopamine. L'activation des récepteurs opioïdes diminue la libération de GABA, et ainsi diminue l'inhibition du neurone dopaminergique, entraînant l'augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens. La consommation d'alcool facilite la liaison des opioïdes avec leurs récepteurs.

### *III.1.C. Diagnostic de l'alcool-dépendance*

La consommation d'alcool peut être catégorisée par niveau de risque croissant (15) :

- L'abstinence ;
- L'usage à risque, sans conséquences manifestes ;
- L'usage nocif ;
- L'usage avec dépendance et *craving*.

L'usage nocif et l'usage avec dépendance correspondent aux troubles liés à l'usage de l'alcool, et sont les formes symptomatiques de l'usage.

Le *craving* est l'envie importante ou compulsive de consommer de l'alcool, apparaissant quelques heures ou quelques jours après la dernière prise de produit psychoactif.

Le seuil de risque (16) correspond à une consommation de 10 verres d'alcool standard maximum par semaine, sans dépasser 2 verres-standard par jour. Un verre-standard équivaut à une quantité d'alcool pur de 10 g, soit approximativement 10 cL de vin, 25 cL de bière à 5 % et 3 cL d'alcool à 40 %.

L'évaluation clinique (17) doit porter sur :

- La consommation déclarée d'alcool, s'appuyant sur le questionnaire AUDIT-C. Il s'agit d'un questionnaire de 3 questions explorant la consommation sur les 12 derniers mois du patient : à chaque question, plusieurs réponses sont proposées et à chacune de ces réponses est attribué un score ; l'addition de ces 3 scores permet de déterminer le degré de risque (Tableau II).
  - o Le mésusage est probable chez l'homme pour un score  $\geq 4$  et chez la femme pour un score  $\geq 3$ .
  - o La dépendance est probable pour un score  $\geq 10$ , quel que soit le sexe.
  - o Il convient, de plus, d'évaluer la sévérité de la conduite addictive, portant sur la quantité et la fréquence des alcoolisations, les risques qu'elles comportent, leurs retentissements dans la vie du patient.
- La recherche d'autres troubles d'usage de substances, tels que tabac, café, anxiolytiques, ou d'addiction comportementales (addiction aux jeux par exemple) ;
- La recherche de pathologies somatiques en lien avec l'alcool ;
- La recherche de pathologies psychiatriques, comme des troubles anxieux, troubles de l'humeur, ou troubles de la personnalité. ;
- Les problèmes sociaux, les difficultés d'ordre conjugal, familial, professionnel, pouvant être une conséquence ou une cause du mésusage.

Tableau II Questionnaire AUDIT-C

Question	Réponse	Score
À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?	Jamais	0
	1 fois par mois ou moins	1
	2 à 4 fois par mois	2
	2 à 3 fois par semaine	3
	Au moins 4 fois par semaine	4
Combien de verres standards buvez-vous au cours d'une journée ordinaire pendant laquelle vous buvez de l'alcool ?	1 ou 2	0
	3 ou 4	1
	5 ou 6	2
	7 ou 9	3
	10 ou plus	4
Au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-t-il de boire six verres standards ou plus ?	Jamais	0
	Moins d'1 fois par mois	1
	1 fois par mois	2
	1 fois par semaine	3
	Tous les jours ou presque	4

En plus de ces recherches, des examens biologiques peuvent être pratiqués, bien qu'ils ne permettent pas de détecter un mésusage sans éléments cliniques évocateurs du mésusage, et ne permettent pas d'en préciser la catégorie.

Les  $\gamma$ -glutamyl-transférase ( $\gamma$ -GT) peuvent être contrôlées. Il s'agit d'un examen simple et peu coûteux, mais peu sensible. Le taux de  $\gamma$ -GT augmente en 2 à 3 semaines de consommation régulière supérieure à 4 verres par jour. Hors mésusage alcoolique, les  $\gamma$ -GT peuvent augmenter lors d'une prise de médicaments inducteurs enzymatiques, lors de maladies hépatiques et des voies biliaires non alcooliques, ou de pancréatites, d'insuffisance cardiaque, de diabète.

Le volume glomérulaire moyen est un examen simple, fiable et peu coûteux. Cependant, il faut au moins 2 à 3 mois d'alcoolisation régulière et excessive pour constater une augmentation de ce volume.

La transferrine désialylée (CDT) est un marqueur de surconsommation, intéressant dans le dépistage et le suivi du mésusage. Son taux augmente à la suite d'une consommation de 50 à 80 g d'alcool pur par jour, pendant 8 jours.

### *III.1.D. Toxicités de l'alcoolisme chronique*

#### Conséquences nutritionnelles (17)

Une consommation chronique d'alcool entraîne une toxicité s'exerçant par des carences nutritionnelles et des interactions entre l'éthanol et les nutriments. Ces effets sur les vitamines liposolubles (vitamines A, D, E, K) et hydrosolubles (vitamines B, C), sur les oligo-éléments tels que le zinc ou le magnésium participent au développement des maladies alcooliques du foie, et favorisent également la cancérogénèse. Les vitamines B1, (thiamine), B6 (pyridoxine), B9 (acide folique) sont fortement diminuées par défaut d'absorption intestinale.

Une carence en vitamine B1, indispensable au fonctionnement du système nerveux, entraîne des troubles généraux (asthénie, amaigrissement), des troubles cardiaques (insuffisance cardiaque), et des troubles neurologiques (irritabilité, troubles de la mémoire et de la concentration).

La vitamine B6 intervient en tant que coenzyme dans de nombreuses réactions, y compris celles impliquant les acides aminés. Une carence en pyridoxine résulte en troubles neuropsychiques (fatigue, insomnie, état dépressif) et des lésions cutanées et des muqueuses.

Une carence en acide folique provoque une anémie mégalo-blastique et la survenue de troubles neuropsychiques.

#### Les maladies alcooliques du foie (10,17)

Il existe 3 types d'atteintes hépatiques pouvant être provoquées par la consommation excessive d'alcool :

- La stéatose, présente chez 46 % des consommateurs excessifs. Elle entraîne une hépatomégalie molle, lisse et indolore, et régresse totalement après quelques semaines d'abstinence ;
- L'hépatite alcoolique, présente chez 9 % des consommateurs excessifs. Il s'agit d'une association de nécrose hépatocytaire, d'inflammation à polynucléaires et de fibrose. Rarement grave, ses signes cliniques sont un ictère, une hypertension portale avec ascite, un syndrome hémorragique, voire une encéphalopathie hépatique ;
- La cirrhose alcoolique, présente chez 34 % des consommateurs excessifs. Elle est caractérisée par une fibrose et une modification de l'architecture normale hépatique conduisant à des nodules de structure anormale. Les signes cliniques sont variables : ils peuvent être asymptomatiques jusqu'à un ictère, une hémorragie, une encéphalopathie, une ascite. Le temps de développement d'une cirrhose alcoolique est estimé à environ 20 à 25 ans. Le risque pour une femme d'être atteinte de cirrhose alcoolique est 2 fois plus élevé que pour un homme. La cirrhose est une pathologie

irréversible. Seuls les corticoïdes présentent un intérêt dans le traitement des maladies alcooliques du foie. La transplantation hépatique est le dernier recours en cas de cirrhose sévère.

### Pancréatites (17)

Les pancréatites apparaissent chez des consommateurs jeunes. Elles sont parfois asymptomatiques, mais le plus souvent œdémateuses et peuvent être graves jusqu'à imposer une hospitalisation.

### Cancers et consommation d'alcool (18)

Il existe une relation positive entre la consommation d'alcool et la survenue de certains types de cancers. Ils seraient responsables d'environ un tiers des décès dues à l'alcoolisation chronique.

La production de radicaux libres lors du métabolisme de l'éthanol est un des mécanismes impliqués dans le développement de ces cancers, de même que l'induction des enzymes microsomiales (le CYP2E1 entraîne l'activation de certains pro-carcinogènes en carcinogènes).

### Encéphalopathie de Gayet-Wernicke et Syndrome de Koraskoff (17,18)

L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke est liée à un déficit en vitamine B1 associé à un effet toxique direct de l'éthanol ou de son métabolite l'acétaldéhyde et des facteurs génétiques. Elle est plus fréquente chez les hommes et s'installe progressivement. Les signes cliniques, non constants, sont une ataxie, un état confusionnel, et une ophtalmoplégie. En l'absence de traitement, l'évolution est fatale. Le syndrome de Koraskoff est l'évolution de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke.

### Système cardiovasculaire et consommation d'alcool (17)

Une alcoolisation excessive est responsable de troubles cardiovasculaires tels qu'une hypertension artérielle. Cette augmentation de la tension artérielle systolique et diastolique survient autant chez les hommes que chez les femmes et apparaît pour des concentrations supérieures à 20 g/j. La consommation d'alcool augmente la concentration des lipoprotéines de haute densité et diminue l'agrégation plaquettaire.

### Syndrome d'alcoolisation fœtale (17)

Une consommation d'alcool durant la grossesse entraîne des malformations multiples ou un retard de croissance *in utero* puis un retard du développement psychomoteur de l'enfant. L'alcool est la première cause de retard de développement. Du fait qu'il n'est pas connu de seuil de non-risque, une consommation d'alcool pendant la grossesse est fortement déconseillée.

## III.2. Prise en charge de l'alcoolodépendance

L'objectif principal de la prise en charge doit être l'amélioration de la qualité de vie des patients (15).

La prise en charge consiste en un changement des habitudes de consommation d'alcool : abstinence ou réduction de la consommation. La réduction de la consommation doit consister à ne pas dépasser le seuil de risque.

### *III.2.A. Le traitement du syndrome de sevrage*

L'arrêt de la consommation d'alcool peut entraîner un syndrome de sevrage (15). Il apparaît dans les 12 heures suivant l'arrêt de la consommation et peut durer jusqu'à 5 à 7 jours. Ce syndrome est décrit en plusieurs stades selon la gravité, traduisant un état de manque psychique, comportemental et physique : d'abord apparaissent des symptômes mineurs (tremblements, sueurs, nausées, vomissements, insomnie, asthénie), puis apparaît le *delirium tremens* associant des troubles psychiatriques (désorientation, hallucinations visuelles, tactiles, auditives, anxiété, agitation psychomotrice), des troubles neurologiques (tremblements, troubles de l'équilibre, crise convulsives généralisées), de la fièvre, une déshydratation, des sueurs, et une tachycardie.

Le traitement de première intention (19) se fait par les benzodiazépines, et principalement par le diazépam. Ils sont notamment efficaces dans les crises convulsives généralisées. La demi-vie de cette classe de molécule est très variable. Celles dont la demi-vie est longue sont préférentiellement utilisées afin de permettre une stabilité de la concentration sérique.

En plus de ce traitement par benzodiazépine, un apport en vitamines B1 doit être mis en œuvre afin d'éviter une encéphalopathie de Gayet-Wernicke. Les autres vitamines B6, B9, PP

peuvent être associées. Enfin, le traitement du sevrage doit également prendre en compte une hydratation abondante.

### *III.2.B. Les traitements médicamenteux autorisés d'aide au maintien de l'abstinence*

Les trois médicaments ESPERAL<sup>®</sup>, AOTAL<sup>®</sup> et REVIA<sup>®</sup> ont une AMM dans le maintien de l'abstinence après sevrage (20–22). Un quatrième médicament autorisé plus récemment, SELINCRO<sup>®</sup>, possède une AMM dans la réduction de la consommation d'alcool (23). L'efficacité de ces molécules est considérée comme modeste (amélioration du service médical rendu V) (24–27). Le besoin thérapeutique reste non couvert. La stratégie de prise en charge à l'aide de ces traitements est décrite en Figure 8.

#### *III.2.B.a. Disulfirame (Espéral<sup>®</sup>)*

Le disulfirame (20) inhibe l'acétaldéhyde-déshydrogénase, bloquant la dégradation de l'acétaldéhyde, responsable de l'effet antabuse lors d'une prise d'alcool (flush du visage, sueurs, céphalées, nausées, vomissements, tachycardie). Il s'agit d'un traitement basé sur la « dissuasion de la reprise de la consommation en raison de la menace d'une réaction aversive ». L'ingestion d'alcool est donc formellement contre-indiquée avec ce médicament.

Autorisé en 1997, le disulfirame est indiqué dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance, chez les patients motivés souhaitant l'abstinence grâce à ce médicament. Ce médicament est un traitement de deuxième intention (24) (après l'acamprosate ou la naltrexone), du fait de ses contre-indications hépatiques, rénales, cardiovasculaires et neurologiques, de ses interactions médicamenteuses et du risque éventuel de l'effet antabuse.

La posologie recommandée est de 1 comprimé par jour, par voie orale. Il ne doit être pris qu'après une abstinence d'alcool d'au moins 24 heures.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : céphalées, fatigue, somnolence, dysgueusie (diminution voire perte de goût).

### III.2.B.b. Acamprosate (Aotal<sup>®</sup>)

L'acamprosate (21), dérivé de l'homotaurine, est capable grâce à une acétylation de passer à travers la barrière hémato-encéphalique. Sa structure similaire à celle du GABA lui permet un agonisme des récepteurs au GABA, permettant une stimulation de la neuromédiation inhibitrice de l'activité GABAergique sur les neurones dopaminergiques. De plus, l'acamprosate a une activité d'antagoniste sur les récepteurs NMDA au glutamate.

Autorisé en 1996, l'acamprosate est indiqué dans le maintien de l'abstinence, et doit être introduit dans la prise en charge dès que possible après l'arrêt de la consommation d'alcool. La durée de traitement recommandée est de 12 mois au maximum (25).

La posologie recommandée, pour une personne de plus de 60 kg, est de 2 comprimés matin, midi, et soir. Pour une personne dont le poids est inférieur à 60 kg, la posologie est de 2 comprimés le matin, puis 1 à midi et 1 le soir. L'administration doit être faite à distance des repas.

L'effet indésirable le plus fréquent est la diarrhée, s'arrêtant spontanément ou après réduction de la posologie. Plus rarement, ont été observés des nausées, vomissements, douleurs abdominales, flatulence, prurit, rash maculopapuleux, diminution de la libido.

### III.2.B.c. Naltrexone (Revia<sup>®</sup>)

La naltrexone (22) est un antagoniste spécifique des opiacés, et diminue l'activation du circuit de la récompense due à l'alcool.

Autorisé en 1987 et commercialisé depuis 1989, la naltrexone est indiquée dans le maintien de l'abstinence, et doit être introduite après la phase de sevrage alcoolique. Elle ne doit pas être administrée chez les patients dépendants aux opiacés (dans ce cas, une période de 10 jours sans opioïdes doit être respectée pour pouvoir prendre la naltrexone) (26).

La naltrexone est administrée à une posologie recommandée de 50 mg par jour, soit 1 comprimé par jour, par voie orale.



Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : nervosité, anxiété, insomnie, céphalée, impatience, douleur abdominale, nausées, vomissements, arthralgie, myalgie, asthénie.

### III.2.B.d. Nalméfène (Selincro®)

Le nalméfène (23) est un antagoniste du système opioïde. Il s'oppose à l'action positive de la dopamine sur le circuit de la récompense. Il a été autorisé en 2013 par l'EMA, et commercialisé depuis 2015.

A la différence de l'acamprosate et de la naltrexone, le nalméfène est indiqué dans la réduction de la consommation d'alcool. Il ne doit être prescrit que pour les patients dont la consommation d'alcool à risque élevée persiste 2 semaines suivant l'évaluation initiale (27).

Le patient choisit le moment de la prise du médicament, sans dépasser 1 comprimé par jour : la prise se fait 1 à 2 heures avant la consommation anticipée d'alcool. Il est possible de prendre le comprimé même si le patient a déjà commencé à boire de l'alcool. L'observance du traitement conditionne donc le bénéfice potentiel du médicament.

Les effets indésirables les plus fréquents du nalméfène sont les nausées, des sensations vertigineuses, des insomnies et des céphalées.

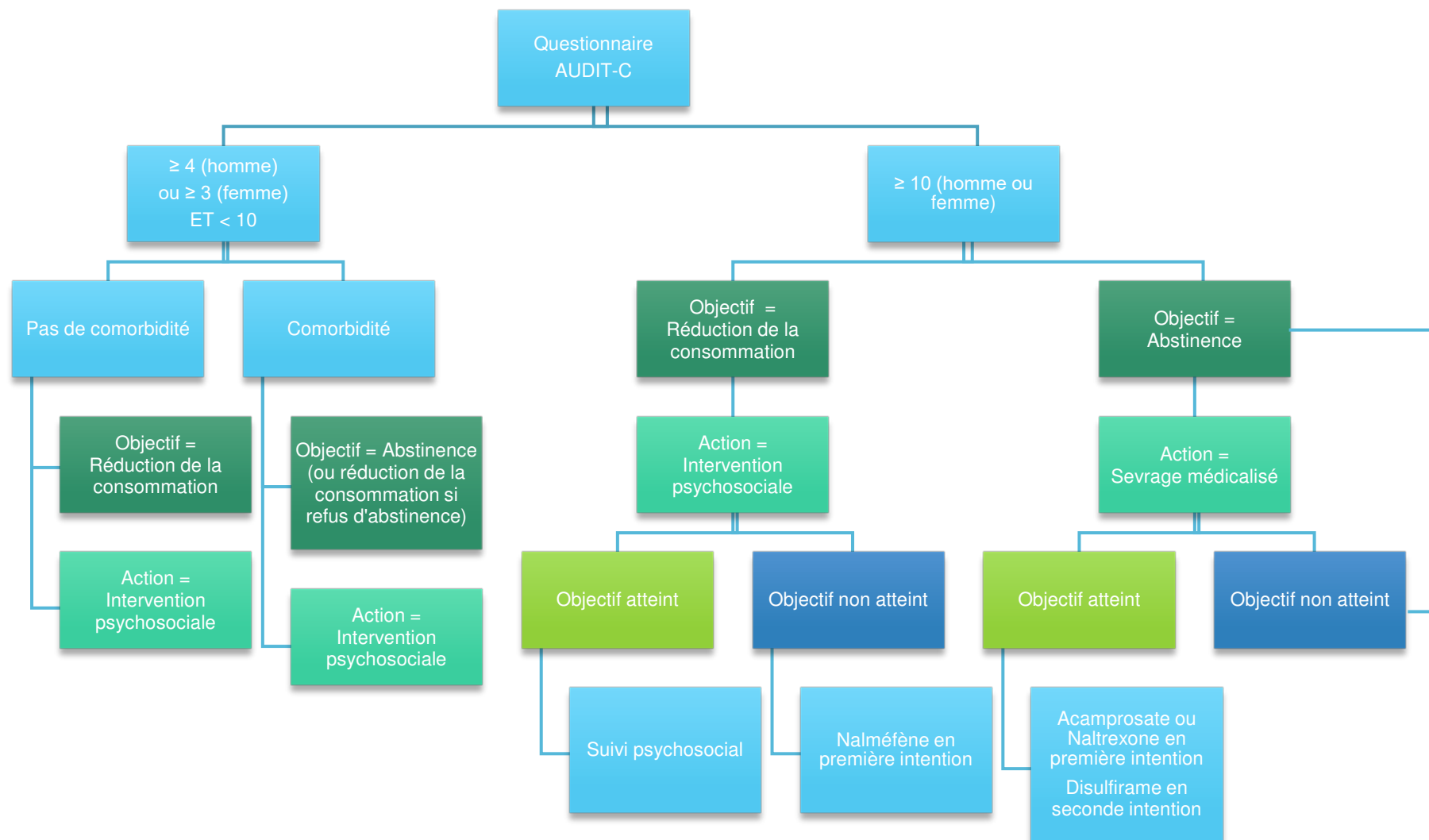


Figure 8 Arbre décisionnel pour la prise en charge de l'alcoolodépendance

### III.3. Utilisation du baclofène dans l'alcool-dépendance

Comme nous l'avons vu précédemment (Figure 2), les récepteurs GABA<sub>B</sub> sont localisés en pré- et post-synaptique des neurones dopaminergiques et glutaminergiques de l'aire tegmentale ventrale se projetant dans le noyau accumbens. C'est sur ces récepteurs que les agonistes GABA<sub>B</sub> comme le baclofène exerceraient leur action addictolytique, mais le mécanisme est mal connu : l'activation des récepteurs inhibe l'activation du neurone pré-synaptique et la libération de neuromédiateurs et ainsi supprime l'augmentation de dopamine (28).

Les récepteurs GABA<sub>B</sub> sont également présent dans l'amygdale, qui a un rôle dans le contrôle de l'anxiété. L'anxiété est une des raisons de rechute. Le baclofène aurait un effet anxiolytique, capable de rendre indifférent à l'alcool (29).

L'utilisation du baclofène chez des patients alcooliques remonte à 1993 aux Etats-Unis (4) : on observe que le baclofène est supérieur au placebo dans la réduction de l'anxiété et de la dépression des patients. En 2000, Addolorato conduit un essai clinique dans le traitement des addictions à de faibles doses (30 mg par jour).

En 2005, le Dr O. Ameisen, souffrant lui-même d'alcoolodépendance, raconte son expérience d'automédication par le baclofène à une posologie de 270 mg par jour dans un article, passé relativement inaperçu auprès du grand public. De hautes doses de baclofène sont utilisées afin de forcer le passage de la barrière hémato-encéphalique et d'obtenir des taux intracérébraux efficaces (le mauvais passage de la barrière hémato-encéphalique des molécules GABA<sub>B</sub>ergiques étant bien connus). En 2008, son livre autobiographique « Le dernier verre », évoquant le potentiel effet addictolytique du baclofène, a été beaucoup plus médiatisé. Les seules thérapeutiques existantes n'étaient alors que l'acamprosate et la naltrexone, dont l'indication est l'abstinence. Le baclofène devient alors un médicament « miracle », malgré le refus de prescription en 2011 par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), du fait de données insuffisantes permettant de juger de l'efficacité et de la sécurité du médicament dans ces conditions (28).

Depuis, des études cliniques comparatives (28,29), en double insu, *versus* placebo, ont été menées et ont montré un intérêt du baclofène chez certains patients alcoolodépendants. Trois d'entre elles ont montré l'efficacité du baclofène à de faibles doses (de 30 à 60 mg par jour) avec un taux d'efficacité allant de 60 à 70 %. Un autre essai, à une posologie de 30 mg

par jour, a en revanche conclu à une absence de différence significative entre le baclofène et le placebo.

Des études observationnelles avec des posologies variables et souvent supérieures aux doses utilisées dans le traitement de la spasticité (jusqu'à 400 mg par jour), ont montré une efficacité de 50 à 70 %. Ces diverses études ne permettent cependant pas de conclure sur l'efficacité du baclofène dans cette nouvelle situation, ni d'établir des recommandations, du fait de leurs méthodologies : courte durée (4 à 12 semaines), effectifs faibles de patients.

En mars 2014, du fait de prescriptions de baclofène hors-AMM croissantes (30), l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a autorisé la mise en place d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour l'utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance, afin de sécuriser et d'encadrer ces prescriptions.

## Partie II : La recommandation temporaire d'utilisation du baclofène

### I. Règlements des recommandations temporaires d'utilisation

#### I.1. De l'usage hors-AMM à la RTU

L'article R.4127-8 du code de la santé publique autorise un médecin à prescrire librement les spécialités pharmaceutiques qu'il estime les plus appropriées pour son patient selon les circonstances, en tenant compte des avantages, des inconvénients et des thérapeutiques possibles. Dans ce cas, la spécialité pharmaceutique prescrite n'est pas remboursée par la sécurité sociale.

Selon l'article L.5121-12-1 du code de la santé publique, le médecin doit informer le patient du caractère non conforme à l'AMM de sa prescription, et doit inscrire sur l'ordonnance la mention « Prescription hors autorisation de mise sur le marché ».

Un usage non conforme d'un médicament (31) concerne notamment une utilisation non conforme de l'indication, des caractéristiques des patients, de la voie et des modalités d'administration ou de la posologie autorisés pour une spécialité, comme par exemple :

- Un usage médicamenteux non justifié, pour lequel le rapport bénéfice/risque n'est pas connu ou n'a pas été démontré positif, et qui présente un risque pour la santé des patients du point de vue de la sécurité d'emploi ou de perte de chance ;
- Un usage en développement mais pas encore autorisé sur la base d'un rapport bénéfice/risque jugé positif (même si des études sont en cours à cette fin) ;
- Une situation dans laquelle l'usage non conforme répond à un besoin médical, et pour lequel un développement destiné à aboutir à une nouvelle AMM ou une modification d'une AMM existante devrait être envisagée.

Un usage non conforme est intentionnel, dans un but médical et constaté en France. Cette définition n'inclut pas notamment les erreurs médicamenteuses et les abus.

Pour tout usage non conforme, les laboratoires pharmaceutiques qui exploitent des médicaments doivent adresser à l'ANSM tout signalement dont ils ont eu connaissance (déclaration des patients auprès des professionnels de santé ou directement auprès des laboratoires), afin de contribuer au bon usage de ceux-ci. Le Ministre chargé de la santé, le Ministre chargé de la sécurité sociale, la Haute Autorité de Santé (HAS), l'Union nationale des caisses d'assurances maladie (Uncam), les centres de référence/compétence en charge des maladies rares, les associations agréées de patients et les pharmaciens peuvent également signaler à l'ANSM tout usage non conforme.

Les signalements ainsi remontés à l'ANSM sont soumis à une analyse de risque reposant sur les données suivantes :

- Une estimation du nombre de patients concernés en France et la part qu'ils représentent au sein de la population totale traitée par le médicament ;
- Une synthèse des données existantes issues de la littérature, des congrès, de la pharmacovigilance, d'expériences à l'étranger, de bases de données disponibles, sur le bénéfice et le risque lié à cet usage ;
- Une estimation des conséquences possibles en termes de santé publique, au moment du signalement ;
- Une conclusion sur le rapport bénéfice/risque estimé pour les patients et sur la nécessité ou non de prendre des mesures adaptées pour limiter ou rendre conforme l'usage identifié.

Des mesures peuvent être présentées lors du signalement, qu'elles soient déjà prises, en cours, ou envisagées par le laboratoire, dans le but de limiter cet usage non conforme ou de le rendre conforme.

Une communication relative à la sécurité du médicament, préalablement validée par l'ANSM, peut être un exemple de ces mesures. Une demande de modification de l'AMM, associée à une création ou une mise à jour de plan de gestion du risque peut également être envisagée dans le but de renforcer et compléter l'information produit. Des recherches biomédicales, la mise en place d'une RTU, ou toutes autres mesures, peuvent également être envisagées.

Les RTU ont été rendues possible par la loi du 29 décembre 2011, modifiée par la loi du 08 août 2014, autorisant la prescription de médicament disposant déjà d'une AMM en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à cette AMM. Les RTU (32) visent ainsi à encadrer et sécuriser l'utilisation de ces médicaments et à assurer une équité d'accès aux traitements. Elles s'appliquent à la fois à des médicaments prescrits en ville ou à l'hôpital.

L'ANSM possède l'exclusivité de l'élaboration des RTU, dès lors qu'elle le juge nécessaire en termes de Santé Publique. Une RTU ne peut donc pas être demandée par un laboratoire pharmaceutique, mais celui-ci peut avertir l'ANSM s'il identifie une situation de prescription non conforme à l'AMM.

Les conditions d'élaboration d'une RTU sont définies dans le décret n°2012-742 du 9 mai 2012. Cette élaboration ne peut se faire que lorsque les deux conditions suivantes sont remplies :

- Il existe un besoin thérapeutique non couvert : aucune alternative médicamenteuse appropriée ne bénéficie d'une AMM ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte dans l'indication concernée ;
- Les données scientifiques disponibles apportent une présomption suffisante de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de ces médicaments (rapport bénéfice/risque présumé favorable).

Les RTU n'ont pas d'objectif d'investigation, et ne peuvent donc pas remplacer des essais cliniques. Seuls ces derniers permettent l'acquisition de réponses précises sur un médicament en termes d'efficacité, de sécurité, d'interaction et de stratégies thérapeutiques. Les essais cliniques doivent toujours être privilégiés pour la mise à disposition d'un médicament.

### I.2. Les ATU, autre dispositif d'encadrement français de l'usage hors-AMM

Les RTU sont à distinguer des ATU, qui permettent l'accès à une spécialité pharmaceutique qui ne bénéficie pas d'AMM et n'est pas commercialisée en France (33).

Définie à l'article L.5121-12 du code de la santé publique, cette autorisation ne peut être obtenue que pour des spécialités pharmaceutiques sans AMM en France, que si :

- Le médicament est destiné à traiter une maladie grave ou rare ;
- Il n'existe pas de traitement approprié ;
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée ;
- L'efficacité et la sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques.

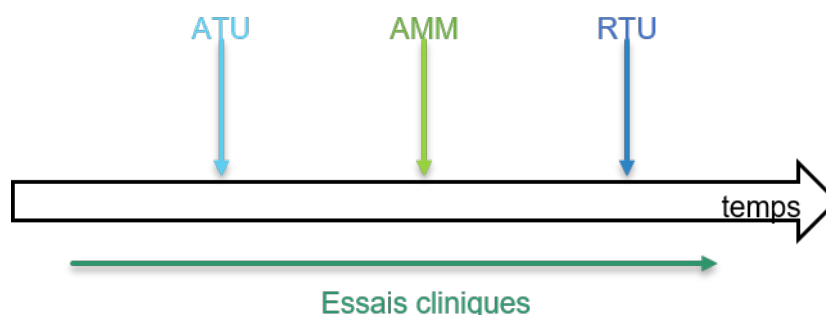
En pratique, il existe deux types d'ATU (34) :

*Tableau III Comparaison des deux types d'ATU*

<b>ATU de cohorte</b>	<b>ATU nominative</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour des médicaments destinés à un groupe ou sous-groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis dans un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueils d'informations ;</li> <li>- Délivré à la demande du titulaire des droits d'exploitation ;</li> <li>- Le titulaire s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Délivrée pour un seul patient nommément désigné et ne pouvant pas participer à une recherche biomédicale ;</li> <li>- Demandée et sous la responsabilité du médecin prescripteur ;</li> <li>- Dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour le patient ;</li> <li>- Possible uniquement si une ATU de cohorte ou une demande d'AMM ont été ou vont être déposées, ou un essai clinique a été conduit en France ;</li> <li>- Par dérogation, possible lorsque, en l'état des thérapeutiques disponibles, des conséquences graves sont fortement probables pour le patient, lorsque le médicament a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation, ou que l'AMM a été refusée.</li> </ul>

La durée des ATU ne peut excéder un an, renouvelable.

De même que pour les RTU, les ATU ne peuvent se substituer aux essais cliniques.



*Figure 9 Les différentes autorisations pour l'accès aux innovations thérapeutiques*



### I.3. Processus d'octroi d'une RTU

#### *I.3.A. Identification du besoin de RTU et saisine du titulaire d'AMM*

Les critères pour l'élaboration d'une RTU (32) à prendre en compte sont la qualité des preuves scientifiques, le caractère innovant et le profil de sécurité du médicament, le pronostic et la fréquence de la maladie, ainsi que l'existence d'essais cliniques en France dans l'indication.

Lorsque l'ANSM juge nécessaire de procéder à l'élaboration d'une RTU, elle commence par en informer le(s) laboratoire(s) concerné(s) afin qu'il(s) collecte(nt) les informations nécessaires à l'instruction. Ces documents doivent être transmis à l'ANSM dans un délai de 3 mois. Ces informations sont notamment :

- Les données d'efficacité (clinique et non clinique) et les données sur la sécurité du médicament utilisé dans l'indication ou les conditions d'utilisation concernées ;
- La liste et l'état d'avancement des essais cliniques (titre et objectifs) en cours et programmés pour l'indication visée (en France ou à l'étranger) ;
- L'estimation du nombre de patients potentiellement concernés en France ;
- Un projet de protocole de suivi des patients ;
- Si besoin :
  - Une copie de toute AMM délivrée dans un autre Etat dans cette indication avec le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et le dernier Periodic Safety Update Report (PSUR) correspondant ;
  - Une copie de tout refus ou retrait d'AMM dans l'indication ou les conditions d'utilisation par un autre Etat ;
  - Une copie de tout avis scientifique de l'EMA ou autorité compétente dans cette indication ou ces conditions d'utilisation.

En parallèle, l'ANSM sollicite dans ce même délai de trois mois :

- L'Inca dès lors que la RTU concerne un traitement d'un cancer ;
- Le centre de référence compétent pour les maladies rares.

Lorsque la RTU concerne plusieurs laboratoires, l'ANSM sollicite chacun d'eux pour obtenir des informations détaillées sur le produit et rédige un protocole de suivi adressé aux laboratoires avec le projet de RTU.

### *1.3.B. Expertise par la commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque et décision de la RTU*

Une fois ces informations collectées, l'ANSM évalue le rapport bénéfice/risque présumé de la situation pouvant relever d'une RTU à partir des données recueillies. C'est la commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé qui est chargée de cette expertise.

Cette commission est saisie à la demande du directeur général de l'ANSM, dans le but de lui rendre un avis sur l'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits entrant dans le champ des compétences de l'ANSM (demandes d'ATU, de RTU, d'AMM) (35). Elle est composée de membres choisis pour leurs compétences en thérapeutique, en toxicologie, en pharmacovigilance, en pharmaco-épidémiologie, en méthodologie statistique, de médecins généralistes, de pharmaciens ou des représentants des associations d'utilisateurs du système de santé. Un évaluateur interne de l'ANSM instruit au préalable le dossier, en faisant si besoin appel à des experts, puis le présente à la commission, qui doit ensuite rendre un avis collégial et consultatif au directeur général de l'ANSM. Cet avis est adopté à l'issue d'un vote.

À la suite de l'évaluation, si l'ANSM peut présumer que le rapport bénéfice/risque est favorable pour l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, elle élabore un projet de RTU qui comporte en annexe un protocole de suivi (Annexe1), ainsi qu'un projet de convention en précisant les modalités.

En revanche, une notification d'avis défavorable de RTU est envoyée au demandeur et publiée sur le site internet de l'ANSM en cas de rapport bénéfice/risque présumé négatif (32).

### 1.4. Contenu de la RTU : protocole de suivi et convention

La RTU et son annexe mentionnent (32) :

- L'indication dérogatoire, la posologie et le mode d'administration ;
- Les effets indésirables ;
- Les conditions de prescriptions et délivrance ;
- Sa durée de validité (maximum 3 ans),
- Un argumentaire sur les données scientifiques principales présumant d'un bénéfice attendu supérieur aux risques encourus.

Une RTU peut concerner plusieurs spécialités pharmaceutiques dès lors que leur mécanisme d'action est similaire, par exemple plusieurs spécialités pharmaceutiques d'un même groupe générique.

#### *1.4.A. Protocole de suivi des patients*

Joint à la RTU, un protocole définit les modalités de recueil des données et de suivi des patients (32). Il porte sur les données d'efficacité, de sécurité et les conditions réelles d'utilisation du produit. Ce protocole est élaboré à partir d'un projet soumis par le(s) laboratoire(s) pharmaceutique(s).

Le protocole de suivi des patients doit comporter :

- Une fiche pour le recueil des effets indésirables ;
- Des fiches de suivi des patients, la chronologie et le contenu des visites : examens cliniques, au moins un critère d'évaluation du bénéfice thérapeutique du médicament, caractéristiques du patient, posologie utilisée, surveillance et sécurité au cours du traitement.

Ce suivi a un double objectif : à la fois garantir que le rapport bénéfice/risque reste favorable et ainsi inciter le laboratoire à engager des essais cliniques dans le but d'une extension de l'AMM, mais également assurer la sécurité des patients. Les données recueillies lors de la RTU ne présagent pas de l'obtention d'une extension d'indication : elles peuvent uniquement compléter le dossier d'AMM, les essais cliniques restant la procédure de référence pour examiner une demande d'extension d'AMM.

Le suivi est effectué par l'ANSM, mais elle peut être assistée par un Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) nommément désigné.

Le protocole définit les modalités et la périodicité pour laquelle les données recueillies doivent être transmises à l'ANSM, sous forme de rapports périodiques de synthèse : au minimum, deux rapports intermédiaires (à 1,5 an et 2,5 ans) et un rapport final doivent être transmis (la périodicité doit être adaptée à la population concernée ainsi qu'à la taille de l'entreprise). Chaque rapport de synthèse est accompagné d'un résumé, destiné à être publié, après validation de l'ANSM, sur le site internet de cette dernière. L'analyse finale de l'ensemble des

données recueillies au cours de la RTU est transmise à l'ANSM dans un délai de 6 mois suivant la fin du suivi des patients traités.

La mise en place et le suivi des patients sont obligatoires, et le financement incombe au(x) laboratoire(s) concerné(s). Si plusieurs laboratoire(s) pharmaceutique(s) sont concerné(s), le financement est réparti au *pro rata* du chiffre d'affaire sur le marché français. Tout manquement à cette obligation de suivi peut conduire à la suspension ou au retrait de la RTU par l'ANSM.

#### *1.4.B. Demande d'autorisation unique à la CNIL*

Le suivi des patients doit être réalisé conformément aux dispositions mentionnées dans la loi « Informatique et Libertés ». La RTU relève en effet du régime de déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) puisqu'elle :

- Traite des données à caractère personnel relatives au patient, nécessaire à l'initiation, au suivi, et à l'arrêt de la prescription du médicament concerné par la RTU ;
- Gère les contacts avec les médecins prescripteurs et les pharmaciens dispensateurs du médicament.

L'Autorisation Unique AU-041 (36) autorise les responsables concernés à mettre en œuvre leurs traitements de données, sous réserve d'adresser à la CNIL une déclaration comportant un engagement de conformité. Tout traitement de données qui excède le cadre défini par l'autorisation unique doit faire l'objet d'une formalité spécifique.

Seules certaines données à caractère personnel peuvent être recueillies, dans la limite fixée par le protocole de suivi :

- Les données systématiquement collectées : l'identification du patient, l'identification des médecins prescripteurs et des pharmaciens dispensateurs, la santé du patient ;
- Les données collectées seulement si elles sont nécessaires par rapport au médicament prescrit et à la pathologie : l'origine ethnique, la vie sexuelle, la consommation de tabac, d'alcool ou de drogues.

Les données peuvent être conservées en « base active » jusqu'à 2 ans suivant l'approbation du dernier rapport de synthèse, puis archivées pendant la durée de l'AMM du médicament concerné (et jusqu'à 10 ans après l'expiration de celle-ci).

Les patients doivent être informés que le prescripteur recueille des données concernant leur traitement. Le patient peut à tout moment choisir de rectifier ces informations.

#### *1.4.C. Etablissement d'une convention*

Une convention, dont le modèle type est fixé par la décision du directeur général de l'ANSM du 26 octobre 2012, peut être signée entre l'ANSM et le(s) laboratoire(s) pharmaceutique(s), en précisant notamment (32) :

- Les modalités de suivi des patients et de recueil des informations de sécurité, d'efficacité, et les conditions réelles d'utilisation ;
- Le rôle des parties prenantes (ANSM, professionnels de santé, laboratoire(s)) ;
- Le cas échéant l'engagement du titulaire à déposer dans un délai précis une demande de modification d'AMM ;
- Le coût du suivi ;
- La durée, les modalités de résiliation.

Si plusieurs spécialités pharmaceutiques sont concernées par la RTU, une convention unique est faite.

Une RTU peut être signée par le directeur général de l'ANSM, sans qu'une convention passée avec le(s) laboratoire(s) ne précise les modalités de suivi : la décision de mise en œuvre d'une telle convention revient à l'ANSM, qui décide au cas par cas de la pertinence d'une convention. Les modalités de recueil des données sont alors fixées dans le protocole de suivi des patients. Même en l'absence de convention, les modalités du suivi, ainsi que le financement, s'imposent quoiqu'il en soit au(x) laboratoire(s).

#### 1.5. Publication et arrêt de la RTU

Le(s) laboratoire(s) dispose(nt) d'un mois (et si besoin d'un mois supplémentaire) pour retourner à l'ANSM le projet de RTU et la convention signée (32). Passé ce délai, le directeur général de l'ANSM signe la RTU et la convention.

La RTU et ses éventuelles mises à jour sont notifiées au(x) laboratoire(s), au Ministre chargé de la santé, à la HAS, à l'Uncam, au CEPS, et aux ordres professionnels, et publiées sur le site de l'ANSM.

Les ordres professionnels et sociétés savantes informent et avertissent les professionnels de santé concernés de la mise en œuvre de la RTU. Les prescripteurs sont ainsi informés de la nécessité de remplir une fiche de recueil de suivi dans le cadre de la RTU, et de la nécessité de transmettre cette fiche au destinataire identifié dans la RTU.

Le directeur général de l'ANSM peut modifier, suspendre ou retirer une RTU en cas de suspicion de risque pour la santé publique, ou de manquement à l'obligation de suivi des patients et de recueil d'information. Une procédure contradictoire d'un mois, sauf en cas d'urgence, avec le(s) laboratoire(s) est mise en œuvre avant toute décision définitive.

La RTU devient caduque dès lors qu'une AMM ou une ATU a été octroyée pour un médicament dans l'indication concernée, offrant de nouvelles alternatives thérapeutiques, en effet, les conditions légales de la RTU ne sont plus remplies.

Une RTU ne peut excéder 3 ans, renouvelable pour la même durée. L'ANSM, dans les 6 mois précédents le terme de la RTU :

- Analyse les données de suivi collectées (efficacité et sécurité) ;
- S'informe sur l'avancement du développement du médicament ;
- Recherche d'éventuelles nouvelles alternatives disponibles.

Le renouvellement est tacite à échéance en l'absence de publication d'une décision le concernant.

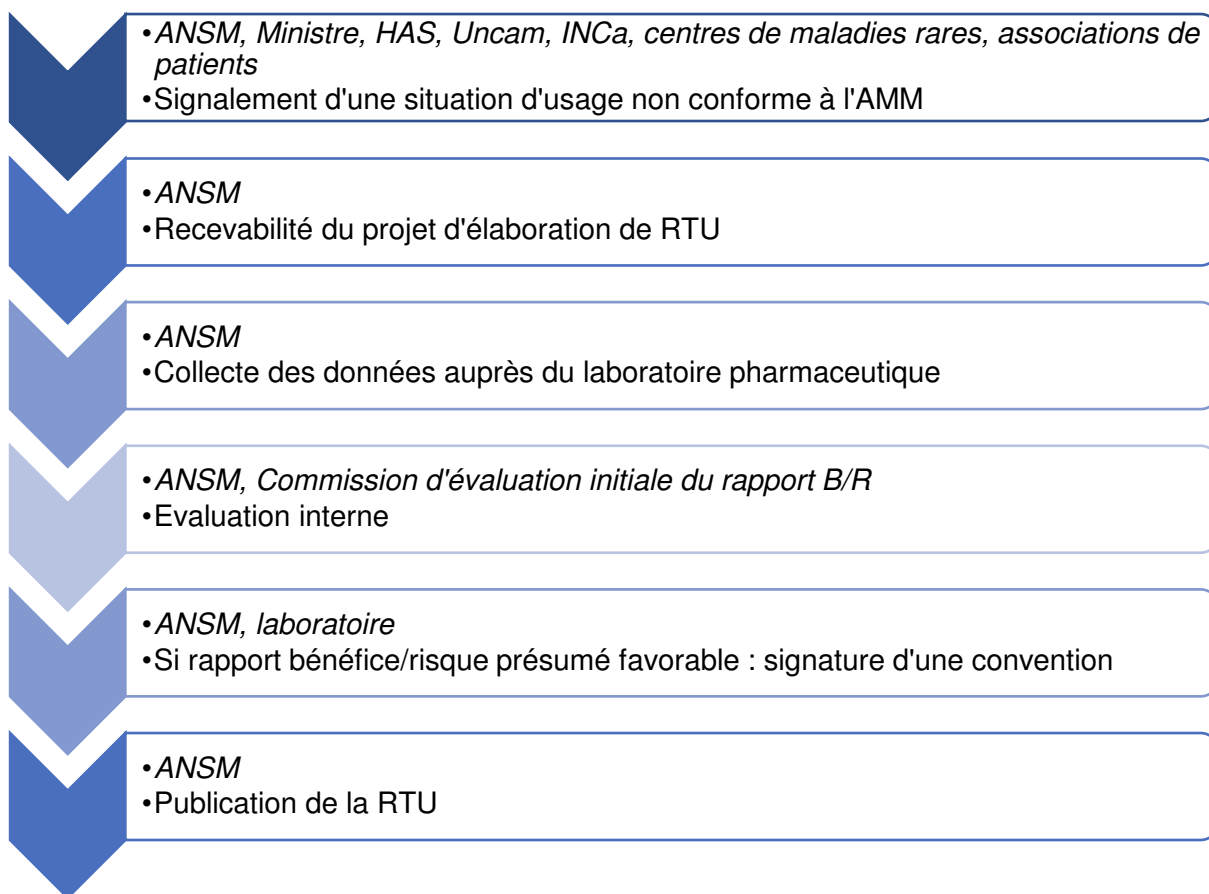


Figure 10 Circuit de l'élaboration d'une RTU

### I.6. Prise en charge au regard du remboursement

Le prescripteur doit informer oralement le patient que la prescription du médicament n'est pas conforme à son AMM et de l'existence d'une RTU, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par la spécialité pharmaceutique (37). Il porte sur l'ordonnance la mention « Prescription sous RTU » et motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

L'article L162-17-2-1 du Code de la Sécurité Sociale (Annexe 2) décrit les modalités de prise en charge ou de remboursement des spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'une RTU. Celles-ci ne peuvent être prises en charge que si leur utilisation est indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation, et uniquement pour une durée limitée.

Le Service Evaluation des médicaments de la HAS, après consultation de l'ANSM, élabore un projet d'avis ou de recommandation sur cette prise en charge à titre dérogatoire de la spécialité pharmaceutique (38). Ce projet d'avis comprend :

- Les caractéristiques de la spécialité : indications et modalités d'utilisation ;
- Une synthèse des données cliniques disponibles ;
- Une estimation de la population ciblée ;
- La justification du bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire.

Ce projet d'avis est ensuite soumis à la Commission de la Transparence pour commentaire et validation, puis le Collège de la HAS rend sa décision finale aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. La prise en charge ou le remboursement est décidé par arrêté de ces ministres. Cet arrêté peut, en plus, préciser des obligations du laboratoire exploitant (dépôt d'une demande d'AMM, mise en place d'un suivi des patients, réévaluation à l'issue d'essais en cours) (39).

Dans le cas où la spécialité pharmaceutique est déjà inscrite sur la liste des spécialités remboursables, elle est prise en charge au titre de la RTU dans les mêmes conditions que celles qui s'appliquent à l'indication ou aux indications déjà prises en charge. Si en revanche la spécialité pharmaceutique n'est pas inscrite sur la liste des spécialités remboursables, la prise en charge se fait dans la limite d'une base forfaitaire annuelle par patient, fixée par arrêté ministériel et après avis de l'Uncam.

La prise en charge à titre dérogatoire est prononcée pour une durée de 3 ans renouvelable pour la même durée. Ce renouvellement est tacite à échéance en l'absence de publication d'une décision le concernant par ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

En cas d'octroi d'AMM et afin de prévenir une rupture de continuité de traitement, la prise en charge est maintenue jusqu'à l'inscription au remboursement ou l'agrément aux collectivités, pour une durée maximale de 7 mois après l'AMM. La prise en charge est en revanche interrompue si aucune demande d'inscription n'a été déposée un mois après l'octroi de l'AMM.



## I.7. Publicité et communication

Dans le cadre du bon usage des spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'une RTU, un courrier à l'attention des professionnels de santé est rédigé pour les informer de la mise en place d'une RTU (32). Avant cet envoi, ce courrier doit être transmis à l'ANSM pour validation, en précisant la cible proposée.

La publicité sur les RTU n'est pas autorisée, puisque la réglementation impose que la publicité respecte les dispositions de l'AMM et donc uniquement les indications et conditions d'utilisation validées dans ce cadre.

En réponse à d'éventuelles questions, le(s) laboratoire(s) peut(vent) informer les professionnels de santé de l'existence de sources d'information, telle que le site internet de l'ANSM, où ils pourront trouver, entre autres, le protocole de suivi des patients.

## **II. La mise en place de la RTU baclofène**

### **II.1. Les expertises du CCTV**

Depuis la publication du médiatisé livre du Dr O. Ameisen « Le dernier verre » (2008), des usages hors-AMM grandissants ont été détectés par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) (2).

En décembre 2008, l'AFSSAPS saisi le Comité de Coordination de Toxicovigilance (CCTV), afin d'évaluer la pertinence de conduire des essais cliniques pour confirmer l'efficacité du baclofène et définir le rapport bénéfice/risque dans le cas du traitement de l'alcoolodépendance. Le Président du CCTV doit ainsi analyser les données des cas de surdosage, aiguës ou chroniques, recensées par le réseau des Centres Anti-Poison et de Toxicovigilance (CAPTV), sur une période de 5 ans, dans l'objectif de préciser la dose seuil à partir de laquelle des signes cliniques d'intoxication pourraient se manifester.

Les CAPTV (40), au nombre de 9, sont des services des centres hospitaliers régionaux français. Ils ont pour objectif de surveiller et d'évaluer, à la demande des services de l'Etat et dans leur zone de compétence, les effets toxiques de l'exposition à une substance disponible sur le marché ou présent dans l'environnement dans un but d'alerte et de prévention. Le CCTV assure la gouvernance et l'animation des travaux réalisés par les CAPTV.

Le rapport, publié en août 2009, est basé sur les données recueillies par les CAPTV entre 2003 et 2007, sur 291 cas d'exposition à de hautes doses de baclofène dont 40 % étaient asymptomatiques. Parmi ces 291 cas, le baclofène était le seul agent en cause dans 95 cas, et il était associé à au moins un autre agent dans 196 cas. Les premiers signes neurologiques apparaissent pour des doses de 30 mg avec une somnolence puis de 50 mg avec un délire, des hallucinations et une confusion, et de 200 mg avec un coma et des convulsions, apparus dans un contexte suicidaire.

L'AFSSAPS saisit une deuxième fois le CCTV en avril 2011 (41) afin de connaître l'évolution du nombre de cas d'intoxication, recensés par les CAPTV, à de fortes doses de baclofène à la suite de la parution du livre du Dr O. Ameisen. Le rapport de cette analyse, publié en juin 2012, a montré, sur la base de l'échantillon général des bénéficiaires du Système national d'information inter-régime de l'assurance (Sniiram), qu'entre 2000 et 2010, les ventes de baclofène en officine ont augmenté progressivement de 72 %, et notamment à partir de 2009. De plus, le nombre de patients traités par baclofène entre 2007 et 2010 a augmenté de 37 %, et notamment à partir de 2009. Enfin, les cas d'exposition au baclofène ont été constatés comme plus nombreux en 2009 et 2010 en comparaison avec les années antérieures. Ces constatations sont donc compatibles avec l'hypothèse d'un impact de la parution du livre « Le Dernier verre » sur les cas notifiés aux CAPTV.

## II.2. Le suivi national renforcé de pharmacovigilance

Compte tenu des différents essais qui ont été menés, mais dont la méthodologie ne permet pas de statuer sur l'efficacité du baclofène chez les patients alcoolo-dépendants, il existe peu de données sur le profil de sécurité du médicament à des doses supérieures à celles de l'AMM. D'autre part, les rapports des CCTV se basent sur les cas d'effets indésirables déclarés essentiellement en France. Or il apparaît une forte sous-notification de ces effets indésirables survenant lors de cette utilisation hors-AMM. Les données de sécurité d'emploi sont donc limitées. En mars 2007, l'AFSSAPS a donc mis en place un suivi national renforcé de pharmacovigilance, dans le but de vérifier si le profil de tolérance établi dans l'indication du traitement de la spasticité correspond à l'utilisation du baclofène à haute dose chez des patients ayant des troubles d'addiction (42).

L'ANSM est l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance, *via* son Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV), assurant l'interface avec les réseaux de terrain (43). Ce CTPV est créé par le directeur général de l'ANSM pour une durée de 6 ans. Les missions du CTPV sont de coordonner et d'évaluer les informations relatives aux effets indésirables et de proposer, de mettre en place et d'évaluer les enquêtes demandées aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux laboratoires pharmaceutiques.

Il existe 31 CRPV en France, situés dans les structures hospitalières, permettant les échanges de proximité avec les professionnels de santé (44). Ces CRPV ont pour missions :

- De recueillir et de transmettre à l'ANSM les effets indésirables ;
- De conduire des études et travaux qui leur sont confiés par l'ANSM et d'évaluer les informations relatives aux effets indésirables ;
- De développer les connaissances et l'information en matière de pharmacovigilance auprès des professionnels de santé en remontant les informations portées à leur connaissance à l'ANSM.

Pour cette surveillance nationale de l'usage du baclofène, l'AFSSAPS nomme le CRPV de Grenoble responsable de cette mission, coordonné par le CTPV (4). Le suivi se base à la fois sur la littérature scientifique disponible, les cas français adressés par les laboratoires commercialisant le baclofène par voie orale, les cas disponibles sur la base nationale de pharmacovigilance, ainsi que les chiffres de vente. Les objectifs du suivi sont d'identifier de nouveaux signaux relatifs à l'utilisation du baclofène à haute dose, un éventuel signal d'abus ou dépendance, les mécanismes physiopathologiques et les facteurs de risque de survenue.

Un premier rapport se basant sur les données de l'année 2011 a été publié en mars 2012. Avec moins de 0,5 % de cas déclarés, la sous-notification ne permet pas la bonne évaluation du profil de tolérance du baclofène dans son utilisation dans le traitement des addictions, mais les données en résultant mettent en avant des signaux potentiellement alarmants. Malgré un profil d'effets indésirables connu et typique des molécules GABAergiques ne remettant pas en cause l'utilisation à haute doses, de nouveaux effets sont apparus dans le contexte hors-AMM : risque convulsif en cours de traitement, syndrome des jambes sans repos, troubles musculaires paradoxaux, hypotension artérielle, dangerosité liée à l'accumulation en cas d'insuffisance rénale et troubles urinaires.

Le suivi national est ainsi poursuivi et en avril 2013, un deuxième rapport portant sur les données de l'année 2012 est publié (45).

L'analyse des ventes de baclofène a montré une augmentation inquiétante de 1 milliard de boîtes de comprimés en 2001 à 3 milliards en 2011, avec une accélération des ventes à partir de 2008 (Figure 11).

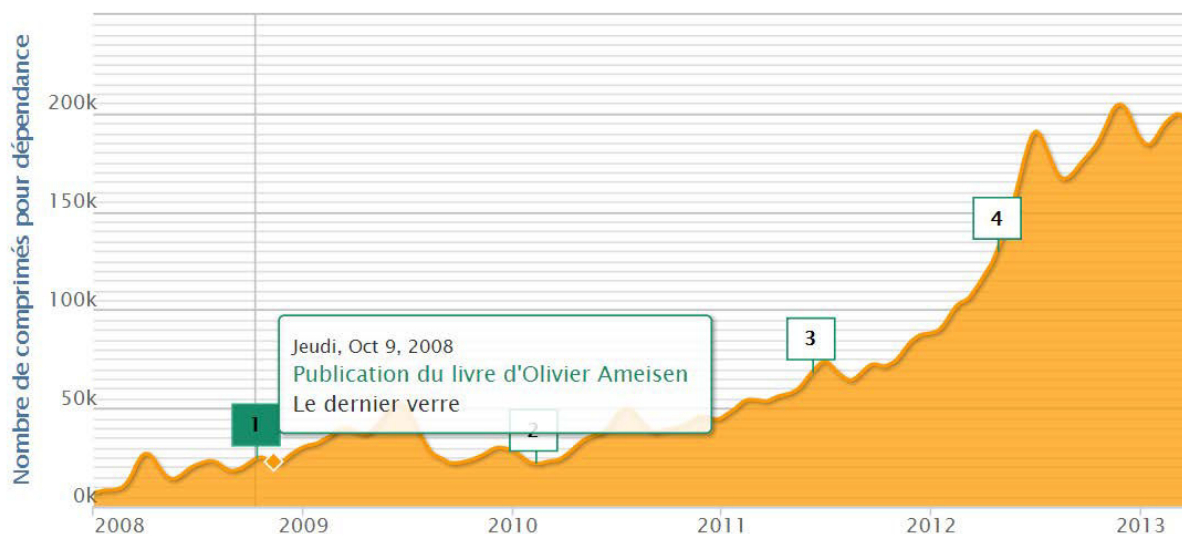


Figure 11 L'IAS® Baclofène : Utilisation du baclofène dans l'alcool-dépendance  
(Source : <http://ias.openhealth.fr/fr-fr/Cartes-IAS/iasbaclofene>)

Parmi ces ventes en France en 2012, 50 % concerne le traitement des addictions.

La notification des effets indésirables a augmenté, potentiellement liée à une augmentation des notifications aux centres de pharmacovigilance, et aussi à un élargissement de l'utilisation de baclofène, entraînant une augmentation de la fréquence des effets indésirables. De nouveaux signaux ont été identifiés, peut être lié au mécanisme d'action GABA<sub>B</sub>ergique mal connu du baclofène : troubles sensoriels et sensitifs, sécheresse buccale, insomnie, décompensation maniaque, accidents, syndrome de sevrage, hallucinations (proche du *delirium tremens* alcoolique), sudation excessive, syndrome œdémateux. Les effets indésirables neuropsychiatriques du baclofène à hautes doses représentent plus de 54 % des notifications. Le profil de sécurité du baclofène reste pour autant difficile à établir pour son utilisation hors-AMM, du fait des cas d'effets indésirables restant sous-notifiés.

À la suite de ce rapport, le CTPV recommande (46) :

- De poursuivre le suivi national de pharmacovigilance ;
- La mise à jour des RCP des spécialités pharmaceutiques composées de baclofène, en rajoutant les nouveaux effets indésirables identifiés, ainsi qu'une mise en garde concernant les risques de dépression ;
- La mise en place d'une RTU, permettant l'encadrement de l'utilisation hors-AMM et des mesures de minimisation des risques.

### II.3. L'instruction et octroi de la RTU par l'ANSM

En conclusion de ces rapports du suivi national de pharmacovigilance, le CTPV s'est prononcé, en faveur de la mise en place de la RTU pour le baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance. Ainsi, l'ANSM évalue que le rapport bénéfice/risque est présumé, en termes de sécurité et de tolérance, pour de « faibles et fortes » posologies (46).

De plus, des études cliniques ont montré l'efficacité du baclofène, malgré une méthodologie utilisant de faibles doses (de 30 à 60 mg par jour) avec un taux d'efficacité allant de 60 à 70 % pour 3 études. Un autre essai, à une posologie de 30 mg par jour a en revanche conclu à une absence de différence significative entre le baclofène et le placebo.

Devant l'usage croissant et inquiétant des ventes de baclofène pour son usage hors-AMM, l'ANSM s'auto-saisit en décembre 2012, afin d'initier l'instruction de cette RTU dans les indications :

- « 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 faible niveau de consommation telle que définie par l'OMS chez des patients alcool-dépendants à haut risque et en cas d'échec des traitements disponibles. »

En janvier 2013, l'ANSM envoie ainsi un courrier aux laboratoires commercialisant le baclofène (Novartis et Sanofi Aventis) les informant de l'évaluation de l'utilisation du baclofène dans le

traitement de l'alcool-dépendance dans le cadre d'une RTU. L'ANSM leur demande également de lui transmettre, sous un délai de 3 mois, les données suivantes :

- Toutes données d'efficacité et de sécurité du baclofène utilisé dans l'indication concernée ;
- La liste et l'état d'avancement des essais cliniques en cours et programmés pour l'indication visée ;
- L'estimation du nombre de patients potentiellement concernés en France ;
- Le projet de protocole de suivi des patients ;
- Une copie de toute AMM délivrée dans un autre Etat dans cette indication ;
- Le dernier Periodic Safety Update Report (PSUR) ;
- Tout avis scientifique de l'EMA ou autorité compétente dans cette indication ou ces conditions d'utilisation.

Ces informations doivent permettre à l'ANSM non seulement de définir l'opportunité d'une RTU ainsi que de préciser ses conditions de mise en œuvre et les informations de sécurité qui devront y être associées.

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé se réunit afin de définir les lignes directrices de la RTU : un évaluateur interne interroge la Commission ainsi que des experts externes sur les conditions de prescription, de délivrance et la posologie.

Concernant la durée de prescription et de délivrance, un maximum de 4 semaines est suggéré (dans l'indication spasticité ayant une AMM, la durée est de 3 mois), en raison du risque psychiatrique significatif et des nombreuses inconnues de ce traitement. La première prescription par les médecins généralistes est proposée, suivie ou en cas de comorbidité, d'un second avis collégial spécialisé ou non.

Concernant la posologie, l'objectif est d'obtenir une efficacité avant l'apparition des effets indésirables. Il est proposé une dose initiale faible de 5 mg, 3 fois par jour (soit au total 15 mg par jour), puis une augmentation de la dose progressive par palier de 5 à 10 mg par jour par semaine. Lorsque la dose atteint 100 mg par jour, l'augmentation progressive se fait ensuite par palier de 10 à 20 mg par jour par semaine. La posologie maximale reste à définir. En cas d'inefficacité ou d'intolérance au traitement, il est proposé que la décroissance ou l'arrêt éventuel du traitement se fasse progressivement.

A la suite de ces propositions et des avis des experts, la Commission rend un avis favorable, en juillet 2013, sur :

- Les indications proposées ;
- Les modalités de prescriptions et de délivrance, en ajoutant un deuxième avis recommandé et obligatoire à partir d'une posologie de 120 mg par jour ;
- La posologie, en ajoutant une posologie maximale de 200 mg par jour.

L'ANSM peut ensuite retravailler ces lignes directrices avec les laboratoires pharmaceutiques concernés. Ces derniers ont émis des réserves sur le caractère présumé favorable du rapport bénéfice/risque du baclofène dans les indications prévues par cette RTU, ainsi que sur la posologie maximale autorisée. L'ANSM et les laboratoires pharmaceutiques parviennent cependant à un consensus : le 14 mars 2014, la RTU est octroyée. Les laboratoires restent dans tous les cas et, malgré leurs réserves, débiteurs des obligations spécifiques de la mise en place de la RTU.

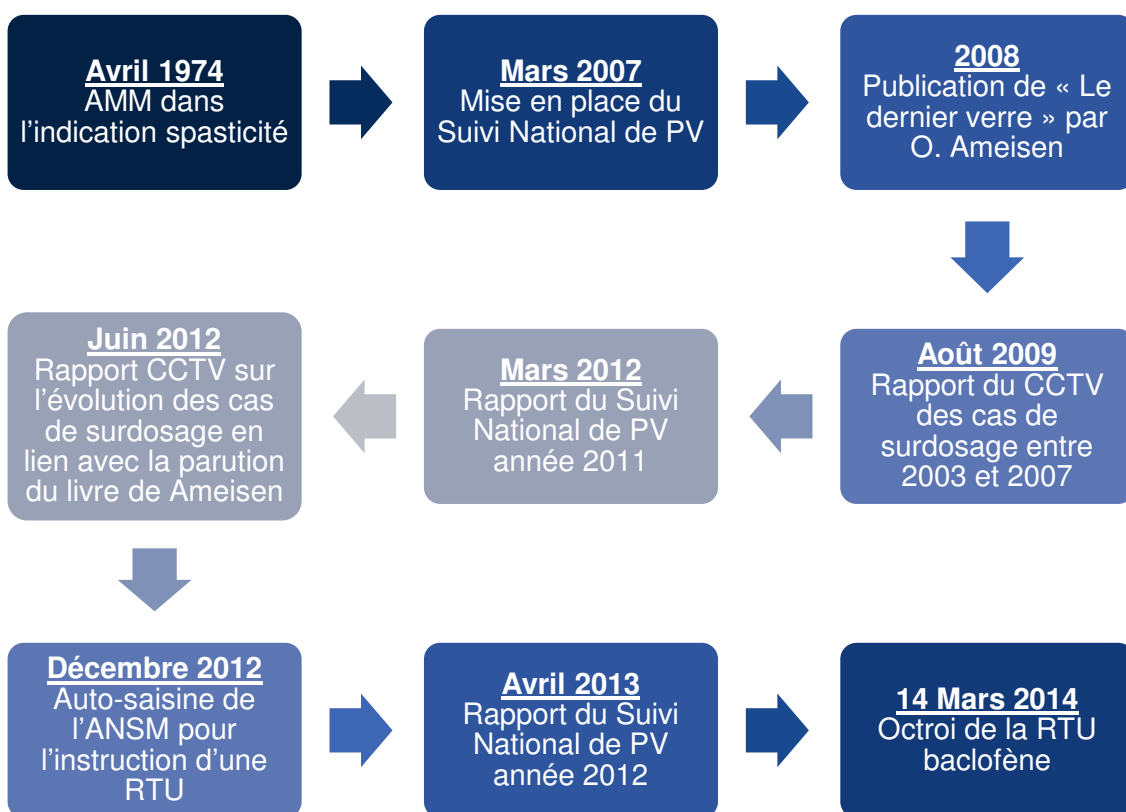


Figure 12 Grandes étapes de la mise en place de la RTU baclofène

### III. Les modalités de la RTU baclofène

#### III.1. Protocole de la RTU

La RTU baclofène, dont la première version du protocole est finalisée en février 2014, est publiée, conformément à la réglementation, sur le site internet de l'ANSM (47), de même que la convention unique signée le 10 mars 2014, entre l'ANSM et les deux laboratoires concernés (48). L'ANSM se charge de transmettre la RTU aux ordres professionnels des médecins et des pharmaciens, afin qu'ils la diffusent à leurs membres, dans le but que ceux-ci respectent le protocole et collectent les données attendues. La RTU pour le baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance est valable 3 ans à compter de la date de début de suivi (soit le 17 mars 2014).

Des informations à l'attention des médecins prescripteurs, consistant en ce que les sites internet des laboratoires pharmaceutiques, ainsi que leurs services d'information médicale, renvoient directement au dossier de la RTU sur le site internet de l'ANSM, sont autorisées (48). Ces informations doivent être conformes aux conclusions des rapports de suivi de la RTU, mais ne doivent pas promouvoir la prescription de baclofène dans ces conditions hors-AMM.

La prescription et la délivrance du baclofène dans le cadre de la RTU se font de la même façon que selon les conditions définies par l'AMM, c'est-à-dire que les spécialités sont uniquement disponibles sur ordonnance rédigée par tout médecin (47). De plus, le prescripteur doit noter sur l'ordonnance la mention « Prescription sous-RTU », et le traitement ne peut être prescrit que pour un mois maximum.

Selon ce protocole, la prescription hors-AMM du baclofène est encadrée 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'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcool-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles. »



Les patients pouvant bénéficier du traitement doivent répondre aux critères d'inclusion suivant :

- Ils doivent avoir 18 ans ou plus et présenter une alcoolodépendance avec une consommation à haut risque dans les 3 derniers mois ;
- Ils doivent avoir été informés du caractère hors-AMM de la prescription, de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée et des risques, contraintes et bénéfices potentiels du traitement. Pour cela, le médecin prescripteur remet au patient une « note d'information patient » se trouvant en annexe du protocole (Annexe 3) ;
- Le patient doit avoir tenté des traitements ayant l'AMM dans le maintien de l'abstinence ou la réduction de la consommation d'alcool avant de pouvoir bénéficier du traitement par baclofène ;
- Lorsque le patient est une femme en âge de procréer, elle doit prendre une contraception efficace ;
- Le patient doit bénéficier, en parallèle du traitement pharmacologique, d'un suivi psychologique.

En revanche, les patients ne pouvant pas bénéficier du traitement sont les suivants :

- Les patients présentant des troubles neurologiques ou psychiatriques graves (psychose ou dépression sévère, épilepsie ou maladie de Parkinson non contrôlées) ;
- Les patients ayant une insuffisance rénale, ou cardiaque, ou pulmonaire, ou hépatique sévère ;
- Les patients ayant une porphyrie ;
- Les patients ayant une intolérance au baclofène ou aux excipients des spécialités concernées ;
- Les femmes enceintes ;
- Les patients conduisant des véhicules ou utilisant des machines ;
- Les patients ayant une situation sociale rendant le suivi psychosocial aléatoire.

Ces contre-indications sont plus nombreuses que celles indiquées dans les indications en neurologie des spécialités.

La posologie définie dans le cadre de la RTU doit commencer par un demi comprimé de 10 mg de baclofène (soit 5 mg de baclofène), à prendre 3 fois par jour pendant 2 à 3 jours. L'augmentation de la dose doit ensuite être progressive en ajoutant 5 mg tous les 2 à 3 jours, jusqu'à la prise d'un comprimé entier de baclofène, 3 fois par jour. Il est ensuite possible d'augmenter encore d'un comprimé tous les 3 jours jusqu'à ce que les effets apparaissent (le délai et l'importance de la réponse sont très variables selon les patients). Une fois que l'atteinte

de l'objectif du traitement est stabilisée, il est possible d'envisager une réduction de la dose, de sorte que le patient bénéficie de la posologie minimale efficace adaptée.

Durant la progression de la posologie, le médecin prescripteur et le patient doivent entretenir une conversation téléphonique tous les 15 jours, dans le but d'adapter la dose en fonction de la tolérance et de l'efficacité. Des consultations de suivi sont planifiées, au moins une fois par mois (en raison de la durée de prescription limitée à un mois) et jusqu'à l'arrêt du traitement.

Dès l'apparition d'effets indésirables, un ralentissement progressif de l'augmentation de la posologie par augmentation des durées de plateaux (jusqu'à une semaine au lieu des 2 à 3 jours) doit être effectué jusqu'à la disparition des symptômes. Si l'arrêt du traitement est envisagé, la dose devra être réduite progressivement afin d'éviter un syndrome de sevrage : en une à 4 semaines, par paliers de 10 ou 15 mg, tous les 2 jours, par exemple.

Deux paliers de doses ont été définis, pour lesquels des avis supplémentaires à celui du médecin prescripteur sont recommandés ou obligatoires :

- Un premier palier de dose à 120 mg par jour : un médecin expérimenté dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool doit fournir un avis supplémentaire, sur sollicitation du médecin prescripteur. Il peut être un addictologue, un psychiatre ou un médecin exerçant dans un Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ;
- Un second palier de dose pour une posologie supérieure à 180 mg par jour (ou supérieur à 120 mg par jour pour un patient de plus de 65 ans) : un avis collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie doit être donné au prescripteur avant toute prescription.

En plus de ces paliers de dose, la posologie maximale à ne pas dépasser autorisée est de 300 mg par jour.

La prescription de baclofène étant déjà répandue avant la mise en place de la RTU, certains patients sont traités, avant la publication du protocole, par une posologie supérieure au deuxième palier de dose de 180 mg par jour. Pour ces patients, il est recommandé qu'un avis collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie soit émis sur la poursuite de leurs traitements.

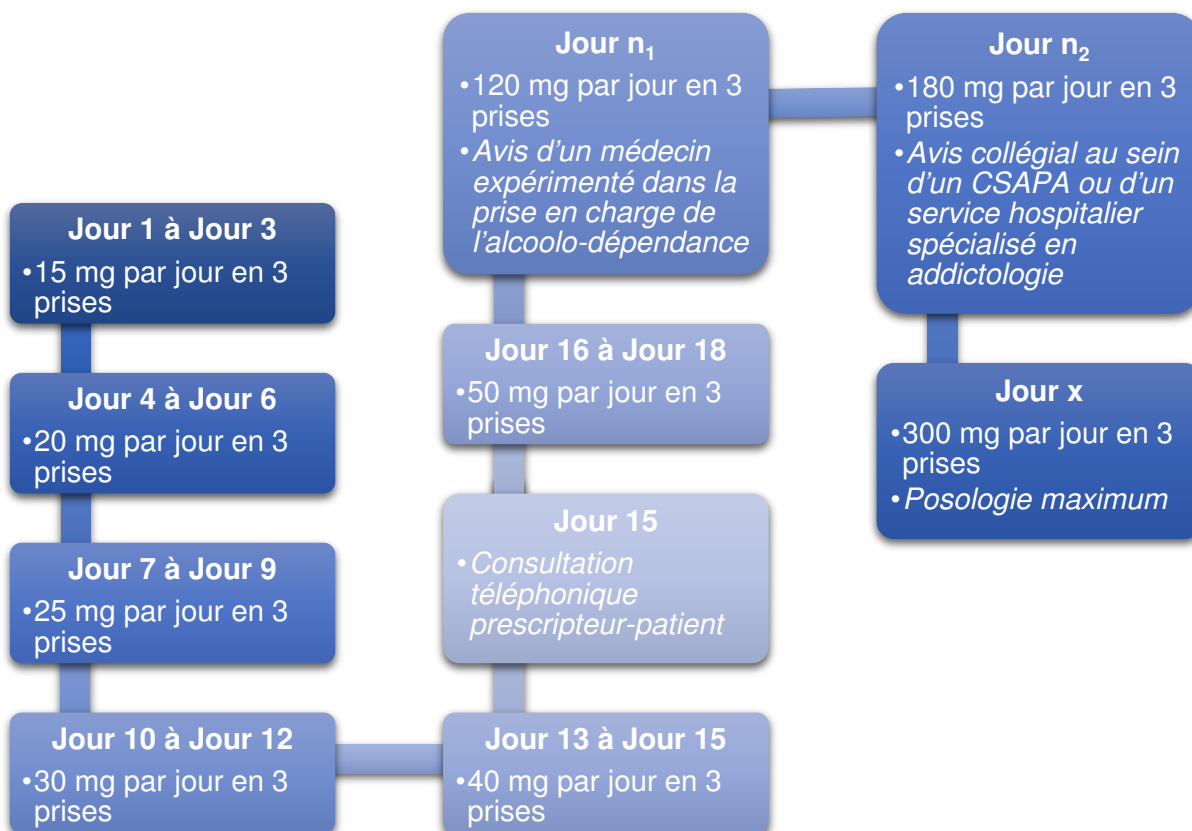


Figure 13 Exemple d'augmentation des doses de la posologie du baclofène dans le cadre de la RTU

### III.2. Modalités du suivi des patients

A chaque visite du patient, le médecin prescripteur doit remplir une fiche, disponible en annexe du protocole (47) :

- Une fiche d'initiation lors de l'instauration du traitement (Annexe 4) ;
- Une fiche de suivi du traitement à chaque visite de suivi, soit tous les 15 jours pendant la phase d'augmentation des doses et au moins une fois par mois ensuite (Annexe 5) ;
- Une fiche d'arrêt de traitement.

Le recueil des données des patients suivis dans le cadre de la RTU est obligatoire. Il est effectué par les médecins prescripteurs, dans un cahier de recueil informatisé disponible grâce à un site internet sécurisé (par un identifiant et un mot de passe personnels) à l'adresse « [www.rtubaclofene.org](http://www.rtubaclofene.org) ». Ce système informatisé est le moins contraignant possible pour le médecin prescripteur, voire incitatif. Il simplifie et sécurise le traitement et l'analyse des données, ainsi que la remontée des effets indésirables. La « Cellule RTU Baclofène » de la

société Lincoln, mandatée par les laboratoires Novartis et Sanofi Aventis, est en charge du recueil et de l'analyse de ces données de patients. Bien que cette activité soit sous-traitée, la responsabilité de la bonne exécution des obligations de la RTU incombe aux laboratoires pharmaceutiques concernés.

Les données recueillies sont notamment :

- Les données d'identification :
  - o Les trois premières lettres du nom et la première lettre du prénom du patient, ainsi qu'un numéro associé (le médecin prescripteur tient une table de correspondance) ;
  - o La date de naissance du patient ;
  - o Le sexe du patient ;
- Les données de santé :
  - o L'histoire de la dépendance du patient à l'alcool ;
  - o Le traitement suivi ;
  - o L'évaluation de la consommation d'alcool, du *craving* ;
  - o Les résultats biologiques (dosages des ALAT, ASAT,  $\gamma$ -GT) ;
  - o Les potentiels effets indésirables survenus ;
- Les données relatives au médecin prescripteur : l'identité du médecin, ses coordonnées, son numéro d'inscription au Répertoire Partagé des Professionnels de Santé (RPPS).

Le recueil des évènements indésirables (Figure 14) est primordial, afin d'assurer la sécurité du baclofène dans son utilisation à forte dose. Le médecin prescripteur doit reporter dans le cahier de recueil informatisé tout effet indésirable grave ainsi que tout effet indésirable ayant entraîné une fracture, une chute, un accident de la voie publique, un trouble anxieux ou dépressif sévère, des idées suicidaires, une tentative de suicide ou autres comportements suicidaires, une décompensation maniaque, des convulsions ou un coma. Le lien de causalité du baclofène pour tout évènement indésirable doit aussi y être indiqué.

De plus, et distinctement à ce recueil de données, tout effet indésirable pour lequel un médicament est estimé être impliqué doit être immédiatement déclaré par tous professionnels de santé, le patient, ainsi que les associations agréées de patients, au CRPV dont il dépend (49). Les cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse doivent également être déclarés, de même que l'utilisation du médicament lors d'une grossesse ou d'un allaitement. La déclaration se fait grâce à un formulaire disponible en

annexe du protocole de la RTU ou sur le site internet de l'ANSM, et doit comporter au minimum :

- Une source identifiable, c'est-à-dire la personne notifiant l'effet indésirable ;
- Un patient identifiable ;
- Le nom du produit suspecté, ainsi que son numéro de lot ;
- La description de l'effet indésirable.

La base de données nationale de pharmacovigilance enregistre tous ces signalements qui sont ensuite analysés. Les laboratoires pharmaceutiques et l'ANSM s'échangent les informations des différentes déclarations qu'ils ont reçu.

Toutes les informations recueillies *via* le portail informatisé seront analysées et devront être synthétisées sous formes de rapports intermédiaires, transmis à l'ANSM tous les 6 mois après le début de la RTU. Un rapport final doit également être transmis dans les 12 mois suivant la fin du suivi des patients traités.

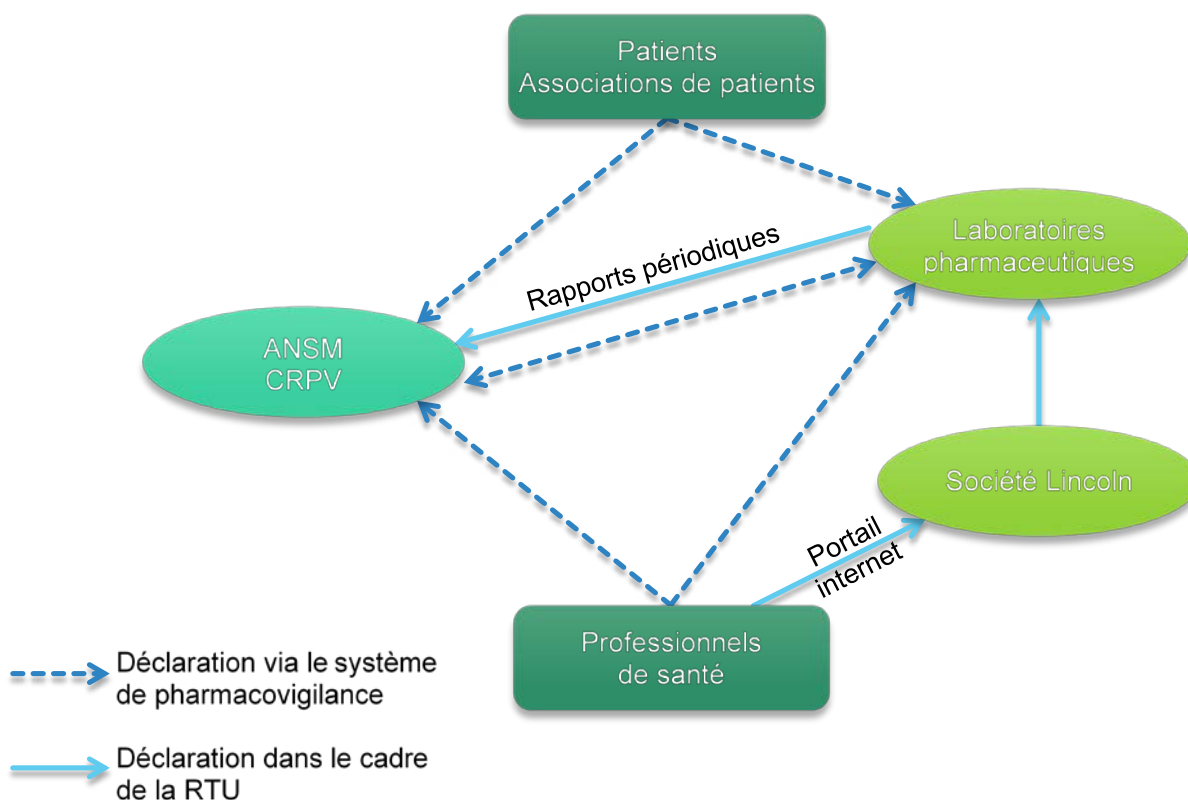


Figure 14 Systèmes de déclaration des effets indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance et dans le cadre de la RTU

Les informations sont recueillies dans le respect du secret médical. Conformément à l'article 6 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée, la CNIL autorise (50), le 13 mars 2014, le laboratoire

Sanofi Aventis, pour son propre compte ainsi que celui du laboratoire Novartis, à traiter les données à caractère personnel relatives à la mise en œuvre de la RTU. Ces données doivent être conservées 5 ans afin de pouvoir les analyser, puis sont archivées. Les médecins prescripteurs et les patients sont avertis du traitement des données les concernant, et peuvent exercer leurs droits d'accès, de rectification et d'opposition :

- Pour les médecins, auprès du laboratoire Sanofi Aventis ;
- Pour les patients, auprès de leur médecin prescripteur.

Dans le cas où le patient s'oppose au traitement de ses données personnelles, dans ce cas la prescription hors-AMM ne se fait plus dans le cadre de la RTU, mais sous la responsabilité du prescripteur. La prescription n'est donc pas prise en charge par le système de sécurité sociale.

### III.3. Prise en charge au regard du remboursement

Le 02 avril 2014, le Collège de la HAS, à la suite d'une auto-saisine, rend son avis sur la prise en charge des spécialités LIORESAL<sup>®</sup> et BACLOFENE ZENTIVA<sup>®</sup> : ces deux spécialités doivent faire l'objet d'une prise en charge dérogatoire dans les indications de la RTU (51).

La ministre des affaires sociales et de la santé, s'appuyant sur cet avis de la HAS, publie un arrêté le 13 juin 2014 rendant officielle cette prise en charge. Il précise que ces spécialités sont prises en charge pour une durée de 3 ans, dans les mêmes conditions que celles s'appliquant aux indications de l'AMM : les spécialités LIORESAL<sup>®</sup> et BACLOFENE ZENTIVA<sup>®</sup> sont donc prises en charges, dans le cadre de la RTU, à un taux de remboursement de 30 %. Enfin, l'arrêté précise également qu'au terme d'un délai de 3 mois après le début du traitement dans le cadre de la RTU, une évaluation de l'opportunité médicale par un médecin-conseil et le médecin traitant doit être mise en place.

## IV. Poursuite de la RTU baclofène après son lancement

### IV.1. Etat des lieux un an après le début de la RTU

Un an après la mise en place de la RTU baclofène, l'ANSM publie sur son site internet les premières données collectées grâce au cahier de recueil informatisé pendant les 6 premiers mois de la RTU (52). Ces données permettent de mieux identifier les profils des patients concernés et des médecins prescripteurs et d'analyser les prescriptions.

Les médecins prescripteurs (au nombre de 679), sont principalement des généralistes (45%), des médecins addictologues (37 %), et des psychiatres (13 %).

Sur les 3 570 patients enregistrés, la grande majorité était des hommes (70 %), âgés en moyenne de 48 ans. Les patients reçoivent principalement le traitement au baclofène pour son indication dans la réduction de la consommation d'alcool (65 % des cas).

Concernant les visites de suivi, on constate que seuls 57 % des patients ont effectué au moins une visite. De plus, 8 % des patients ont arrêté leur traitement.

Les données d'efficacité montrent une diminution moyenne de la consommation d'alcool par jour :

- De 56 g par jour pour les patients en initiation de traitement ;
- De 15 g par jour pour les patients déjà traités et continuant leur traitement par baclofène avant le début de la RTU.

De plus, le score de *craving* évolue favorablement pour 74 % des patients en initiation de traitement, et pour 45 % des patients déjà traités par baclofène.

Concernant l'indication du maintien de l'abstinence pour les patients en initiation de traitement, les données montrent une évolution de 12 % des patients abstinent lors de l'initiation du baclofène à 32 % de patients lors de leur dernière visite enregistrée.

Les effets indésirables rapportés sont conformes à ceux décrits dans le RCP des spécialités, ainsi qu'aux signaux identifiés dans le suivi national de pharmacovigilance. Les plus fréquents sont :

- Des effets neurologiques (convulsions) ;
- Des effets psychiatriques (troubles anxieux (0,5 %), dépression majeure (0,3 %, idées suicidaires (0,2 %)).

Ces effets indésirables ont été rapportés chez 14 % des patients, mais le baclofène ne serait liés que pour 9 % des patients.

#### IV.2. Renouvellement et deuxième version du protocole de la RTU

La RTU baclofène était initialement prévue pour 3 ans à compter du 17 mars 2014. En parallèle de cette RTU, des essais cliniques ont été mis en place, dans le but d'évaluer l'efficacité et la tolérance du baclofène en vue d'une demande d'AMM. Dans l'attente des résultats de ces études et la RTU arrivant à sa fin, l'ANSM a décidé de renouveler le dispositif pour une durée d'un an à compter du 17 mars 2017 (53).

En même temps, depuis le lancement de la RTU, les ventes de baclofène n'ont cessé de diminuer (Figure 15). Cette chute serait due, selon plusieurs médecins, à certaines contraintes liées aux modalités du protocole de la RTU et d'enregistrement des données par les médecins prescripteurs, qui limiteraient l'inclusion des patients dans le dispositif de la RTU (54) : il est estimé que seuls 6 % des patients alcoolo-dépendants traités par baclofène seraient pris en charge par la RTU.

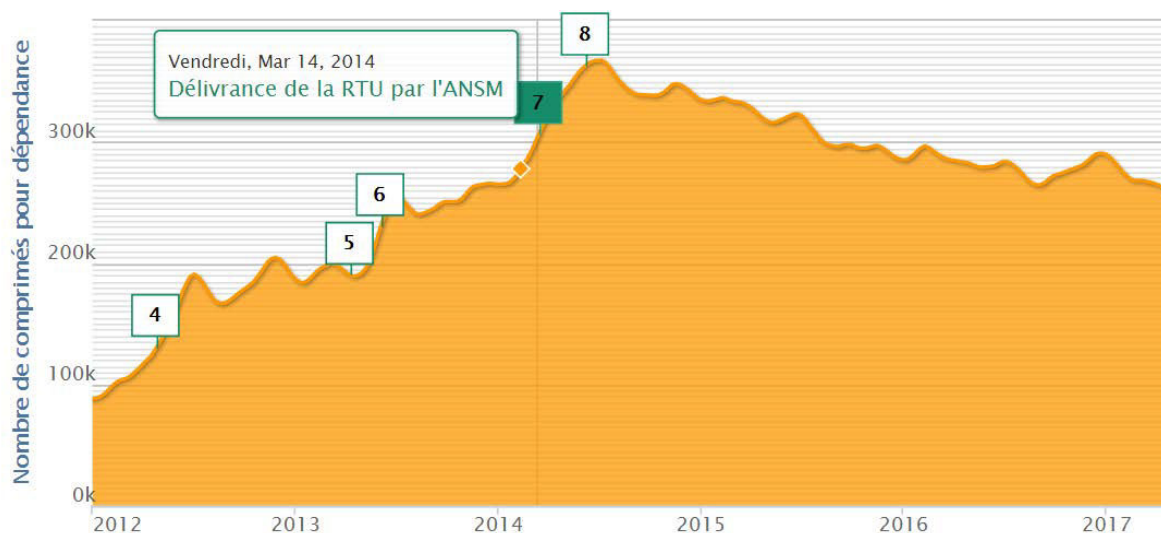


Figure 15 L'IAS® Baclofène : Utilisation du baclofène dans l'alcoolo-dépendance (Source : <http://ias.openhealth.fr/fr-fr/Cartes-IAS/iasbaclofene>)

Parmi ces problématiques est évoqué le libellé des indications : le terme « en échec des autres traitements disponibles » est remis en cause du fait que de nombreux patients demanderaient en première intention le traitement par baclofène. En effet, ceux-ci seraient motivés par leurs recherches personnelles à la suite de la médiatisation importante de la molécule et la faible efficacité des molécules disposant d'une AMM.

Les patients ayant des comorbidités psychiatriques, notamment ceux ayant des symptômes dépressifs ou anxieux sévères, sont exclus de la RTU. Il serait estimé selon la littérature qu'une



proportion de 50 % des patients alcoolo-dépendants souffriraient de dépression. De plus, les personnes alcoolo-dépendantes présentent généralement des symptômes d'anxiété.

Enfin, les paliers de doses sont également critiqués par de nombreux médecins, jugeant les démarches associées trop contraignantes : à 120 mg par jour et à 180 mg par jour des avis doivent être émis par d'autres médecins pour poursuivre le traitement. Ces demandent d'avis pourraient perturber le traitement des patients, du fait, par exemple de délai avant de pouvoir réunir un collège d'experts. De plus, la posologie moyenne d'efficacité se situerait entre 130 et 180 mg par jour.

Devant ces remises en question du protocole paru en février 2014, l'ANSM décide la création d'un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) « RTU baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool » le 07 octobre 2015 (55). Les CSST (56), créés par décision du directeur général de l'ANSM, sont des groupes d'experts externes choisis en raison de leurs compétences en matière d'expertise scientifique, se réunissant sur une période limitée dans le but de résoudre une problématique donnée. Ce CSST « RTU baclofène », créé pour une durée d'un an à compter de la nomination de ses membres (soit à partir du 09 décembre 2015), est chargé d'évaluer les potentiels amendements du protocole de la RTU, afin favoriser l'adhésion des prescripteurs pour son encadrement.

A la suite de 3 réunions du CSST, une deuxième version du protocole est parue le 17 mars 2017, pour le renouvellement de la RTU (57). Les modifications apportées à ce protocole sont les suivantes :

- La suppression dans les indications du terme « en échec des traitements disponibles », permettant la prescription en première intention du baclofène ;
- La suppression des contre-indications suivantes :
  - o Comorbidités psychiatriques : une mise en garde est ajoutée concernant les risques d'aggravation de pathologies psychiatriques ;
  - o Epilepsie ou antécédents de crises comitiales : chez ces patients, une instauration du traitement en milieu hospitalier doit être discuté ;
  - o Polyaddiction à d'autres substances que l'alcool : une mise en garde est ajoutée recommandant une surveillance très étroite pour ces patients ;
  - o Situation sociale rendant le suivi aléatoire ;
  - o Conduite de véhicules ou utilisateurs de machines : la contre-indication est limitée à la phase d'augmentation des doses, la prudence est préconisée pour le reste du traitement ;

- La modification du rythme des consultations durant la phase d'augmentation des doses : une consultation de suivi 7 jours après l'instauration (au lieu de 15 jours), et la poursuite d'un suivi très rapproché ;
- La suppression de la notion de palier de dose pour la sollicitation d'un second avis médical : cet avis est demandé en cas de doute du prescripteur ;
- La suppression du portail d'inclusion des patients, jugé par les professionnels de santé trop complexe, et n'ayant pas identifié de nouveaux signaux de pharmacovigilance ; les professionnels de santé doivent cependant toujours déclarer tout effet indésirable susceptible d'être dû au baclofène, en indiquant que le patient est traité dans le cadre de la RTU.

Le 26 avril 2017, la Ministre chargée de la santé adopte de nouveau la recommandation du Collège de la HAS pour la prise en charge à titre dérogatoire des spécialités à base de baclofène dans la cadre de la RTU (58). Ces spécialités pharmaceutiques sont remboursées sous les mêmes conditions que dans le cadre de leur AMM, c'est-à-dire un remboursement à 30 %. Dans cette recommandation de la HAS, le Collège estime justifiée cette prise en charge, au regard des efficacités modestes des spécialités ayant une AMM dans le traitement de l'alcool-dépendance et de la persistance d'un besoin thérapeutique.

### IV.3. Une troisième version du protocole

#### *IV.3.A. Des résultats d'une étude pharmaco-épidémiologique à la troisième version du protocole*

Le suivi national de pharmacovigilance, initié depuis 2011, a relevé en 2015 des signaux de risque de décès chez des patients traités par baclofène à hautes doses. Une étude pharmaco-épidémiologique menée par la CNAM, en collaboration avec le Pôle épidémiologie de l'ANSM et l'INSERM, a été programmée de manière prioritaire (59). Ses objectifs sont, sur la période de 2009 à 2015 de :

- « Documenter les usages du baclofène et les populations exposées à ce produit ;
- Evaluer la persistance du traitement en vie réelle dans ses différents usages ;
- Evaluer la sécurité du baclofène, notamment à fortes doses. »

Ces paramètres ont été étudiés comparativement aux quatre autres traitements ayant une indication autorisée dans le traitement de l'alcool-dépendance (ESPERAL<sup>®</sup>, AOTAL<sup>®</sup>, REVIA<sup>®</sup> et SELINCRO<sup>®</sup>). Les résultats de cette étude CNAMTS/INSERM/ANSM sont publiés le 03 juillet 2017.

Sur la période concernée, un total de 213 000 traitements par baclofène a été instaurés dans une indication hors-AMM, principalement dans le traitement de l'alcoolodépendance, contre 64 000 traitements dans une indication autorisée. Les doses élevées, c'est-à-dire supérieures à 75 mg par jour, dans les indications hors-AMM sont minoritaires (9 % en 2015).

Peu de patients poursuivent leurs traitements dans le temps : dans les 6 premiers mois de traitement, seulement 10 % des patients ne l'ont pas interrompu et plus de 4 patients sur 5 l'arrêtent. Ces indicateurs de l'intérêt pour le traitement du patient sont similaires aux taux d'observance retrouvés pour les traitements ayant une AMM dans le traitement de l'alcoolodépendance.

En revanche, le profil de tolérance du baclofène, notamment à fortes doses, se montre préoccupant : le baclofène présente un risque plus important d'hospitalisation et de décès, augmentant avec la dose, par comparaison aux traitements ayant une AMM :

- Pour des doses inférieures à 75 mg par jour :
  - o Faible augmentation du risque d'hospitalisation ;
  - o Pas d'augmentation du risque de décès ;
- Pour des doses entre 75 mg et 180 mg par jour :
  - o Augmentation modérée de 15 % du risque d'hospitalisation ;
  - o Augmentation de 50 % du risque de décès ;
- Pour des doses supérieures à 180 mg par jour :
  - o Augmentation de 46 % du risque d'hospitalisation ;
  - o Augmentation de 127 % du risque de décès.

La dose reçue de baclofène accroît en particulier le risque d'intoxication, d'épilepsie et de mort inexpliquée.

Grâce à cette étude en vie réelle et ses résultats préoccupants, l'ANSM décide de modifier une nouvelle fois le protocole de la RTU et particulièrement les doses administrées (57). La nouvelle version du protocole est applicable à partir du 24 juillet 2017 et publiée sur le site internet de l'ANSM. De plus, cette étude servira pour l'examen de la demande d'AMM du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance.

L'ANSM diffuse, en plus, sur son site internet une lettre aux professionnels de santé sous la bannière « Informations Sécurité Patients » (Annexe 6). Ce type de lettre, mises en place depuis le 21 mai 2013 (60), permet aux professionnels de santé de reconnaître rapidement les

messages importants de sécurité sanitaire concernant les médicaments, afin de les informer du besoin de prendre certaines mesures ou d'adapter leur pratique en lien avec le médicament. Ces lettres sont élaborées sous l'autorité de l'ANSM, et diffusées largement par e-mail, fax ou courrier postal aux professionnels de santé.

Dans cette nouvelle version du protocole, la posologie maximale est diminuée à 80 mg par jour, contre 300 mg jusque-là. Pour les patients qui étaient traités par une posologie supérieure à la nouvelle dose maximale autorisée, il est conseillé une réduction progressive par paliers de 10 ou 15 mg tous les 2 jours. Ces patients doivent en plus être suivis de manière très rapprochée jusqu'à stabilisation de la dose, au minimum une fois par mois.

#### *IV.3.B. Les contestations et recours de cette modification*

##### *IV.3.B.a. Les contestations de spécialistes*

Cette modification de la posologie a suscité dès sa publication de fortes réactions de la part des médecins, qu'ils estiment être une perte de chance pour leurs patients. Plusieurs d'entre eux, ainsi que la Société Française d'addictologie, ont donc écrit des lettres à l'ANSM, contestant l'interprétation de l'étude et la décision, prise en urgence et sans consultation de spécialistes du terrain, qui en a résulté (58–60).

Ils critiquent l'étude épidémiologique de la CNAM/INSERM/ANSM, notamment sur l'imputabilité des surrisques du baclofène qui n'est pas démontrée du fait de nombreux biais, par exemple :

- Traitement de données ne concernant que les patients débutant le traitement et n'ayant pas été traité par une autre spécialité ayant une AMM : jusqu'en mars 2017, il n'était pas possible de prescrire le baclofène en première intention dans le cadre de la RTU (la population étudiée dans cette étude n'est donc pas la même que la population de la RTU avant mars 2017) ;
- Comparaison d'un groupe de patients sous baclofène et d'un second groupe traité par un autre médicament ayant une AMM : ces deux groupes, non clairement définis, ne sont pas semblables d'un point de vue d'âge, coexistence de maladies psychiatriques.

Il n'est pas démontré par ce rapport que les doses inférieures à 80 mg par jour ont un meilleur rapport bénéfice/risque que des doses supérieures. En effet, la décision de modification ne

tient pas compte, selon les médecins, des données d'efficacité prouvant l'intérêt des doses supérieures à 80 mg par jour.

Les spécialistes appellent ainsi l'ANSM à la réunion du CSST, qui n'avait pas été réuni afin de débattre scientifiquement de l'étude, afin qu'il puisse en analyser et en affiner les données. Cette réunion permettrait la révision du protocole de la RTU, autorisant des prescriptions supérieures à 80 mg par jour, afin que ces prescriptions soient encadrées et sécurisées.

Ces médecins déclarent qu'ils continueront à prescrire à des doses supérieures à 80 mg par jour, c'est-à-dire hors-AMM et hors-RTU. Cette prescription reste sous leur responsabilité, et non plus celle de l'ANSM, et doit être associée à une information du patient sur le caractère non autorisé de la prescription, ses risques et son non-remboursement.

Les patients contestent également cette décision. Ils font circuler une décharge mentionnant qu'ils n'engageraient pas de poursuites envers les médecins qui leurs prescriront hors-AMM et hors-RTU des doses de baclofène supérieures à 80 mg par jour. Une pétition en ligne (64) adressée à la Ministre chargée des affaires sociales et de la santé a été diffusée.

En réponse à ces vives réactions, l'ANSM envoie un courrier aux professionnels de santé concernés par la RTU, en date du 11 août 2017 (65). Dans celui-ci, l'ANSM réaffirme sa position et explique son rôle de preneur de mesures s'imposant en termes de sécurité des patients. Elle demande en plus aux pharmaciens, qui peuvent être réticents à délivrer la spécialité à des doses supérieures à 80 mg, de continuer la délivrance à toutes posologies prescrites par le médecin (selon le principe de libre prescription des médecins).

#### IV.3.B.b. La requête en annulation

En France, d'après l'article R.411 du Code du Justice Administrative, il est possible de demander l'annulation pour illégalité d'actes administratifs par des particuliers : ceux-ci peuvent exercer un recours pour excès de pouvoir devant le Conseil d'Etat (66). Ce dernier examine à la fois la légalité interne de l'acte, c'est-à-dire le respect de la procédure mise en place, et la légalité externe de l'acte, c'est-à-dire sa justification dans un but d'intérêt général. Le jugement est rendu par une décision, prise par formation collégiale d'au moins 3 magistrats.

Selon l'article L.521-1 du Code de Justice administrative, ces actes administratifs peuvent en plus être présentés devant un juge des référés qui peut ordonner la suspension provisoire de l'exécution d'un acte, en attendant que le juge se prononce sur la légalité de l'acte contesté : il s'agit du référé-suspension (67). Pour cela, deux conditions sont requises : il faut que la situation soit urgente et qu'il y ait un doute sérieux sur la légalité. Le juge des référés statue seul dans un délai bref (de 48 heures à un mois selon l'urgence) en délivrant une ordonnance.

Suivant ces procédures, une citoyenne française, sous traitement par baclofène pour son alcoolodépendance, a demandé l'annulation pour excès de pouvoir de la modification de la posologie dans le cadre de la RTU (68).

Le 28 février 2018, le juge des référés du Conseil d'Etat rejette la demande de suspension provisoire de la décision de l'ANSM. En effet, il considère que la condition d'urgence n'est pas respectée dans cette demande, puisque la première chambre de la section du contentieux prévoit l'instruction du jugement de cette annulation dans de brefs délais.

Ainsi, le 23 mai 2018, la section du contentieux du Conseil d'Etat, compétente en matière de santé publique, rend sa décision sur la requête en annulation de la modification de la RTU : la demande est rejetée (69). La haute juridiction rappelle par sa décision que la RTU a pour objectif de renforcer les garanties de la prescription hors-AMM, en informant les médecins sur les bénéfices et les risques potentiels, ainsi qu'en organisant un suivi des patients. Comme défini selon l'article L.5121-12-1 du Code de la Santé Publique, en aucun cas une RTU n'empêche le médecin de prescrire une spécialité dans des conditions en dehors de sa RTU. De plus, au vu des informations disponibles, l'appréciation du directeur général de l'ANSM n'a pas été entachée d'une erreur manifeste lorsqu'il estime qu'un risque pour la santé publique est suspecté.

La posologie maximale de la RTU doit donc être maintenue à 80 mg par jour pour le reste de sa durée, et dans l'attente de l'examen par l'ANSM de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

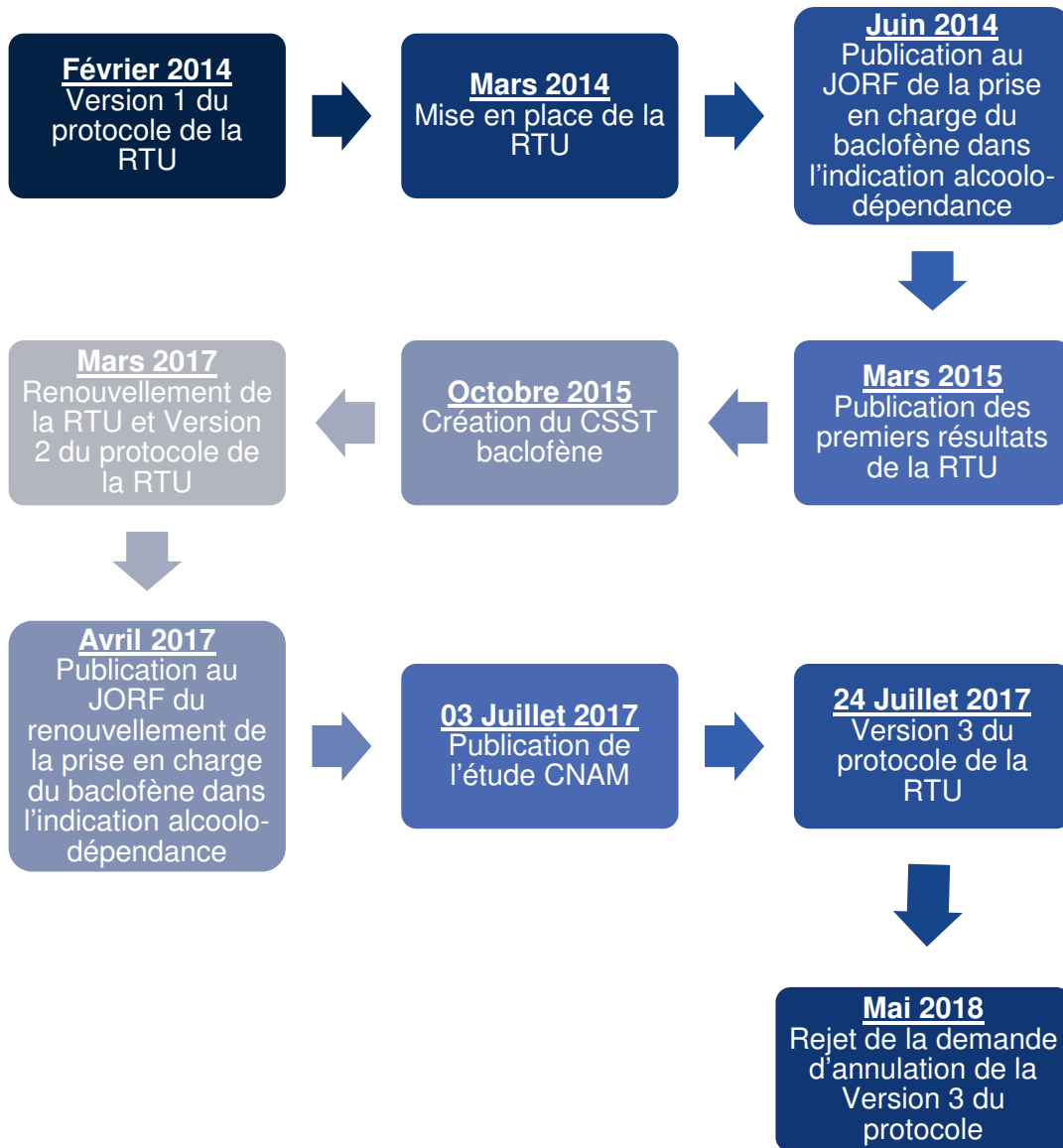


Figure 16 Grandes étapes de la vie de la RTU baclofène après son lancement

## Partie III : L'autorisation de mise sur le marché du baclofène

---

### I. Réglementation pour l'autorisation de la mise sur le marché des médicaments

#### I.1. Bases réglementaires

Prévu par l'article L.5121-8 du code de la santé publique, l'Autorisation de Mise sur le Marché est une décision d'octroi obligatoire pour tout médicament avant sa mise sur le marché, accompagnée d'annexes (70) :

- Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), destiné aux professionnels de santé ;
- Annexe II : Informations sur le fabricant, les conditions relatives à l'AMM ;
- Annexe IIIa : étiquetage, regroupant les mentions du conditionnement primaire (en contact avec le médicament) et le conditionnement extérieur ;
- Annexe IIIb : notice, document présentant les informations du RCP dans un vocabulaire accessible aux patients.

Une AMM est octroyée pour une durée de 5 ans renouvelable (71). L'AMM est ensuite octroyée sans limitation de durée ou peut être retirée ou suspendue à tout moment pour des raisons de pharmacovigilance. De plus, une AMM devient caduque dès lors que la spécialité n'est pas commercialisée sous les 3 ans suivant l'octroi de l'autorisation ou lorsqu'elle n'est plus commercialisée pendant 3 ans consécutifs.

Les laboratoires pharmaceutiques déposent auprès de l'autorité compétente un dossier de demande d'AMM qui est évalué selon des critères scientifiques de :

- Qualité : origine et nature des matières premières, procédés de synthèses et fabrication, impuretés, stabilité du produit fini, stérilité, sécurité virale etc. ;
- Sécurité : données expérimentales et données cliniques (effets indésirables) ;
- Efficacité : basée sur les résultats des essais cliniques.

Les dossiers de demande d'AMM sont structurés conformément à la directive 2001/83/CE et aux recommandations du « Common Technical Document ou Document Technique



commun » (CTD) publiées par la Commission Européenne. Ce CTD est divisé en 5 modules, facilitant l'évaluation par les autorités de santé :

- Module 1 : données « administratives » régionales (formulaire de demande, projets de RCP/notice/étiquetage, informations sur les experts, etc. ;
- Module 2 : rapports critiques et résumés ;
- Module 3 : documentation pharmaceutique (partie qualité) ;
- Module 4 : documentation non-clinique (partie sécurité) ;
- Module 5 : documentation clinique (partie efficacité).

Un dossier complet est un dossier qui comprend un développement complet avec l'ensemble des études (cliniques et non-cliniques) requises.

## 1.2. Les différentes procédures de demande d'AMM en Europe

En Europe, il existe 4 types de procédures de demande d'AMM (71) :

- La procédure centralisée ;
- La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) ;
- La procédure décentralisée (DCP) ;
- La procédure nationale.

Le règlement n°726/2004/CEE définit la procédure centralisée. Celle-ci est obligatoire pour certaines classes de médicaments :

- Les médicaments issus des biotechnologies ;
- Les médicaments de thérapie innovante ;
- Les médicaments contenant un nouveau principe actif ;
- Les médicaments orphelins.

Cette procédure permet l'obtention d'une même autorisation pour tous les Etats membres (EM) de l'Union Européenne (UE). L'évaluation d'une telle demande est coordonnée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et repose sur un dossier unique transmis à tous les EM. À la suite de cette évaluation, le CHMP rend son opinion (positive ou non). La Commission Européenne octroie ou non l'AMM unique.

La directive 2001/83/CE définit la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP). Celle-ci permet l'obtention d'une même AMM dans plusieurs EM de l'UE à partir d'une AMM obtenue

dans un Etat Membre de Référence (RMS). Le demandeur choisit les Etats dans lesquels il souhaite obtenir l'autorisation.

La directive 2004/27/CE définit la procédure décentralisée (DCP). Celle-ci permet l'obtention d'une même AMM dans plusieurs EM de l'UE lorsqu'aucune autorisation n'est déjà octroyée dans l'UE. Le demandeur choisit les Etats dans lesquels il souhaite obtenir l'autorisation ainsi que le RMS.

Les AMM obtenues grâce aux procédures MRP et DCP sont délivrées nationalement par les autorités de santé locale. Ces procédures sont coordonnées par le groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (CMDh).

Enfin, les procédures nationales sont définies selon les réglementations propres à chaque pays.

### 1.3. La procédure nationale

Chaque pays de l'Union Européenne conserve sa propre procédure nationale, qui varie d'un Etat membre à un autre. En Allemagne, le dossier est évalué par le BfArM et en Angleterre par le MHRA, par exemple.

La procédure nationale concerne les spécialités pharmaceutiques ayant un intérêt local ou pour lesquelles la commercialisation n'est envisagée que dans un seul Etat membre (71). Cette restriction a été mise en place afin de favoriser l'harmonisation des AMM au sein de l'Union Européenne et d'éviter les juxtapositions de diverses AMM nationales pour une même spécialité pharmaceutique, susceptible de présenter des différences.

En France, une demande d'AMM doit être adressée au directeur général de l'ANSM. Une redevance doit être payée, dont le montant est adapté au type de dossier :

- Pour un dossier complet : 34 000 € ;
- Pour un dossier d'AMM générique : 14 000 €.

Le processus de production d'une décision administrative d'octroi d'AMM commence par l'évaluation de la recevabilité du dossier (vérification que le dossier est complet). A partir de la

date de recevabilité, le directeur général de l'ANSM doit se prononcer sur sa décision dans un délai de 210 jours.

Le dossier complet de demande d'AMM est ensuite instruit par des sous-groupes de l'ANSM, répartis par thématique et compétences. Ils peuvent également faire appel à des experts externes pour l'évaluation de différentes parties du dossier. Le rapport bénéfice/risque doit être au moins équivalent à celui des produits déjà commercialisés.

Le dossier passe ensuite devant les commissions d'évaluation et de suivi (72), qui émettent soit un avis favorable, soit un avis non favorable, soit une demande de complément d'information. Le délai d'évaluation peut être suspendu jusqu'à ce que ces informations complémentaires aient été fournies (« clock-stop »). Elles sont notifiées au demandeur par le biais de mesures dites « intermédiaires » : mesure d'instruction ou projet de rejet.

La décision est ensuite prise par le directeur général de l'ANSM qui la notifie au demandeur (73). Cette décision peut être un refus d'octroi d'AMM si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, si la composition qualitative et quantitative n'est pas déclarée, si l'effet thérapeutique n'est pas suffisamment démontré. La décision peut être un octroi d'AMM ; en ce cas, elle indique notamment le classement de la spécialité pharmaceutique dans une des catégories de prescription (prescription médicale obligatoire, facultative, ou restreinte).

La décision est également publiée au Journal Officiel de la République Française (JORF), ou sur le site internet de l'ANSM. L'ANSM rend ainsi publique ces décisions d'AMM accompagnées du RCP de la spécialité correspondante et d'un rapport de synthèse de l'évaluation effectuée comprenant les motifs justifiant la décision, exceptées les informations présentant un caractère de confidentialité industrielle ou commerciale.

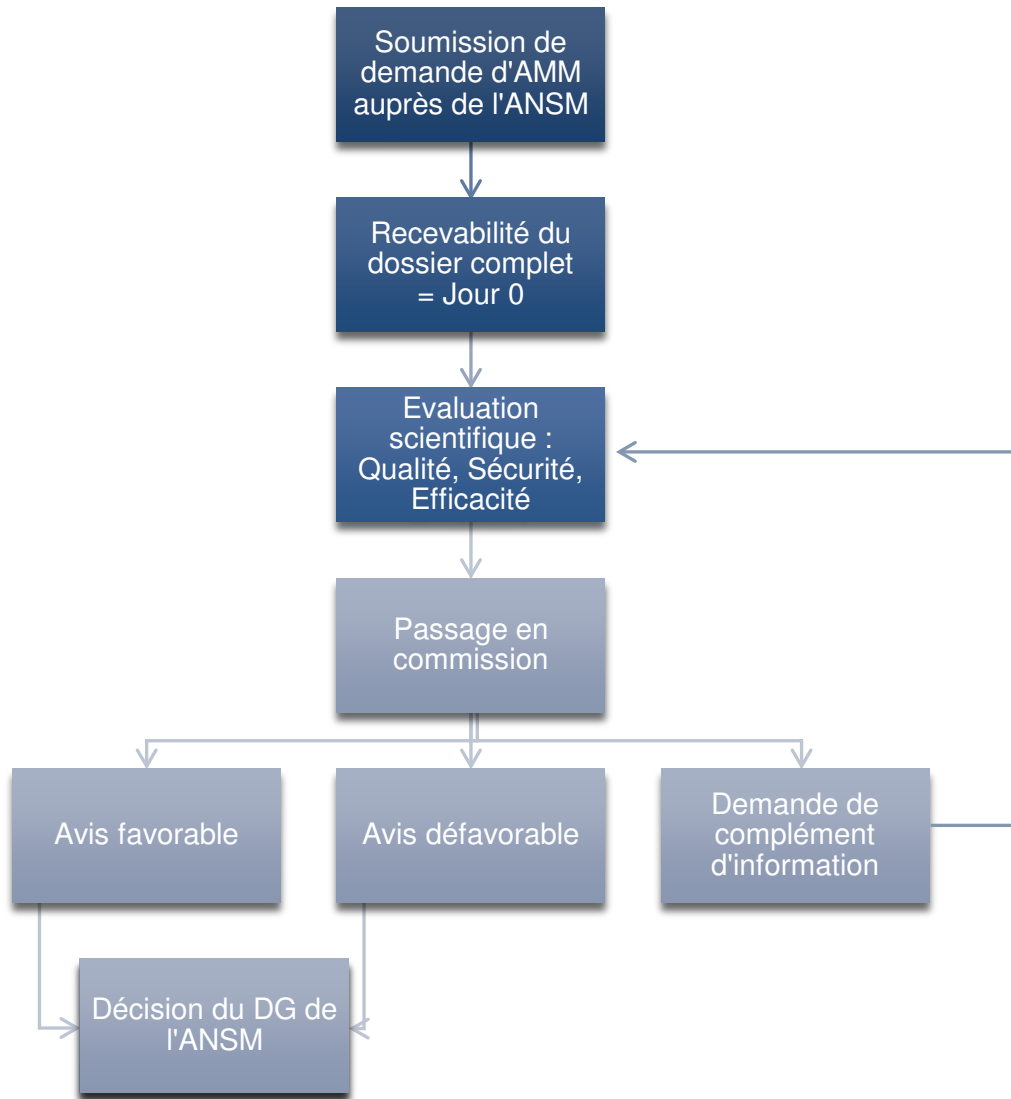


Figure 17 Procédure nationale de demande d'AMM en France

Les commissions d'évaluation et de suivi de l'ANSM sont au nombre de trois (72). Elles ont pour rôle de rendre au directeur général de l'ANSM des avis pluridisciplinaires et collégiaux sur des dossiers importants en matière de santé publique. Elles n'émettent pas d'avis sur ceux rendus par les autres commissions.

Les commissions sont créées pour 6 ans. Leurs membres, des médecins, pharmaciens et spécialistes des bénéfices et des risques, sont élus par le directeur général de l'ANSM pour 3 ans, renouvelable une fois.

Une de ces commissions est la commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, vue précédemment dans [les processus d'octroi des RTU](#).

La seconde est la commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, chargée de rendre un avis sur :

- La réévaluation du rapport bénéfice/risque des produits entrant dans le champ de compétence de l'ANSM ;
- Les informations recueillies dans le cadre des vigilances de ces produits ;
- Les modifications des AMM ou des conditions de prescription ou de délivrance.

La commission des stupéfiants et psychotropes est la troisième de ces commissions. Elle est chargée de rendre un avis concernant :

- Les risques de dépendance, d'abus ou usages détournés des produits entrant dans le champ de compétence de l'ANSM ;
- La réévaluation des rapports bénéfice/risque des stupéfiants et psychotropes ;
- La mise en place des Plan de Gestion des Risques pour ces médicaments.

Enfin, si l'instruction d'un dossier requiert un avis entrant dans les missions de plusieurs de ces commissions, des Commissions mixtes *ad hoc* peuvent être créées. Elles sont alors composées de membres officiant dans les deux ou trois commissions.

## **II. Instruction de la demande d'AMM pour le BACLOCUR®**

### **II.1. Soumission du dossier de demande par le laboratoire Ethypharm**

Une demande d'AMM est déposée auprès de l'ANSM le 31 mars 2017 par le laboratoire Ethypharm (74). Cette demande concerne une spécialité à base de baclofène, BACLOCUR®, dans le traitement de l'alcool-dépendance.

Cette demande d'AMM a été faite selon la procédure nationale, en France. C'est donc l'ANSM qui se charge de l'évaluation du dossier, pour une commercialisation du médicament uniquement sur le territoire national. Il s'agit de l'unique demande d'AMM pour le baclofène déposée en Europe pour une indication en addictologie.

Le laboratoire a versé dans sa demande la documentation relative à la qualité pharmaceutique, les données non-cliniques, les données cliniques (rapports des essais cliniques ALPADIR et BACLOVILLE, clinical overview, résumé des données d'efficacité clinique et résumé des données de sécurité clinique) et une ébauche de RCP, l'étiquetage et la notice. Durant la procédure d'évaluation et avant le passage en commissions, l'ANSM a demandé des compléments d'informations au demandeur d'AMM.

L'évaluation du rapport bénéfice/risque de cette demande porte ainsi sur les documents suivant, fournis en partie par le demandeur :

- Les résultats des essais cliniques ALPADIR et BACLOVILLE ;
- Les résultats de l'étude de la CNAMTS/INSERM/ANSM publiée en juillet 2017 ;
- Les données de pharmacovigilance ;
- Les données de sécurité recueillies dans le cadre de la RTU ;
- Les résultats de toutes études publiées.

## II.2. Les essais cliniques ALPADIR et BACLOVILLE

Autorisée en octobre 2012 et lancée en novembre 2012, l'étude ALPADIR (75) a pour promoteur le laboratoire Ethypharm. Il s'agit d'une étude de phase 3 interventionnelle, randomisée, en double insu et multicentrique nationale.

Elle évalue l'efficacité et la sécurité sur 20 semaines du baclofène à une dose cible de 180 mg par jour *versus* placebo pour le maintien de l'abstinence et la réduction de la consommation d'alcool. L'objectif principal est d'évaluer la proportion de patients abstinents pendant 20 semaines consécutives.

Trois cent vingt patients ont été inclus dans cette étude (158 dans le groupe baclofène, 162 dans le groupe placebo). Les patients ont reçu le traitement en trois périodes :

- Une phase d'augmentation de la dose pendant 7 semaines, initiée à une dose de 20 mg par jour, jusqu'à atteindre 180 mg par jour. Si le patient présentait une intolérance, le traitement était stabilisé à la dose maximale tolérée ;
- Une phase d'entretien de la dose à la posologie constante de 180 mg par, pendant 17 semaines ;
- Une phase de réduction de dose pendant 4 semaines.

Les résultats du critère primaire (taux de patients abstinents pendant 20 semaines consécutives du jour 29 au jour 168) n'ont pas permis de montrer une différence significative entre les groupes baclofène et placebo : 11,9 % des patients du groupe baclofène et 10,5 % du groupe placebo ont présenté un succès à arrêter leur consommation d'alcool ( $p = 0,619$ ). Concernant la tolérance, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : somnolence, insomnie, asthénie, vertiges, céphalées, anxiété, paresthésies, nausée, diarrhée, acouphènes, myalgie, mal de dos, spasme musculaire, hyperhydrose. Le nombre

d'évènements indésirables est plus élevé dans le groupe baclofène ( $n = 1\ 245$ ) que dans le groupe placebo ( $n = 863$ ).

Ces résultats ne sont pas ceux hypothétiquement envisagés (76) : le taux d'abstinence est plus faible qu'attendu d'après les résultats des précédentes méta-analyses. De plus, un effet placebo important est à noter. Enfin, la réponse clinique maximale, obtenue dans les deux groupes baclofène et placebo à 90 mg/jour remet en cause le principe de hautes doses de baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance.

Autorisée en avril 2012 et lancée en mai 2012, l'étude BACLOVILLE (77) a pour promoteur l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris. Il s'agit d'une étude de phase 3 interventionnelle randomisée en double insu et multicentrique nationale.

Elle évalue l'efficacité et la sécurité sur un an du baclofène à des doses allant jusqu'à 300 mg par jour *versus* placebo chez des patients ayant une consommation d'alcool à haut risque selon les critères de l'OMS, en milieu ambulatoire. L'objectif principal est d'évaluer la proportion de patients ayant une consommation d'alcool à faible niveau de risque (selon les critères de l'OMS) ou de patients abstinents au 12<sup>ème</sup> mois.

Trois cent vingt patients ont été inclus dans cette étude (162 dans le groupe baclofène, 158 dans le groupe placebo). Ils ont reçu, pendant les 3 premiers jours, une dose de 5 mg par jour, puis l'augmentation était libre avec un maximum à 300 mg par jour. Si le patient présentait une intolérance, les doses pouvaient être diminuées par palier. Si le patient présentait un succès au traitement, il pouvait diminuer les doses, voire l'arrêter.

Les résultats du critère primaire (abstinence ou consommation d'alcool à un niveau de risque faible selon l'OMS 3 ans après le début du traitement) montrent une différence significative entre les groupes baclofène et placebo : 56,8 % des patients du groupe baclofène et 36,5 % du groupe placebo ont présenté un succès à réduire ou arrêter leur consommation d'alcool ( $p = 0,003$ ). Concernant la tolérance, les effets indésirables graves étaient plus fréquents dans le groupe baclofène (44 %) que dans le groupe placebo (31 % ;  $p = 0,015$ ). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ne diffèrent pas dans les deux groupes : somnolence, insomnie, hyperhydrose, vertiges, nausées, perturbations de l'attention, paresthésies, atteintes de la mémoire, céphalées et humeur dépressive.

Ces deux études françaises laissent ainsi penser que l'efficacité du baclofène dans le maintien de l'abstinence est faible et qu'il serait plus intéressant dans la réduction de la consommation d'alcool.

### II.3. CSST « évaluation du rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de l'alcoololo-dépendance »

Le 28 novembre 2017, le directeur général de l'ANSM décide de la création d'un second Comité Scientifique Spécialisé Temporaire pour l'évaluation du baclofène (78). Nommés pour une durée de 6 mois par le directeur général de l'ANSM, ses membres sont des experts européens indépendants externes à l'ANSM et spécialisés dans la méthodologie des essais cliniques, en épidémiologie et en évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments. Ils sont chargés d'évaluer le rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de l'alcoololo-dépendance, en examinant toutes les données disponibles issues de la littérature d'un point de vue méthodologique, puis d'en émettre un avis d'expertise scientifique. Cet avis servira dans la procédure d'évaluation de demande d'AMM.

Le CSST s'est réuni à deux reprises (le 02 février 2018 et le 17 avril 2018), et a pu demander des informations complémentaires à celles déposées dans le dossier d'AMM au laboratoire Ethypharm. L'avis découlant de ces réunions est publié le 24 avril 2017 sur le site internet de l'ANSM (79). Le rapport est structuré selon le modèle d'évaluation du bénéfice/risque de l'EMA et se base principalement sur une analyse des études ALPADIR et BACLOVILLE.

Le CSST relève trois éléments d'efficacité dans ces études :

- Dans l'étude ALPADIR, après 5 mois de traitement, la proportion de patients abstinents n'augmente que de 1,4 % (ce résultat est non statistiquement significatif) ;
- Dans les études ALPADIR et BACLOVILLE, les jours de forte consommation d'alcool par mois ont baissé de 1,3 jour et 1,4 jour (ces résultats sont non statistiquement significatifs) ;
- Dans les études ALPADIR et BACLOVILLE, la consommation moyenne d'alcool a plus diminué avec le baclofène que dans le groupe placebo (ce résultat est non statistiquement significatif pour ALPADIR et faiblement statistiquement significatif pour BACLOVILLE).



De plus, le CSST considère que les résultats de ces deux études, qui possèdent des limites méthodologiques importantes (faibles puissances statistiques, données manquantes, nombre d'abandons important), n'ont pas de pertinence clinique et ne permettent pas d'établir de dose thérapeutique optimale.

Le lien entre la survenue des effets indésirables et la dose de baclofène n'est pas démontré, du fait de la posologie variable entre les patients, mais la dose de baclofène reçue semble corrélée au développement d'effets indésirables graves. Le rapport de l'étude pharmaco-épidémiologique de la CNAMTS/INSERM/ANSM, analysé également par ce CSST, montre un risque accru d'hospitalisations et de décès lorsque la dose de baclofène augmente.

Considérant ces analyses d'efficacité et de sécurité, le CSST estime une efficacité insuffisante un rapport bénéfice/risque du baclofène dans l'indication revendiquée dans la demande d'AMM, du fait des résultats d'efficacité modestes et du risque d'hospitalisation et de décès augmentant avec la dose.

#### II.4. Commission temporaire *ad hoc*

Dans le but d'évaluer le dossier d'AMM déposé par le laboratoire Ethypharm, le directeur général de l'ANSM décide de la création d'une commission mixte *ad hoc* le 28 mai 2018 (80). La commission est nommée des membres des trois commissions consultatives de l'ANSM :

- Un tiers des membres est issu de la commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé ;
- Un autre tiers des membres est issu de la commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé ;
- Le dernier tiers est composé de membres issus de la commission des stupéfiants et psychotropes.

La Commission mixte est créée pour une durée de 4 mois afin de rendre un avis consultatif pluridisciplinaire, scientifique et sociétal, pour l'utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance. Elle doit pour cela, auditionner publiquement les parties prenantes, les associations de patients, les prescripteurs impliqués, les sociétés savantes et les fédérations professionnelles. De plus, cette Commission se base également sur l'avis du CSST rendu en avril 2018. Deux jours de débats ont eu lieu les 3 et 4 juillet 2018.

Au terme de ces débats, bien que le CSST ait défini un rapport bénéfice/risque négatif, la commission mixte se prononce, elle, en faveur d'une utilisation du baclofène dans le traitement des patients alcoolo-dépendants, permettant une réponse à la forte demande des patients (81). Cependant la commission n'est pas favorable aux conditions proposées dans le dossier de l'AMM soumis, notamment concernant l'indication, la posologie et les conditions de délivrance. En effet, le dossier scientifique soumis est jugé peu solide. Elle propose les conditions d'utilisation suivantes :

- « Dans l'indication des troubles de l'usage de l'alcool après échec des thérapeutiques disponibles avec l'objectif d'une réduction de la consommation d'alcool jusqu'à un niveau de consommation à faible risque (inférieur ou égal à 40 g/j pour les hommes et inférieur ou égal à 20 g/j pour les femmes) ;
- Une prescription par tout médecin jusqu'à la posologie de 80 mg/jour. Au-delà de cette posologie, le prescripteur doit systématiquement proposer au patient une évaluation et une prise en charge pluridisciplinaire spécialisée en addictologie, compte-tenu notamment d'une augmentation de la fréquence des effets indésirables graves avec l'augmentation des doses ;
- La prescription de baclofène doit être associée à une prise en charge psychothérapeutique et/ou psychocorporelle et/ou sociale, systématique ;
- En cas de troubles psychiatriques associés, quelle que soit la posologie, il est nécessaire d'orienter le patient pour un avis ou suivi vers un médecin psychiatre ;
- La pertinence de la posologie doit être réévaluée régulièrement ;
- La prescription de baclofène doit être accompagnée d'un livret de suivi et de promotion du bon usage du baclofène. »

### III. Octroi de l'AMM pour BACLOCUR®

L'avis consultatif de la commission temporaire *ad hoc*, de même que celui du CSST, sont utilisés par l'ANSM pour son expertise interne de la décision d'octroi ou de refus de la demande d'AMM déposée par le laboratoire Ethypharm.

Au regard du problème de santé publique que représente l'addiction à l'alcool et des données disponibles, le directeur général de l'ANSM a décidé d'octroyer, en date du 22 octobre 2018, une AMM au laboratoire Ethypharm pour ses spécialités à base de baclofène : BACLOCUR® (82). Cette décision a été rendue publique par publication sur le site internet de l'ANSM le 21 mars 2019 (83).

Quatre AMM ont été ainsi octroyées, pour quatre dosages différents de baclofène (84) :

- BACLOCUR® 10 mg, comprimé pelliculé sécable ;
- BACLOCUR® 20 mg, comprimé pelliculé sécable ;
- BACLOCUR® 30 mg, comprimé pelliculé sécable ;
- BACLOCUR® 40 mg, comprimé pelliculé sécable.

Ces spécialités sont indiquées 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) », en complément d'un suivi psychosocial.

De même que pour la RTU, la prescription peut être faite par tout médecin.

La posologie doit être augmentée progressivement afin d'atteindre une posologie optimale adaptée au patient et une posologie maximale de 80 mg par jour ne doit pas être dépassée. La durée maximale de traitement ne devrait pas excéder 12 mois. Les précautions d'emploi du BACLOCUR® rappellent celles de la RTU. Par exemple, l'arrêt brutal du traitement peut engendrer des symptômes de sevrage : il est donc recommandé de diminuer progressivement la posologie. Les patients ayant des troubles psychiatriques, en particulier idées/comportements suicidaires, épisodes dépressifs, ainsi que ceux ayant des troubles respiratoires doivent prendre le traitement avec précautions. Du fait d'un risque d'exposition pour le fœtus, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace durant le traitement. Enfin, une attention particulière doit être portée aux patients épileptiques ou aux patients ayant des antécédents de crises convulsives prenant ce traitement.

Les spécialités BACLOCUR® figurent sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée. L'inscription d'une spécialité sur cette liste signifie que ces spécialités sont surveillées plus étroitement que les autres dès leur mise sur le marché, mais ne signifie pas qu'ils sont dangereux ou présentent un risque particulier de sécurité (85). En effet, en inscrivant un médicament sur cette liste, les autorités de santé souhaitent disposer de données complémentaires. Ce statut, d'une durée de 5 ans, s'applique systématiquement dès l'octroi de l'AMM ou à tout moment de son cycle de vie :

- Pour toute nouvelle substance active autorisée depuis le 01 janvier 2011 ;
- Pour tout médicament biologique dont l'expérience d'utilisation depuis la commercialisation est limitée ;
- Pour tout médicament ayant reçu une autorisation conditionnelle ou une autorisation sous conditions exceptionnelles ;

- Pour tout médicament pour lequel il a été demandé au titulaire de mener des études complémentaires afin de collecter des données d'utilisation prolongée.

Ce statut est reconnaissable par la présence du triangle noir inversé sur les RCP et notices des médicaments (« black symbol »), assorti de la phrase « Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée ».

Les spécialités BACLOCUR® seront ainsi inscrites sur cette liste des médicaments sous surveillance renforcée dès leurs commercialisations. L'ANSM pourra ainsi réviser et/ou modifier les conditions d'octroi de ces AMM dans cette indication, comme par exemple la posologie maximale autorisée.

#### **IV. Les suites de l'octroi de l'AMM**

Afin de prévenir une rupture de continuité de traitement, la RTU est prolongée jusqu'à la commercialisation effective des spécialités BACLOCUR®. En effet, une première décision en date du 13 mars 2018 du directeur général de l'ANSM a porté sur le renouvellement de la RTU jusqu'au 17 mars 2019, puis une seconde en date du 15 mars 2019 la renouvelant jusqu'au 16 septembre 2019. L'ANSM, n'ayant à disposition aucune information relative à une date de commercialisation des spécialités BACLOCUR®, s'est ensuite rapprochée des laboratoires Novartis et Zentiva en leur adressant un courrier les informant de l'intention de renouveler une troisième fois la RTU, pour une durée maximale de 12 mois. Cette décision, datée du 16 septembre 2019, porte ainsi le renouvellement jusqu'au 17 septembre 2020.

Afin d'obtenir le remboursement des spécialités BACLOCUR® pour les indications dont elles ont l'AMM et seulement s'il le souhaite (39), le laboratoire Ethypharm peut constituer un dossier qu'il doit soumettre auprès de la HAS qui rend un avis fondé sur des critères cliniques. La Commission de la Transparence (CT) de la HAS évalue le Service Médical Rendu (SMR) quantifiant l'intérêt clinique pour la prise en charge par la solidarité nationale. Cet avis sur le SMR permet ensuite à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (Uncam) de fixer le taux de remboursement :

- SMR important : prise en charge par l'assurance maladie à 65 % ;
- SMR modéré : prise en charge par l'assurance maladie à 30 % ;
- SMR faible : prise en charge par l'assurance maladie à 15 % ;
- SMR insuffisant : pas de prise en charge par l'assurance maladie.

La CT de la HAS évalue également l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) jugeant du progrès apporté par le traitement par rapport aux autres disponibles. Cet avis est transmis au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et sert dans les négociations avec le laboratoire pour la fixation du prix du médicament. Ces négociations font également intervenir d'autres éléments tels que l'effectif de la population cible, les prévisions de vente, le prix des autres thérapeutiques disponibles, les coûts de recherche et développement .... Les décisions quant au taux de remboursement et du prix sont publiées au Journal Officiel de la République Française. C'est à partir de cette publication que la spécialité pharmaceutique peut être prise en charge en officine ou à l'hôpital.

A la date du 09 Décembre 2019, les spécialités BACLOCUR® ont été évaluées par la CT de la HAS le 06 novembre 2019, mais l'avis en résultant, adopté le 20 novembre 2019, n'a pas été rendu public. Le laboratoire Ethypharm n'a pas non plus déclaré de date de commercialisation de ces spécialités.

## Conclusion

---

Le baclofène est une molécule bien connue et qui a montré son efficacité depuis de nombreuses années dans l'indication de la spasticité. Il est ensuite devenu très célèbre pour une toute autre thérapeutique : la dépendance alcoolique avec une utilisation de hautes doses de la molécule. La forte médiatisation de cet usage a influencé les patients et les médecins à recourir à cette spécialité pharmaceutique dans cette indication, alors que l'offre thérapeutique à ce moment restait modeste. Il a alors été observé une forte augmentation de l'utilisation des spécialités à base de baclofène en dehors du cadre autorisé de l'AMM, ne permettant pas une prise en charge sécurisée pour ces patients.

Face à ce constat, l'ANSM met en place un suivi national de pharmacovigilance afin de contrôler la survenue d'effets indésirables pour une telle utilisation. De plus, à la suite de nombreuses réunions, l'ANSM a mis en place en 2014 une RTU du baclofène pour des conditions ayant un rapport bénéfice/risque présumé mais non prouvé. Un cadre et un cahier des charges de suivi des patients sont bien définis permettant une utilisation de la molécule à de hautes doses la plus sécurisée possible. Les premiers résultats de cette RTU démontrent en revanche un recueillement des données de pharmacovigilance non optimal malgré son importance nécessaire pour le contrôle de la sécurité d' utilisation.

Après 3 ans de RTU, l'ANSM, grâce à des commissions spécialisées, décide de renouveler la RTU. Des analyses des prescriptions et des effets indésirables pour une utilisation de fortes doses de baclofène entraînent une modification du protocole de la RTU, entraînant une diminution de la posologie maximale passant de 300 mg par jour à 80 mg. Cette modification est aujourd'hui encore largement contestée par certains médecins prescripteurs qui jugent que cette posologie ne permet pas d'atteindre l'efficacité attendue.

La RTU restant un dispositif exceptionnel, le laboratoire Ethypharm dépose auprès de l'ANSM une demande d'AMM en procédure nationale. Il met à l'appui de cette demande deux essais cliniques, l'étude ALPADIR et l'étude BACLOVILLE, qui démontrent l'efficacité du baclofène pour des doses plus élevées que celles autorisées dans l'indication spasticité. Cette demande reçoit un avis favorable de l'ANSM, et en octobre 2018, l'AMM est octroyée. Les spécialités BACLOCUR n'étant à ce jour pas commercialisées, l'ANSM a convenu la prolongation de la RTU jusqu'en 2020. Le baclofène restera encore une molécule faisant l'objet d'un suivi particulier : après sa commercialisation, en plus du système de pharmacovigilance appliqué à tous les produits de santé, les spécialités BACLOCUR®, du fait de leur inscription sur la liste

des médicaments sous surveillance renforcée, seront étudiées encore plus étroitement. De plus, malgré l'octroi d'une AMM pour l'utilisation dans les troubles de l'alcool-dépendance et du fait de la posologie maximale contestée, il reste possible que des utilisations hors-AMM continuent.

## Bibliographie

---

1. Vital Durand D, Le Jeune C. Dorosz Guide pratique des médicaments. 33ème édition. Maloine; 2014.
2. GARNIER R, SAVIUC P. Cas d'exposition au baclofène : données des centres antipoison et de toxicovigilance, 2003-2007. Comité de Coordination de Toxicovigilance; 2009.
3. Pharmacopée Européenne 9.0. Monographie Baclofène [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <http://online6.edqm.eu/ep906/>
4. Villier C, Schir E, Mallaret M. Effets indésirables du baclofène dans le traitement des addictions - Suivi national de Pharmacovigilance : année 2011. 2012.
5. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - LIORESAL 10 mg, comprimé sécable [Internet]. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=60304050>
6. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable [Internet]. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=64073783>
7. CRAT. Baclofène - Grossesse et allaitement [Internet]. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. 2019 [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=954](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=954)
8. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence - LIORESAL 10 mg, comprimé sécable [Internet]. 2016. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14477\\_LIORESAL\\_PIS\\_RI\\_Avis1\\_CT14477.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14477_LIORESAL_PIS_RI_Avis1_CT14477.pdf)
9. Assurance Maladie. BdM\_IT LIORESAL 10 MG (BACLOFENE) [Internet]. Base des Médicaments et Informations Tarifaires. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm\\_it/fiche/index\\_fic\\_medisoc.php?p\\_code\\_cip=3400931716181&p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/fiche/index_fic_medisoc.php?p_code_cip=3400931716181&p_site=AMELI)
10. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Alcool & Santé - Lutter contre un fardeau à multiples visages [Internet]. INSERM - La science pour la santé. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alcool-sante>
11. Cour des Comptes. Les politiques de lutte contre les consommations nocives d'alcool [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/20160613-rapport-politique-lutte-consommations-nocives-alcool.pdf>
12. Richard J-B, Andler R, Cogordan C, Spilka S, Nguyen-Thanh V. LA CONSOMMATION D'ALCOOL CHEZ LES ADULTES EN FRANCE EN 2017. Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. 24 sept 2018; Disponible sur: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/5-6/pdf/2019\\_5-6\\_1.pdf](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/5-6/pdf/2019_5-6_1.pdf)
13. Santé publique France. L'ALCOOL EN FRANCE, ÉTAT DES LIEUX [Internet]. alcool-info-service.fr. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.alcool-info-service.fr>



service.fr/alcool/consommation-alcool-france/culture-alcool-consommation-vin#.Xekc9uhKg2x

14. Organisation Mondiale de la Santé. Syndrome de dépendance [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: [https://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/definition1/fr/](https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/)
15. Société Française d'Alcoologie – SFA. Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement - Recommandation de bonne pratique. Alcoologie et Addictologie. déc 2014;(37):5-84.
16. AMELI. L'alcool : définition et repères de consommation [Internet]. ameli.fr pour les assurés. 2019 [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/paris/assure/sante/themes/alcool-sante/definition-reperes-consommation>
17. Paille F. Chapitre 9 - Alcool: Épidémiologie, étiologie, clinique. Addictologie. 2017;101-34.
18. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Alcool : effets sur la santé [Internet]. 2001 [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/168/expcol\\_2001\\_alcool.pdf?sequence=1](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/168/expcol_2001_alcool.pdf?sequence=1)
19. VIDAL. Alcool : sevrage - Prise en charge [Internet]. 2019 [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/1502/alcool\\_sevrage/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/1502/alcool_sevrage/prise_en_charge/)
20. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - ESPERAL 500 mg, comprimé [Internet]. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=61500746>
21. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - AOTAL 333 mg, comprimé enrobé gastro-résistant [Internet]. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=63759295>
22. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - REVIA 50 mg, comprimé pelliculé sécable [Internet]. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=64701035>
23. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - SELINCRO 18 mg, comprimé pelliculé [Internet]. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=63957761>
24. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence - ESPERAL 500 mg, comprimé [Internet]. 2018. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15173\\_ESPERAL\\_REEVAL\\_RI\\_Avis2\\_CT15173.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15173_ESPERAL_REEVAL_RI_Avis2_CT15173.pdf)
25. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence - AOTAL 333 mg, comprimé enrobé gastro-résistant [Internet]. 2018. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15430\\_AOTAL\\_PIC\\_REEVAL\\_RI\\_Avis2\\_CT16128.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15430_AOTAL_PIC_REEVAL_RI_Avis2_CT16128.pdf)
26. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence - REVIA 50 mg, comprimé pelliculé sécable [Internet]. 2018. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16140\\_REVIA\\_REEVAL\\_Avis2\\_CT16140.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16140_REVIA_REEVAL_Avis2_CT16140.pdf)

27. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence - SELINCRO 18 mg, comprimé pelliculé [Internet]. 2018. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17101\\_SELINCRO\\_QD\\_AVIS1\\_CT17101.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17101_SELINCRO_QD_AVIS1_CT17101.pdf)
28. Journiac K, Pascuttini F, Touzeau D. La saga du baclofène et le changement de paradigme de la prise en charge de l'addiction à l'alcool. La Presse Médicale. déc 2016;1117-23.
29. de Beaurepaire R. Traitement de l'alcoolisme par le baclofène. PSN -SPRINGER-. 2011;1-6.
30. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Point d'information - Mise en garde sur l'utilisation hors AMM du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance. 2011.
31. ANSM. Signalement par les entreprises d'une prescription ou utilisation non conforme de médicament - Guide à l'attention des entreprises qui exploitent des spécialités pharmaceutiques [Internet]. 2017. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/d36d6dd7055c0ac1281bd1f75a62184c.pdf](https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/d36d6dd7055c0ac1281bd1f75a62184c.pdf)
32. ANSM. Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) - Principes et éléments d'information sur les modalités d'élaboration et de mise en oeuvre par l'ANSM [Internet]. 2012. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/content/download/43742/568316/version/1/file/RTU\\_Modalites-Elaboration\\_Septembre2012.pdf](https://www.anism.sante.fr/content/download/43742/568316/version/1/file/RTU_Modalites-Elaboration_Septembre2012.pdf)
33. ANSM. Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)
34. ANSM. Avis aux demandeurs d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) [Internet]. 2014. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/content/download/66933/855799/version/2/file/ATU\\_AVIS\\_DE MANDEURS\\_v01\\_18082014final.pdf](https://www.anism.sante.fr/content/download/66933/855799/version/2/file/ATU_AVIS_DE MANDEURS_v01_18082014final.pdf)
35. ANSM. Règlement intérieur de la commission de la d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [Internet]. 2018. Disponible sur: [https://anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/58d3963643de5aa1d7d98366f296c43e.pdf](https://anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/58d3963643de5aa1d7d98366f296c43e.pdf)
36. Commission Nationale de L'informatique et des Libertés (CNIL). Autorisation unique AU-041 [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/declaration/au-041-autorisations-temporaires-dutilisation-atu-et-recommandations-temporaires>
37. Ordre National des Médecins. Code de Déontologie Médicale. 2017.
38. HAS. Comprendre l'évaluation des médicaments [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_412115/fr/comprendre-l-evaluation-des-medicaments](https://www.has-sante.fr/jcms/c_412115/fr/comprendre-l-evaluation-des-medicaments)
39. HAS. Le parcours du médicament en France. Haute Autorité de Santé;

40. ANSES. Le dispositif national de Toxicovigilance [Internet]. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. [cité 11 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/le-dispositif-national-de-toxicovigilance>
41. COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE. Impact sur le nombre de cas d'exposition notifiés aux CAPTV et leur gravité de l'éventuelle utilisation hors AMM de spécialités à base de baclofène [Internet]. 2012. Disponible sur: [http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport\\_CCTV\\_GT\\_Medicament\\_Baclofene\\_Juin\\_2012.pdf](http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_GT_Medicament_Baclofene_Juin_2012.pdf)
42. ANSM. Point d'information - Utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. 2012. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-du-baclofene-dans-le-traitement-de-l-alcoolod-dependance-Point-d-information-actualisation-juin-2012>
43. ANSM. Comité Technique de Pharmacovigilance [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. [cité 11 déc 2018]. Disponible sur: Comité Technique de Pharmacovigilance
44. ANSM. Centres régionaux de pharmacovigilance [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. [cité 11 déc 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/%28offset%29/4>
45. CRPV Grenoble. Effets indésirables du baclofène dans le traitement des addictions - Suivi national de Pharmacovigilance : année 2013. 2013.
46. ANSM. Compte-rendu de la réunion du 4 juillet 2013 [Internet]. Commission évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé; 2013. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/693a562657d53e271bf6836f9ce03f57.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/693a562657d53e271bf6836f9ce03f57.pdf)
47. ANSM. Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) du baclofène dans l'alcoolodépendance - Protocole de suivi des patients - Version 1. 2014.
48. Novartis Pharma S.A.S., Laboratoire Sanofi Aventis France, ANSM. Convention prévoyant les modalités de suivi des patients et de recueil des informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation des spécialités LIORESAL 10 mg, comprimé sécable et/ou BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé dans le cadre de la recommandation temporaire d'utilisation. 2014.
49. VIDAL. Pharmacovigilance : règles applicables [Internet]. 2019 [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id10431.htm#medicaments>
50. Commission Nationale de L'informatique et des Libertés (CNIL). Délibération n° 2014-078 du 13 mars 2014 autorisant le laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE à mettre en œuvre un traitement automatisé de données à caractère personnel ayant pour finalité le suivi des patients traités avec un médicament sous recommandation temporaire d'utilisation (RTU) [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCnil.do?oldAction=rechExpCnil&id=CNILTEXT000028781610&fastReqId=664394300&fastPos=1>
51. Haute Autorité de Santé. DECISION n°2014.0075/DC du 2 avril 2014 et n°2017.0048/DC/SEM du 26 avril 2017 du collège de la Haute Autorité de santé adoptant

- la 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 [Internet]. 02/042014. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-05/c\\_2014\\_0075\\_baclofene.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-05/c_2014_0075_baclofene.pdf)
52. ANSM. Point d'information - RTU baclofène : Premières données collectées et rappels sur les modalités de prescription [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. 2015. Disponible sur: <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>
  53. ANSM. Point d'information - La RTU du baclofène dans l'alcoolodépendance renouvelée pour une durée de 1 an [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. 2017. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-RTU-du-baclofene-dans-l-alcoolod-dependance-renouvelee-pour-une-duree-de-1-an-Point-d-information>
  54. de Beaurepaire R, Jaury P. LA RTU EST-ELLE EN TRAIN D'ASSASSINER LE BACLOFÈNE ? [Internet]. Association Baclofene. 2015. Disponible sur: [http://baclofene.fr/pdf/RTU%20Baclo%20Flyer%2060\\_vf.pdf](http://baclofene.fr/pdf/RTU%20Baclo%20Flyer%2060_vf.pdf)
  55. ANSM. Décision DG n°2015-304 du 07 octobre 2015 portant création d'un Comité scientifique spécialisé temporaire « RTU Baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool » à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2015.
  56. ANSM. Comités scientifiques spécialisés temporaires [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Comites-scientifiques-specialises-temporaires/Comites-scientifiques-temporaires/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Comites-scientifiques-specialises-temporaires/Comites-scientifiques-temporaires/(offset)/0)
  57. ANSM. Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) du baclofène dans l'alcoolodépendance - Protocole de suivi des patients - Version 2. 2017.
  58. Haute Autorité de Santé. Décision n° 2017.0048/DC/SEM du 26 avril 2017 du collège de la Haute Autorité de santé adoptant la recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire de LIORESAL et de BACLOFENE ZENTIVA (Baclofène) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation. 2017.
  59. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, Institut national de la santé et de la recherche médicale, 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 [Internet]. 2017. Disponible sur: [http://www.ansm.sante.fr/content/download/107217/1358797/version/1/file/Rapport\\_Baclofene\\_VF\\_20170628.pdf](http://www.ansm.sante.fr/content/download/107217/1358797/version/1/file/Rapport_Baclofene_VF_20170628.pdf)
  60. ANSM, Ordre National des Pharmaciens, Ordre National des Médecins, LEEM, Gemme, AFIPA. Messages importants de sécurité sanitaire adressés aux professionnels de santé sur les médicaments : Mise en place d'un nouveau logo pour simplifier leur identification [Internet]. 2013. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/content/download/48659/625694/version/1/file/cp-130521-modalites\\_nouveau-logo.pdf](https://ansm.sante.fr/content/download/48659/625694/version/1/file/cp-130521-modalites_nouveau-logo.pdf)

61. Fédération addiction - Pôle Médecine Générale. Restriction par l'ANSM de la prescription du baclofène dans les troubles d'usage de l'alcool : préservons la qualité de la prise en charge des patients. 2017.
62. Benyamina A, Cottencin O, Dematteis M, Gorwood P, Granger B, Jaury P, et al. Pour une prescription raisonnée et encadrée du baclofène dans l'alcoolodépendance [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.baclofene.org/pour-une-prescription-raisonnee-et-encadree-du-baclofene-dans-lalcoolo-dependance/>
63. France Inter. Alcoolisme : l'Agence du médicament interdit d'utiliser le Baclofène à très haute dose [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.franceinter.fr/societe/alcoolisme-l-agence-du-medicament-interdit-d-utiliser-le-baclofene-a-tres-haute-dose>
64. MAËS-MARTIN T. Pétition : Le baclofène sauve des vies, sauvons le baclofène [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.change.org/p/agn%C3%A8s-buzyn-le-baclof%C3%A8ne-sauve-des-vies-sauvons-le-baclof%C3%A8ne>
65. ANSM. RTU baclofène : précisions de l'ANSM concernant la réduction de la dose maximale quotidienne recommandée. 2017.
66. Vie Publique. Comment le Conseil d'État défend-il les droits des citoyens face à l'administration ? [Internet]. Vie Publique - Au coeur du débat publique. 2018. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/fiches/19578-conseil-detat-et-droits-des-citoyens-face-ladministration>
67. Conseil d'Etat. Quelles sont les différentes procédures d'urgence dont le juge administratif peut être saisi ? [Internet]. conseil-etat.fr. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.conseil-etat.fr/demarches-services/les-fiches-pratiques-de-la-justice-administrative/les-procedures-d-urgence>
68. Conseil d'Etat. Décision N°417636 - Conseil d'État, ordonnance du 28 février 2018, Mme B... [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.conseil-etat.fr/ressources/decisions-contentieuses/dernieres-decisions-importantes/conseil-d-etat-ordonnance-du-28-fevrier-2018-mme-b>
69. Conseil d'Etat. Décision N°417607 - Conseil d'État, 23 mai 2018, Mme C... [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.conseil-etat.fr/ressources/decisions-contentieuses/dernieres-decisions-importantes/conseil-d-etat-23-mai-2018-mme-c>
70. ANSM. L'AMM et le parcours du médicament [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0)
71. ANSM. Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain - Avis aux demandeurs [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Demande-initiale-d-AMM/%28offset%29/1>
72. ANSM. Les commissions consultatives [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. [cité 11 déc 2018]. Disponible sur: <http://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Commissions-consultatives/commissions-consultatives/>

73. LEEM. Comment se décide une autorisation de mise sur le marché (AMM) ? [Internet]. Les Entreprises du Médicament. 2017. Disponible sur: <https://www.leem.org/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>
74. ANSM. Point d'information - Instruction de la demande d'AMM du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. 2017. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Instruction-de-la-demande-d-AMM-du-baclofene-dans-le-traitement-de-l-alcool-dependance-Point-d-information>
75. Reynaud M, Aubin H-J, Trinquet F, Zakine B, Dano C, Dematteis M, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients - The ALPADIR Study. Oxford University Press. 2017;439-46.
76. Reynaud M. ALPADIR - Essai multicentrique en double aveugle versus placebo évaluant l'efficacité de baclofène à hautes doses chez des patients ayant une dépendance à l'alcool [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.sfalcoologie.asso.fr/download/JSFA2017-Reynaud.pdf>
77. Jaury P, Sidorkiewicz S, Le Gall J-R. Le baclofène est-il efficace dans le traitement de l'alcoolisme ? L'étude Bacloville. Bull Acad Natle Méd. 10 oct 2017;1349-59.
78. ANSM. Décision DG n°2017-341 du 28 novembre 2017 portant création d'un Comité scientifique spécialisé temporaire « Evaluation du rapport bénéfice/risque du BACLOFENE dans le traitement de patients alcool-dépendants » à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2017.
79. Ducimetière P, Cornu C, Guinhouya B, Laslop A, Mantua V. Rapport du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire "Évaluation du rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de patients alcool-dépendants" [Internet]. ANSM; 2018. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/content/download/145953/1926167/version/1/file/CSST\\_rapport\\_Baclofene\\_evaluation\\_benefice\\_risque\\_juin2018.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/145953/1926167/version/1/file/CSST_rapport_Baclofene_evaluation_benefice_risque_juin2018.pdf)
80. ANSM. Baclofène dans l'alcool-dépendance : création d'une commission consultative mixte [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. 2018. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Baclofene-dans-l-alcool-dependance-creation-d-une-commission-consultative-mixte-Point-d-Information>
81. Commission mixte ad hoc - Evaluation de l'utilisation du baclofène dans le traitement de patients alcoolodépendants. Compte rendu de la séance du 3 juillet 2018. 2018.
82. ANSM. Autorisations de mise sur le marché - Décisions accordées en Octobre 2018 [Internet]. 2019. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/content/download/158353/2076283/version/1/file/jo\\_AMM\\_10okDG.pdf](https://www.anism.sante.fr/content/download/158353/2076283/version/1/file/jo_AMM_10okDG.pdf)
83. ANSM. L'ANSM octroie une autorisation de mise sur le marché pour une utilisation du baclofène dans l'alcool-dépendance [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. 2018. Disponible sur: <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-alcool-dependance-Communiqué>

84. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - BACLOCUR, comprimé pelliculé sécable [Internet]. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>
85. ANSM. Médicaments sous surveillance renforcée [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. [cité 11 déc 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/(offset)/0)

## ANNEXE 1 : Modèle de protocole de suivi des patients

10

## ANNEXE 3

## Modèle de protocole de suivi des patients

## Introduction

## Contexte et objectifs du protocole

## Méthode

- ◆ Exemple : *Suivi prospectif de cohorte nationale*

## Modalité d'administration du médicament

- ◆ Posologie

## Critères d'évaluation

- ◆ Au moins un critère d'évaluation pertinent, défini a priori, permettant d'évaluer le bénéfice thérapeutique
- ◆ Recueil des effets indésirables

## Déroulement du suivi

- ◆ Suivi des patients,
- ◆ Chronologie et contenu des visites

## Modalités de recueil des données

- ◆ Organisation pratique du recueil des données (exemple : fiches papier ou recueil informatique)

## Rapport de synthèse

- ◆ Analyse statistique
- ◆ Périodicité
- ◆ Fichiers informatiques des données recueillies

## Rôle des intervenants

- ◆ Identification des coordonnateurs du suivi, le cas échéant
- ◆ Obligations des prescripteurs

## Suivi des Références bibliographiques



## ANNEXE 2 : Article L162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale



### Chemin :

#### Code de la sécurité sociale

- ▶ Partie législative
  - ▶ Livre 1 : Généralités - Dispositions communes à tout ou partie des régimes de base
    - ▶ Titre 6 : Dispositions relatives aux prestations et aux soins - Contrôle médical - Tutelle aux prestations sociales
      - ▶ Chapitre 2 : Dispositions générales relatives aux soins et à la prévention
        - ▶ Section 4 : Pharmaciens, entreprises pharmaceutiques

### Article L162-17-2-1

- ▶ Modifié par LOI n°2018-1203 du 22 décembre 2018 - art. 65 (V)

Toute spécialité pharmaceutique faisant l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation prévue au I de l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique, tout produit ou toute prestation prescrit en dehors du périmètre de biens et de services remboursables lorsqu'il n'existe pas d'alternative appropriée peut faire l'objet, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, d'une prise en charge ou d'un remboursement. La spécialité, le produit ou la prestation doit figurer dans un avis ou une recommandation relatifs à une catégorie de malades formulés par la Haute Autorité de santé, après consultation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique, à l'exception des spécialités pharmaceutiques faisant déjà l'objet, dans l'indication thérapeutique concernée, d'une recommandation temporaire d'utilisation prévue à l'article L. 5121-12-1 du même code. La prise en charge ou le remboursement sont décidés par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. En accord, le cas échéant, avec la recommandation temporaire d'utilisation mentionnée ci-dessus et le protocole de suivi mentionné au même article L. 5121-12-1, l'arrêté peut fixer des conditions de prise en charge et comporter l'obligation pour le laboratoire ou le fabricant de déposer, notamment, pour l'indication considérée, une demande d'autorisation de mise sur le marché ou une demande d'inscription du produit ou de la prestation sur les listes mentionnées aux articles L. 162-17 ou L. 165-1 du présent code ou à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique. Il peut également comporter l'obligation pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients. Cet arrêté peut également fixer les conditions de prise en charge d'une catégorie de spécialités pharmaceutiques, produits ou prestations présentant des caractéristiques analogues.

Les spécialités, produits ou prestations faisant l'objet de l'arrêté ne peuvent être pris en charge que si leur utilisation est indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation. Ils doivent, le cas échéant, être inscrits explicitement dans le protocole de soins mentionné à l'article L. 324-1 du présent code. L'arrêté précise le délai au terme duquel le médecin-conseil et le médecin traitant évaluent conjointement l'opportunité médicale du maintien de la prescription de la spécialité, du produit ou de la prestation.

Lorsque la spécialité pharmaceutique, le produit ou la prestation bénéficie d'au moins une indication remboursable, le Comité économique des produits de santé fixe, en vue de sa prise en charge ou de son remboursement, un nouveau tarif ou un nouveau prix par convention avec l'entreprise ou, à défaut, par décision, selon les règles et critères d'appréciation applicables à l'indication ou aux indications déjà prises en charge. Lorsque la spécialité a fait l'objet d'une préparation, d'une division ou d'un changement de conditionnement ou d'un changement de présentation en vue de sa délivrance au détail, ce nouveau tarif ou ce nouveau prix tient également compte, au moins pour partie, du coût lié à cette opération et de la posologie indiquée dans la recommandation temporaire d'utilisation.

Lorsque la spécialité pharmaceutique, le produit ou la prestation n'est inscrit sur aucune des listes mentionnées aux articles L. 162-17, L. 162-22-7 ou L. 165-1 du présent code ou à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique, il est pris en charge ou remboursé dans la limite d'une base forfaitaire annuelle par patient fixée par décision des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Dans ce cas, ces mêmes ministres peuvent également fixer un prix de vente aux patients ou aux établissements dans les conditions prévues aux I et II de l'article L. 162-16-4 du présent code.

Si l'arrêté de prise en charge comporte une obligation pour le laboratoire ou le fabricant édictée en application du premier alinéa du présent article et que, passé un délai de vingt-quatre mois après la publication de l'arrêté, cette obligation n'a pas été respectée, le comité économique des produits de santé peut fixer, après que l'entreprise a été mise en mesure de présenter ses observations, une pénalité annuelle à la charge du laboratoire ou du fabricant. Le montant de la pénalité ne peut être supérieur à 10 % du chiffre d'affaires réalisé en France par l'entreprise au titre du dernier exercice clos pour le produit considéré ; elle est reconductible, le cas échéant, chaque année.

La pénalité est recouvrée par les organismes mentionnés à l'article L. 213-1 désignés par le directeur de l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale, son produit est affecté selon les modalités prévues à l'article L. 162-37. Les articles L. 137-3 et L. 137-4 sont applicables au recouvrement de la pénalité. Le recours présenté contre la décision prononçant cette pénalité est un recours de pleine juridiction.

Les modalités d'application du présent article, notamment la procédure de prise en charge dérogatoire prévue au premier alinéa ainsi que les règles, les délais de procédure et les modes de calcul de la pénalité financière mentionnée aux deux alinéas précédents sont déterminés par décret en Conseil d'Etat.

## ANNEXE 3 : Note d'information patient

A remettre au patient avant toute prescription en

### UTILISATION HORS AMM DANS LE CADRE D'UNE RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

#### LIORESAL 10 mg, comprimé sécable et BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé

Votre médecin vous a proposé un traitement par baclofène dans le cadre d'une RTU.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- des informations générales sur la RTU,
- des informations sur le médicament, les risques encourus, les contraintes et les bénéfices attendus,
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

#### 1) Informations générales sur la Recommandation Temporaire d'Utilisation du baclofène

Le baclofène 10 mg, comprimé est disponible pour le traitement de la dépendance à l'alcool dans le cadre d'une RTU et plus précisément pour aider au maintien de l'abstinence après sevrage ou pour réduire la consommation d'alcool. Une RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique non couvert et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

Ce dispositif permet donc la prescription de ce médicament dans les deux situations suivantes, non autorisées par l'AMM :

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

Lors de la première visite, votre médecin vérifiera que vous êtes bien éligible pour recevoir le médicament dans le cadre de cette RTU et vous expliquera les modalités de prise du baclofène 10 mg, comprimé dans votre cas ainsi que ses effets indésirables potentiels.

Le traitement sera alors prescrit pour une période maximum de un (1) mois. Une attestation de traitement dans le cadre de cette RTU vous sera alors remise par votre médecin avec votre ordonnance.

Une consultation classique ou téléphonique sera effectuée tous les 15 jours pendant la phase de progression posologique afin d'adapter la posologie en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Vous devrez suivre les indications de votre médecin.

Vous devrez ensuite vous rendre chez votre médecin pour des visites de suivi chaque mois. Votre médecin pourra éventuellement être amené à interrompre ce traitement à tout moment, pour des raisons d'inefficacité ou d'intolérance.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités dans le cadre de la RTU se fait en conformité avec un protocole de suivi élaboré par l'Agence Nationale de la Sécurité du

Médicament et des Produits de santé (ANSM). Les données d'efficacité et de sécurité concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et transmises à l'ANSM périodiquement. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

### Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi, l'efficacité et les conditions réelles d'utilisation du baclofène lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux laboratoires concernés (Novartis et Sanofi) et feront l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout document vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et la première lettre de votre prénom ainsi que votre date de naissance. Les informations seront analysées et les résultats seront régulièrement transmis à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation du baclofène.

En application de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui. Vous pouvez également vous opposer à la collecte et au traitement de vos données ; dans ce cas, la prescription hors AMM est faite sous la responsabilité de votre médecin et non dans le cadre de cette RTU.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par baclofène est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

### 2) Informations sur le baclofène

Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice destinée au patient. Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer ainsi que la présente note d'information à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

**Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à l'AMM, la sécurité et l'efficacité du baclofène 10 mg, comprimé dans ces indications relatives à l'alcool-dépendance sont seulement présumées à ce jour mais ne sont pas démontrées.**

L'objet de cette RTU est de vous permettre de bénéficier de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel des données personnelles, concernant votre santé et le traitement et ses effets sur vous seront collectés.

L'ensemble des données seront analysées. Ce suivi devrait donc aussi permettre de s'assurer que les bénéfices de ce traitement dans ces indications restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus.

La durée totale de cette RTU est de 3 ans.

Dans le cadre de cette RTU, ce médicament ne doit pas être pris en cas de :

- prise concomitante d'un ou plusieurs médicaments d'aide au maintien de l'abstinence ou à la réduction de la consommation d'alcool (en cas de prise antérieure, ces médicaments doivent être arrêtés depuis au moins 15 jours) ;
- co-morbidité psychiatrique (psychose, notamment schizophrénie, psychose maniaco-dépressive et dépression d'intensité sévère) ; les symptômes dépressifs et les symptômes anxieux jugés d'intensité modérée ne constituent pas un critère de non-prescription mais nécessitent une consultation psychiatrique avant et pendant le traitement ;
- maladie du rein, du cœur ou du poumon sévère ;
- épilepsie ou antécédents de crises d'épilepsie ;
- maladie de Parkinson ;
- maladie du foie sévère ;

- porphyrie ;
- intolérance au baclofène ou à un de ses excipients ou une allergie au blé ;
- addiction à d'autres substances addictives que le tabac et l'alcool ;
- femmes enceintes ;
- situation sociale rendant le suivi aléatoire.

En début de traitement, vous ne devez pas conduire (notamment voiture, deux roues) ou utiliser des machines.

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent avoir une contraception efficace.

En raison du risque d'endormissement, de baisse de la tension et des vertiges qui peuvent survenir lors d'un traitement par baclofène, le risque de chute est réel. Avertissez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments susceptibles de majorer ces effets.

La dose maximale autorisée dans le cadre de l'AMM est de 80 mg/jour et, à l'hôpital, jusqu'à 120 mg par jour. Dans le cadre de la RTU, la dose pourra progressivement être augmentée et dépasser cette dose autorisée. Un deuxième avis médical par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'alcoolodépendance est nécessaire à partir d'une dose de 120 mg par jour. Et pour une dose supérieure ou égale à 180 mg par jour (ou supérieure à 120 mg par jour chez le sujet âgé de plus de 65 ans), un avis collégial au sein d'un CSAPA (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie sera demandé.

La posologie ne devra jamais excéder 300 mg par jour.

En plus des effets indésirables du baclofène décrits dans la notice patient, les effets indésirables plus particulièrement rapportés avec le baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool sont, notamment :

- des troubles neurologiques et psychiatriques (endormissement, fourmillement, bourdonnement d'oreille, trouble dépressif sévère, comportement suicidaire ou tentative de suicide, confusion, vertiges, étourdissements, troubles de l'équilibre, sautes d'humeur avec surexcitation, trouble du sommeil, convulsions, symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement) ;
- fracture, chute, accident de la voie publique
- des troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit, constipation, bouche sèche),
- des troubles cutanés (rougeurs, urticaire, sueurs),
- des troubles musculaires (faiblesse musculaire, douleurs musculaires, crampe, contracture),
- troubles rénaux et urinaires (difficultés à uriner, envie fréquente d'uriner, difficultés à se retenir d'uriner),
- des troubles du cœur et des vaisseaux (diminution de la pression artérielle, ralentissement du rythme cardiaque),
- des troubles du métabolisme (augmentation du taux de triglycérides dans le sang, modification du taux de sucre dans le sang, modification du poids),
- des troubles respiratoires (problèmes respiratoires pendant le sommeil (apnée du sommeil), troubles pulmonaires).

Toutefois l'ANSM a estimé au vu des données existantes que les bénéfices pouvaient être présumés supérieurs aux risques pour certains patients dépendants afin de les aider au maintien de l'abstinence après sevrage ou à réduire leur consommation d'alcool.

### 3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament au centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement à l'aide du formulaire de signalement-patients (cf Annexe V) disponible sur le site internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir d'avantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

## ANNEXE 4 : Fiche d'initiation de traitement dans le cadre de la RTU baclofène

## FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT

## OU FICHE D'ENTREE DANS LE SUIVI DANS LE CADRE DE LA RTU POUR LES PATIENTS DEJA SOUS TRAITEMENT

Médecin prescripteur :	Initiales patient :  _ _ _ _  -  _ _  (NOM - Prénom)
Adresse e-mail :	Date de naissance :  _ _   _ _   _ _ _ _  JJ MM AAAA
Numéro RPPS :	Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin
Date de contact :  _ _   _ _   _ _ _ _  JJ MM AAAA	N° de patient :  _ _ _ _ _ _ _ _  (Sera attribué automatiquement par le système lors de la déclaration par le médecin)

## PATIENT

 **Initiation de traitement : Objectif du patient :**

Affichage conditionnel si le patient est en initiation de traitement

- Patient ayant bénéficié d'un sevrage récent (moins d'un mois) et ayant pour objectif une abstinence totale
- Patient non sevré désirant une réduction de la consommation d'alcool

 **Patient déjà en cours de traitement par Baclofène :**

Affichage conditionnel si le patient est déjà en cours de traitement

Date de début du traitement |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_| (JJ/MM/AAAA)

Posologie actuelle\* : \_\_\_\_\_ mg / j le patient est-il en phase de :

- plateau  titration

\*Attention : en cas de posologie supérieure à 180 mg/j un avis collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie est recommandé.

**Le patient répond-il aux critères de la RTU (notamment le respect des critères de prescription et l'absence de contre-indications) ?**

- Oui  Non => Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité

**Le patient a-t-il été informé de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM ?**

- Oui  Non => Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité

**Le patient a-t-il reçu la note d'information et a-t-il été informé de l'interdiction de conduire ou d'utiliser des machines en début de traitement ?**

- Oui  Non => Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité

## HISTOIRE DE LA DEPENDANCE

**Patient ayant déjà fait des tentatives infructueuses de maintien de l'abstinence ou de diminution de la consommation d'alcool avec des autres traitements avant une AMM pour ces indications :**

- Oui  Non => Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité

**Dépendance :**

- **Consommation Déclarée d'Alcool journalière, « CDA » en grammes d'alcool<sup>(6)</sup>, au cours de la semaine précédant la visite :**

|\_|\_| gramme(s) d'alcool (moyenne journalière)

(6) Unité standard : un verre de vin / bière / apéritif / digestif =&gt; 10 grammes d'alcool pur, environ, voir tableau (lien)

- **Score de Craving : Comment votre patient évalue-t-il son envie de boire dans la semaine précédente ? (entourer un des nombres ci-dessous)**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Jamais								Tout le temps		

<b>Bilan biologique</b>
-------------------------

Disposez-vous de résultats biologiques ?     Oui     Non

Affichage conditionnel si le médecin dispose de résultats biologiques

↳ Si oui, merci de les reporter ci-dessous

Date du dernier bilan :     /  /  (JJ/MM/AAAA)

Résultats :	Unité SI	Autre Unité	Valeur
<b>ALAT :</b>	UI/L	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>ASAT :</b>	UI/L	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>YGT :</b>	UI/L	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Affichage conditionnel du tableau ci-dessous en cas de demande du médecin lors de la saisie de la CDA

Une unité standard correspond à environ 10 g d'alcool pur environ.

Le tableau ci-dessous présente le nombre d'unités standards consommées par type de contenant :

Boisson	Degré d'alcool	Format	Nombre d'unité(s) standard(s)
Bière	• Normal (~ 4.5 %)	• Demi (0,25 L)	• 1
		• Pinte (0.5 L)	• 2
	• Fort (~ 7 %)	• Demi (0,25 L)	• 1.5
		• Pinte (0.5 L)	• 3
Cidre	• ~ 6 %	• Pinte (0.5 L)	• 2.5
Vin	• 12.5 %	• ¼ de bouteille (18.57 cL)	• 2
		• Bouteille (0.75 L)	• 7.5
	• 14 %	• ¼ de bouteille (18.57 cL)	• 2
		• Bouteille (0.75 L)	• 8.5
Alcool fort (vodka, whisky, gin, etc...)	• 40 %	• Une mesure (3 cL)	• 1
	40 %	Bouteille (0.75 L)	24

## ANNEXE 5 : Fiche de suivi de traitement dans le cadre de la RTU baclofène

**FICHE DE SUIVI**  
**TOUS LES 15 JOURS EN PERIODE DE TITRATION OU MENSUEL**

Médecin prescripteur :	Initiales patient : <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> (NOM - Prénom)
Adresse e-mail :	Date de naissance : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> JJ MM AAAA
Numéro RPPS :	Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin
Date de contact : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> JJ MM AAAA	N° de patient : <input type="text"/> (automatique)

- > **Type de contact :**  Téléphonique  
 Consultation en cabinet

**INFORMATIONS SUR LE TRAITEMENT PAR BACLOFENE**

Affichage conditionnel : S'il s'agit de la première fiche pour un patient en instauration de traitement

Date d'instauration du traitement :     (JJ/MM/AAAA)

**Nom de marque du traitement reçu depuis le dernier contact**  
 Baclofène Zentiva®  Lioréal®

- > **Le patient est-il toujours sous traitement ?** Oui  Non

↳ **Si Oui : posologie actuelle :** \_\_\_\_\_ mg / j ; le patient est-il en phase de :  plateau  titration

⇒ En cas de posologie supérieure à 120 mg/j vous devez solliciter l'avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'alcool-dépendance (un psychiatre, un addictologue ou un médecin exerçant dans un CSAPA).

⇒ En cas de posologie supérieure à 180 mg/j vous devez avoir obtenu un avis favorable collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie.

Affichage conditionnel à la place des deux phrases au-dessus : S'il s'agit d'un patient âgé de plus de 65 ans

⇒ Attention, votre patient est âgé de plus de 65 ans, la progression posologique doit être encore plus prudente, en cas de posologie supérieure ou égale à 120 mg/j vous devez avoir obtenu un avis favorable collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie

⇒ La posologie de 300 mg/j ne doit pas être dépassée.

>> **Si la posologie est supérieure ou égale à 120 mg/jour :**  
**Avez-vous obtenu un avis favorable d'un spécialiste?**  Oui  Non

⇒ Si la réponse est non, vous ne devez pas continuer à augmenter les doses avant d'avoir adressé votre patient à un spécialiste

↳ **Si Non,**

↳ **Date de dernière prise du traitement :**     (JJ/MM/AAAA)

↳ **Posologie avant l'arrêt =>** Dose totale journalière: \_\_\_\_\_ mg/j et Prise(s) : \_\_\_\_\_ / jour

↳ **Raison principale de l'arrêt du traitement (une seule réponse possible) :**

- Effet thérapeutique non satisfaisant  
 Souhait du patient d'interrompre le traitement

Patient perdu de vue - date dernière visite :     (JJ/MM/AAAA)

- Décès : préciser la date : \_\_\_\_\_ (JJ/MM/AAAA)  
 % Décès suspecté être lié au traitement par Baclofène:  Oui <sup>(1)</sup>  Non  
 Effet indésirable lié au **baclofène** <sup>(1)</sup>  
 Grossesse  
 Autre raison :



(1) Vous avez signalé un évènement indésirable ou un décès susceptible d'être lié au baclofène, nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>) à l'aide du formulaire disponible en Annexe V du protocole (lien).

### SUIVI DE LA DEPENDANCE

> **Consommation Déclarée d'Alcool journalière, « CDA » en grammes d'alcool<sup>(2)</sup>, au cours de la semaine précédente:**

\_\_\_\_\_ gramme(s) d'alcool (moyenne journalière)

(2) : Unité standard : un verre de vin / bière / apéritif / digestif → 10 grammes d'alcool pur, environ, voir tableau (lien)

> **Score de Craving : Comment votre patient évalue-t-il son envie de boire dans la semaine précédente?** (entourer un des nombres ci-dessous)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Jamais											Tout le temps	

Affichage conditionnel du tableau ci-dessous en cas de demande du médecin lors de la saisie de la CDA

(2) Une unité standard correspond à environ 10 g d'alcool pur environ. Le tableau ci-dessous présente le nombre d'unités standards consommées par type de contenant :

Bolsson	Degré d'alcool	Format	Nombre d'unité(s) standard(s)
Bière	• Normal (~ 4.5 %)	• Demi (0,25 L)	• 1
		• Pinte (0.5 L)	• 2
	• Fort (~ 7 %)	• Demi (0,25 L)	• 1,5
		• Pinte (0.5 L)	• 3
Cidre	• ~ 6 %	• Pinte (0.5 L)	• 2,5
Vin	• 12.5 %	• ¼ de bouteille (18.57 cL)	• 2
		• Bouteille (0.75 L)	• 7,5
	• 14 %	• ¼ de bouteille (18.57 cL)	• 2
		• Bouteille (0.75 L)	• 8,5
Alcool fort (vodka, whisky, gin, etc...)	• 40 %	• Une mesure (3 cL)	• 1
	• 40 %	Bouteille (0.75 L)	24

### Bilan biologique

Disposez-vous de résultats biologiques ?  Oui  Non  
 ↳ Si oui, merci de les reporter ci-dessous



Affichage conditionnel si le médecin dispose de résultats biologiques

Date du dernier bilan :  /  /  (JJ/MM/AAAA)

Résultats :	Unité SI	Autre Unité	Valeur
ALAT :	UI/L	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ASAT :	UI/L	<input type="text"/>	<input type="text"/>
γGT :	UI/L	<input type="text"/>	<input type="text"/>

### TOLERANCE

➤ Depuis la dernière visite, le patient a-t-il présenté un ou plusieurs des événements indésirables suivants?

Affichage conditionnel si le médecin a coché oui à un EI ou noté un texte dans la zone de texte libre

Affichage conditionnel si le médecin a coché oui à un EI ou noté un texte dans la zone de texte libre

		Préciser la gravité de cet événement	Suspectez-vous que l'événement soit susceptible d'être dû au baclofène ?
Fracture	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Chute	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Accident de la voie publique	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Trouble anxieux sévère	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Trouble dépressif sévère	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non

Idées suicidaires	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Tentative de suicide	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Autres comportements suicidaires	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Décompensation maniaque	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Convulsions	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Coma	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Autre évènement indésirable jugé médicalement significatif (à compléter)		<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non

Affichage  
 conditionnel si le  
 médecin a coché oui  
 suspectez-vous  
 que l'un de ces  
 événements soit  
 susceptible d'être  
 lié au baclofène ?

- (3) Vous avez signalé un évènement indésirable susceptible d'être lié au baclofène, nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>) à l'aide du formulaire disponible en Annexe V du protocole (lien).

## ANNEXE 6 : Lettre « Informations Sécurité Patients »



INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

## Lettre aux professionnels de santé

Juillet 2017

### RTU baclofène : posologie maximale abaissée à 80 mg/j compte-tenu du risque accru d'hospitalisation et de décès au-delà de cette dose

*Information destinée aux médecins généralistes, psychiatres, addictologues, CSAPA, pharmaciens hospitaliers et d'officine*

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires Novartis Pharma et Sanofi-Aventis France souhaitent vous communiquer une information importante de sécurité concernant le baclofène.

#### Résumé

- La posologie maximale du baclofène, autorisée chez les patients alcoolo-dépendants dans le protocole de la RTU, est abaissée à 80 mg/j compte-tenu du risque accru d'hospitalisation et de décès au-delà de cette dose par rapport aux autres traitements médicamenteux autorisés.
- Du fait du risque de syndrome de sevrage au baclofène, le traitement ne doit pas être interrompu brutalement. Par conséquent, les patients en cours de traitement recevant des doses supérieures à 80 mg/j doivent impérativement :
  - être revus par leur médecin afin d'initier une réduction progressive de la posologie par paliers (exemple : 10 ou 15 mg tous les 2 jours) ;
  - être suisvis de façon rapprochée, au moins mensuellement, jusqu'à stabilisation de la posologie.

#### Informations complémentaires

Le baclofène 10 mg, comprimé sécable, est disponible chez les patients alcoolo-dépendants dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU), dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM) (lire le protocole de la RTU sur le site internet de l'ANSM).

Suite aux résultats de l'étude épidémiologique sur les usages et la sécurité du baclofène réalisée par la CNAMTS, en collaboration avec l'Inserm et l'ANSM, la posologie maximale du baclofène, initialement fixée à 300 mg/j dans le protocole de la RTU, est abaissée à 80 mg/j. Cette modification a été faite compte-tenu du risque accru d'hospitalisation et de décès au-delà de cette dose, par rapport aux autres traitements médicamenteux autorisés pour traiter la dépendance à l'alcool. En effet, selon les résultats de l'étude, le risque d'intoxication, d'épilepsie et de mort inexpliquée s'accroît avec la dose de baclofène reçue.

#### Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

---

**STIEN, Carole.- Historique réglementaire de la prise en charge de l'alcoolodépendance par le baclofène : de la Recommandation Temporaire d'Utilisation à l'Autorisation de Mise sur le Marché**

105 feuilles., 17 figures., 3 tableaux., 30 cm.- Thèse : Pharmacie ; Rennes 1 ; 2020 ; N° .

---

Résumé français :

Le baclofène est commercialisé depuis 1974 dans le traitement des contractures spastiques d'origine neurologique, à des posologies entre 30 et 80 mg/jour. En 2008, le Dr O. Ameisen publie le livre « Le dernier verre » dans lequel il décrit sa guérison de son addiction à l'alcool grâce à cette molécule et pour une posologie allant jusqu'à 300 mg/jour. Face à la grande popularité de ce livre, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) met en place en 2011 un suivi national de pharmacovigilance afin de vérifier le profil de sécurité de cet usage non conforme à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Ce suivi a permis de présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable pour cet usage et l'ANSM décida alors de l'encadrer en 2014 par une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU). La publication d'une étude de pharmaco-épidémiologie en 2017 poussa l'ANSM à revoir cette RTU, en diminuant la dose maximale à 80 mg/jour. En parallèle, en avril 2017, le laboratoire Ethypharm déposa une demande d'AMM pour une spécialité contenant du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance. Cette demande est évaluée par une Commission mixte *ad hoc* qui se prononça en faveur de l'utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance, selon certaines conditions précises. En octobre 2018, l'ANSM décide de l'AMM pour les spécialités BACLOCUR®.

Résumé anglais :

Baclofen has been marketed since 1974 in the treatment of spastic contractures of neurological origin, at doses between 30 and 80 mg/day. In 2008, Dr. O. Ameisen published the book "Le dernier verre" in which he describes the healing of his addiction to alcohol with this molecule and for a dosage up to 300 mg/day. Given the great popularity of this book, the National Agency for the Safety of Medicines and Health Products (ANSM) set up in 2011 a national pharmacovigilance monitoring to verify the safety profile of this non-compliant use. This follow-up made it possible to presume a favourable benefit/risk ratio for this use and ANSM decided to frame it in 2014 with a Temporary Recommendation of Use (RTU). The publication of a pharmacoepidemiology study in 2017 prompted the ANSM to review this RTU, reducing the maximum dose to 80 mg/day. In parallel, in April 2017, Ethypharm submitted a Marketing Authorization (MA) application for a product containing baclofen for the treatment of alcohol dependence. This request is evaluated by an *ad hoc* mixed Commission which decided in favour of the use of baclofen in alcohol dependence, according to certain precise conditions. In October 2018, the ANSM decides on the MA for the BACLOCUR® specialties.

Rubrique de classement : Réglementation pharmaceutique

---

Mots-clés : Recommandation Temporaire d'Utilisation, Autorisation de Mise sur le Marché, baclofène, alcoolodépendance, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

---

Mots-clés anglais MeSH : Temporary Recommendation for Use, Marketing Authorization, Baclofen, Alcohol Dependence, National Agency for the Safety of Medicines and Health Products

---

JURY :  
 Président : Madame Lydie SPARFEL-BERLIVET  
 Assesseurs : Monsieur Arnaud BRUYERE  
 Madame Yanna LE ROUX  
 Monsieur Hugues PREVOST

---