

# Complexité d'une prescription hors AMM : le Baclofène

Point de vue épidémiologique

**Benjamin GUINHOYA**

Lille, le 09 Octobre 2018

# Approche épidémiologique : Principes

- Efficacité/Sécurité
  - ERC : Essai clinique de phase III (suivi +/- long des patients)
  - Demande (+/- obtention) d'une AMM
- Vie réelle (post-commercialisation)
  - Etudes épidémiologiques en pharmacovigilance
    - Notification spontanée
    - Etudes de cohorte
    - Etudes dérivées de cohorte
    - Etudes cas-témoins

# Approche épidémiologique : Principes

- Notification spontanée
  - Observateur notifie de sa propre initiative...
  - Intérêt pour la détection d'effets nouveaux
  - Limites nombreuses
    - Faiblesse informative des dossiers notifiés
    - Hétérogénéité du matériel recueilli
    - Variation des taux de notification dans le temps
    - Difficulté à établir la relation médicament-effet
    - Impossibilité d'estimer une incidence

# Approche épidémiologique : Principes

- Etudes de cohorte et études dérivées
  - Suivi d'un groupe de personnes à partir d'une date définie
  - Surveillance de l'apparition d'effets indésirables
  - Intérêt
    - Définition à l'avance de l'effet indésirable recherché
    - Possibilité d'une cohorte dite « pêche à la ligne »
    - Calcul de l'incidence et du risque relatif
  - Limites
    - Dispositif lourd et onéreux
    - Problèmes de perdus de vue
    - Difficulté de mesure et contrôle de tous les facteurs de confusion, etc.
  - Exemples d'études dérivées de cohorte
    - Surveillance des 10 000 premiers patients traités
    - Prescribing Event Monitoring (PEM)
      - suivi systématique des patients traités par un médicament

# Approche épidémiologique : Principes

- Etudes cas-témoins

- Comparaison cas (EI) et des témoins (pas d'EI)

- Evaluation de l'exposition antérieure à l'événement

- Intérêt

- Généralement peu de sujets dans les groupes comparés

- Faisabilité pour des événements de faible (ou très faible) incidence

- Etude du rôle de plusieurs facteurs dans la survenue de l'EI

- Limites

- Caractère rétrospectif de l'enquête

- Nécessité d'augmenter les effectifs pour les médicaments peu prescrits

- Impossibilité de réunir assez de cas dans le cadre d'affections très rares

- Difficulté dans l'établissement de la relation causale

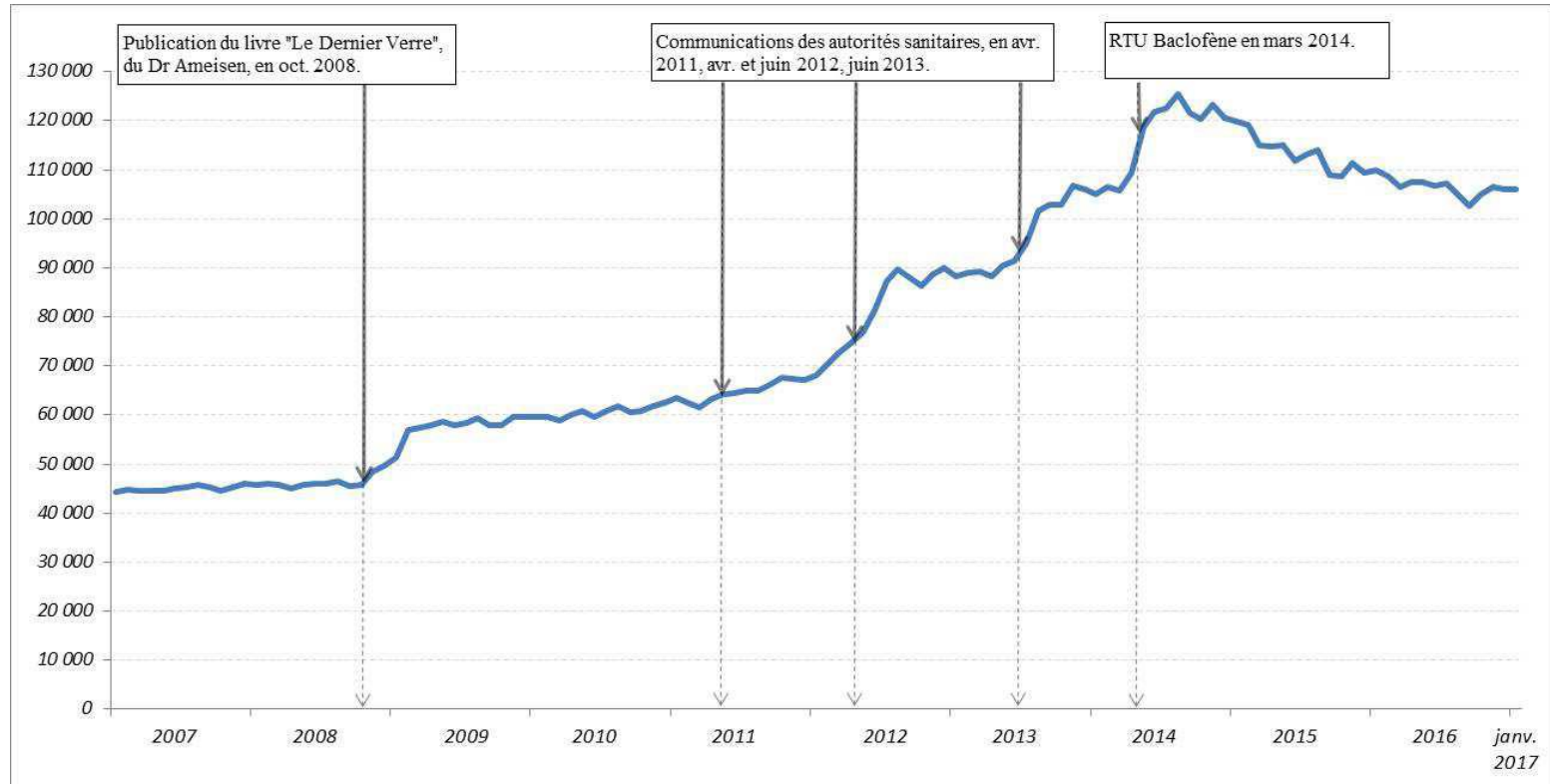
# Approche épidémiologique : Principes

	Notification spontanée	Cohorte non comparative	Cohorte comparative	Cas-témoin
Alerte primaire	+++	+/-	+/-	+
Estimation Incidence	+/-	+	+++	-
Mesure d'association	+/-	+	+++	++
Facteurs de risque	+/-	++	+++	++
Faisabilité	+++	+	+/-	++

# Approche épidémiologique : Cas du Baclofène

- Rappel du contexte
  - Baclofène et alcoolo-dépendance en France
    - Avis mitigés sur les médicaments disponibles
    - Effet Baclofène/la dépendance et l'appétence à l'alcool
    - Mars 2014 : Etablissement de la RTU/ANSM pour 3 ans
      - Protocole détaillé – dose max. 300 mg/j
      - Contrainte du dispositif → ≈7000 sur 100 000 patients attendus
    - Mars 2017 : renouvellement de la RTU pour 1 an
    - Juillet 2017 : Résultats de l'étude de pharmaco-épidémio.
      - Limitation de la dose maximale à 80 mg/jour
- Comité Scientifique Spécialisé Temporaire
  - Balance bénéfice/risque du Baclofène

# Données sur l'usage du Baclofène en France

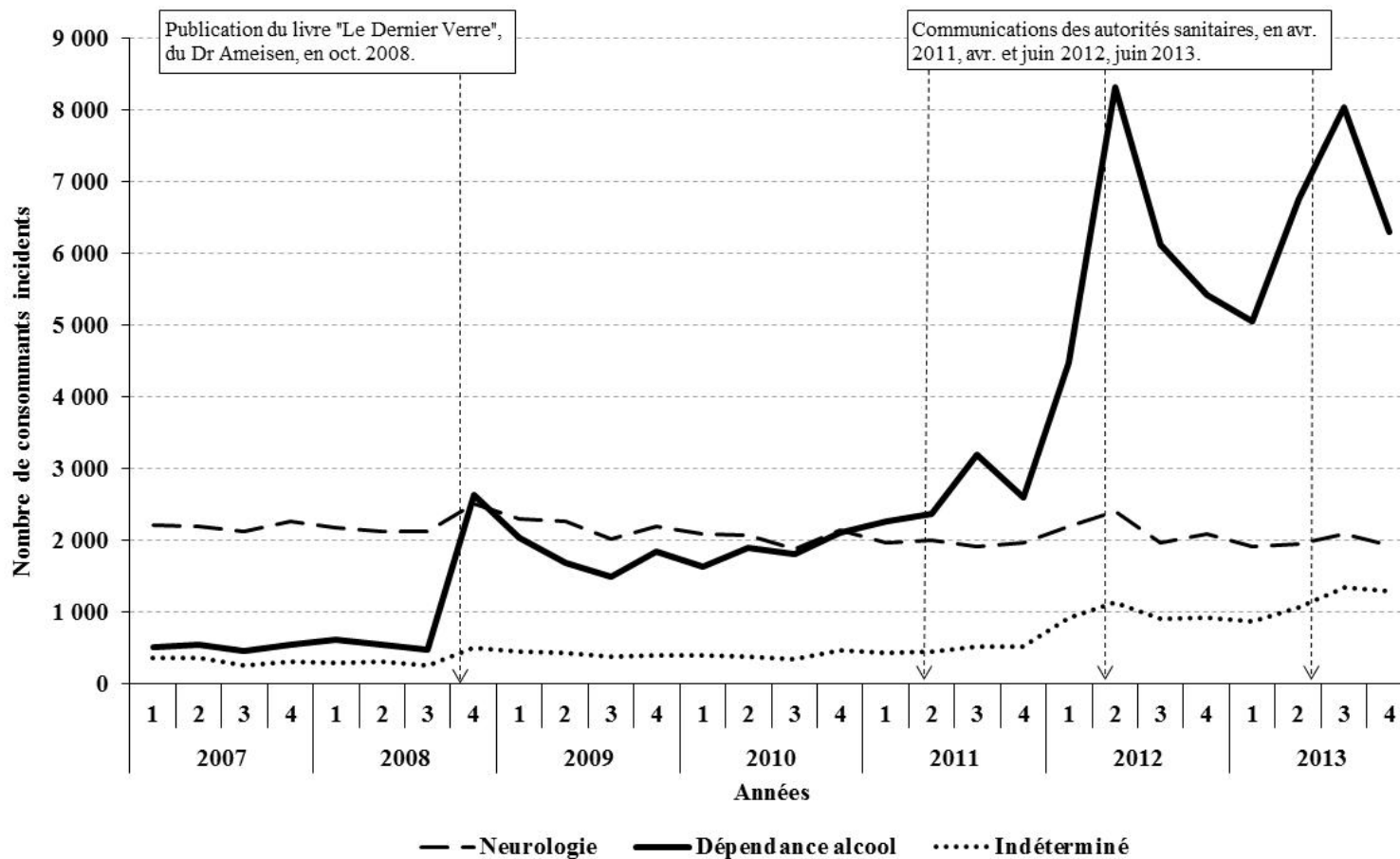


**Fig. 1.** Nombre de patients recevant du Baclofène par mois en France. Données tous régimes d'Assurance Maladie du SNIIRAM

(*Source: Rapport CNAM-TS, INSERM, ANSM (2017). 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 AMM*)



# Données sur l'usage du Baclofène en France



**Fig. 2.** Évolution du nombre de personnes débutant un traitement de baclofène entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2013 en fonction du motif de consommation, par trimestre.

(Source: Chaignot et al. (2015). Utilisation en France du Baclofène dans l'alcoolodépendance de 2007 à 2013: étude à partir du SNIIRAM et du PMSI. *Thérapie*, 70(5): 443-453)

# Données sur les effets - Bénéfices

ADDICTION

REVIEW

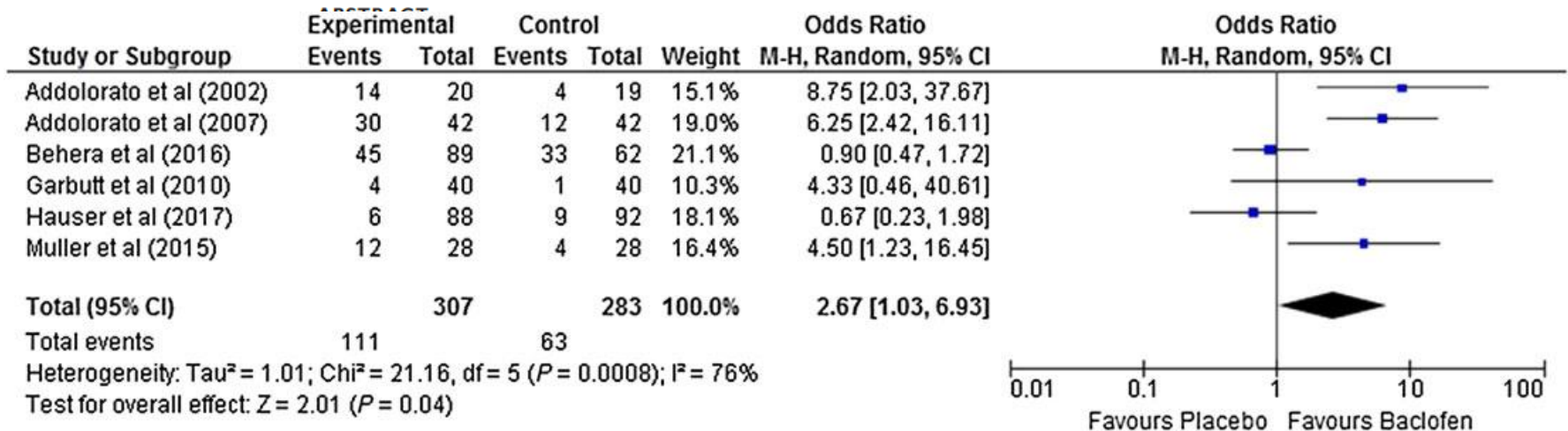
SSA SOCIETY FOR THE STUDY OF ADDICTION

doi:10.1111/add.14191

## Baclofen: its effectiveness in reducing harmful drinking, craving, and negative mood. A meta-analysis

Abigail K. Rose  & Andrew Jones

Psychological Sciences, University of Liverpool, Liverpool, UK



**Keywords** Abstinence, alcohol, anxiety, baclofen, craving, depression.

# Données sur les effets - Bénéfices



BMJ 2018;360:k930 doi: 10.1136/bmj.k930 (Published 26 February 2018)

Page 1 of 1



## RESEARCH NEWS

### Baclofen is largely ineffective for alcohol use disorders, finds study

Susan Mayor

London

Baclofen is largely ineffective for treating alcohol use disorders, a meta-analysis of randomised trials has found.

“This new meta-analysis shows that baclofen is no more effective than placebo on a range of key outcome measures, suggesting that the current increasing use of baclofen as a treatment for alcohol use disorders is premature,” said coauthor Andy Jones, from the University of Liverpool.

Treatment of alcohol use disorders is challenging, with current treatments having high relapse rates of up to 70% within six months. The UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recommends a combination of psychological and drug treatments.

In the UK three drugs are currently licensed for treatment of alcohol use disorders: naltrexone, acamprosate, and disulfiram. But off-label use of baclofen, a  $\gamma$ -aminobutyric acid B receptor

mean difference 0.03 (–0.10 to 0.15)) or reduce the number or percentage of heavy drinking days (SMD –0.26 (–0.68 to 0.15)).

Further results showed no significant differences between baclofen and placebo in reducing alcohol craving, depression, or anxiety.

“Our research highlights several issues with the existing body of trials,” said coauthor Abigail Rose. She explained, “Many of the studies only recruited a limited number of patients so may be too small to find an effect.” Trials ranged in size from 30 to 320 participants.

Trials also differed in the dosage of baclofen (ranging from 30 mg a day to a maximum of 270 mg a day) and length of treatment (three to 26 weeks). Study participants had varying severity and duration of alcohol use disorders.

“The pharmacokinetics of baclofen are not well understood, so

# Données sur les effets - Bénéfices

Alcohol 62 (2017) 11–15



Contents lists available at ScienceDirect

Alcohol

journal homepage: <http://www.alcoholjournal.org/>



A prospective cohort study examining the effectiveness of baclofen in the maintenance of abstinence in alcohol use disorder patients attending a joint liver and alcohol treatment clinic



Lynn Owens<sup>a, b, \*</sup>, Andrew Thompson<sup>b</sup>, Abi Rose<sup>c</sup>, Ian Gilmore<sup>a</sup>, Munir Pirmohamed<sup>b</sup>, Paul Richardson<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hepatology, The Royal Liverpool University Hospital Trust, Liverpool, UK

<sup>b</sup> Wolfson Centre for Personalised Medicine, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, UK

<sup>c</sup> Department of Psychological Sciences, Psychology, University of Liverpool, Liverpool, UK

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 8 November 2016

Received in revised form

21 December 2016

Accepted 21 December 2016

### Keywords:

Baclofen

Alcohol-use disorder

Alcohol-related liver disease

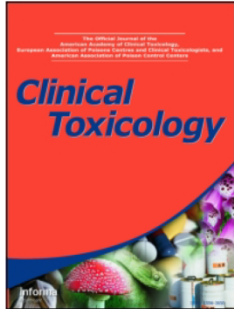
## ABSTRACT

**Objective:** Alcohol-related liver disease (ARLD) is the leading cause of alcohol-related mortality in the UK. Helping patients with ARLD to stop drinking is an important treatment goal. The aim of this study is to explore baclofen's utility in maintaining abstinence.

**Methods – a prospective cohort study:** Patients with ARLD were commenced on baclofen; the dose was titrated according to tolerability and response up to 30 mg three times daily. Severity of physical dependence and biochemical markers of liver injury were assessed at baseline, 3 months, and 12 months. **Results:** Length of follow-up differed. Of 219 patients in the original cohort, 186 and 113 were evaluated at 3 months and 12 months, respectively. Loss to follow-up was due to death, baclofen non-adherence, and failure to attend appointments. Comparison of baseline and 1-year biochemical markers showed significant reductions in GGT (median change = 82.0; 95% CI = –149.0 to –40.0;  $p < 0.0005$ ), ALT (–10.5; 95% CI = –16.5 to –5.0;  $p = 0.001$ ), and bilirubin (–4.5; 95% CI = –7.0 to –2.0;  $p < 0.001$ ). The proportion of eligible patients reporting complete abstinence at 3 and 12 months was 55% and 53%, respectively. A significant reduction in alcohol consumption and Severity of Alcohol Dependence Questionnaire score was observed at both follow-up time points.

**Conclusion:** Adherence to the baclofen was good, and it had a positive impact on measures of alcohol consumption. A limitation of our study is its observational nature. Further randomized studies alongside investigation of dosing strategies are required.

# Données sur les effets - Risques



Clinical Toxicology



ISSN: 1556-3650 (Print) 1556-9519 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ictx20>

## Baclofen and the “first do not harm” motto: a new French paradox?

Alain Braillon & Florian Naudet

To cite this article: Alain Braillon & Florian Naudet (2017): Baclofen and the “first do not harm” motto: a new French paradox?, *Clinical Toxicology*, DOI: [10.1080/15563650.2017.1366501](https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1366501)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/15563650.2017.1366501>

- Manque d’efficacité rapporté par les essais robustes
- Faiblesse des résultats de l’étude ALPADIR
- Augmentation du risque de décès documentée par le rapport CNAMTS/INSERM/ANSM

# Dossier AMM : Principaux résultats

- Etude ALPADIR - *design*
  - ERC en double insu impliquant 39 centres en France
  - Patients ambulatoires dépendants à l'alcool
  - Critère d'efficacité : Maintien de l'abstinence après 6 mois
  - Différence du taux d'abstinence de 20% attendus
    - Groupe Baclofène (GB: 45%) vs. Groupe Placebo (GP: 25%)
    - Taille d'échantillon calculée : minimum 116 patients/groupe
  - Accompagnement psychosocial des patients: BRENDA
  - Randomisation initiale 158 patients GB vs. 162 patients GP
  - Complétion de l'essai: 190 : 99 GB vs. 91 GP

# Dossier AMM : Principaux résultats

- Etude BACLOVILLE - *design*
  - Essai pragmatique impliquant 62 centres
  - Patients consultant un médecin généraliste
  - Critère d'efficacité : consommation totale d'alcool
  - Pas de calcul de taille d'échantillon (calqué sur ALPADIR)
    - Groupe Baclofène (GB: 45%) vs. Groupe Placebo (GP: 25%)
    - Taille d'échantillon calculée : minimum 116 patients/groupe
  - Pas d'accompagnement psychosocial des patients
  - Randomisation initiale 320 patients
  - Arrêt prématuré chez 208 patients randomisés (65%)

## Dossier AMM : Principaux résultats

- Etude ALPADIR – *effets favorables*
  - **Taux d'abstinence à 6 mois : 12% GB vs. 11% GP**
  - ↓ consommation totale d'alcool de 11g/j (p=0.095)
  - ↓ Score OCDS (p=0.017)
  - ↓ Niveau de Gamma-GT (p= 0.012)
  
  - **Dose max. moyenne : GB: 154 mg/j vs. GP: 173 mg/j**
- Etude BACLOVILLE – *effets favorables*
  - **↓ conso. Totale d'alcool de 6g/j (p=0.04)**
  - ↓ Score OCDS (p=0.017)
  
  - **Dose max. moyenne : GB: 165 mg/j vs. GP: 214 mg/j**



# Dossier AMM : Principaux résultats

- Etude ALPADIR – *effets défavorables*
  - Au moins un EI : 85% GB vs. 70% GP
  - EI graves: Chutes et surdosage
  - Autres EI: troubles de mouvement, troubles de sommeil, etc.
- Etude BACLOVILLE – *effets défavorables*
  - Au moins un EI : 96% GB vs. 78% GP
  - EIG : 39% GB vs. 18% GP
  - ↑Dépression, idée suicide dans le bras Baclofène
  - Accidents de la route, chutes et fractures
  - Dix décès dont 2 fois plus dans le GB
    - Promoteur considère 5 décès comme liés au Baclofène

# Données de pharmaco-épidémiologie

- Baclofène vs. Médicaments AMM
  - Patients Baclofène : 213 315
  - Autres médicaments : 418 683
  - Bases SNIIRAM, PMSI et CepiDc
    - Période de 2009 à 2015
    - Baclofène « hors neurologie » : instauration majoritaire
    - Doses > 75 mg/j, minoritaires
    - Doses élevées: 2366 patients
      - 1431 patients, doses entre 180 et 300 mg/j
      - 935 patients, doses >= 300 mg/j
- Persistance : efficacité perçue + tolérance
  - Pas de seconde délivrance pour 55% des patients
  - Persistance à 6 mois : 10% et 19%
  - Persistance à 1 an : 4% et 13%

# Données de pharmaco-épidémiologie

		Toutes les doses	<30mg/j	30-75 mg/j	75-180 mg/j	>180 mg/j
Hospit.	HRajust*	<b>1.13</b> (1.09-1.17)	<b>1.08</b> (1.03-1.14)	<b>1.13</b> (1.07-1.19)	<b>1.16</b> (1.08-1.24)	<b>1.48</b> (1.31-1.67)
	HRstrat*	<b>1.09</b> (1.04-1.14)	1.05(0.98-1.18)	<b>1.08</b> (1.01-1.16)	<b>1.12</b> (1.02-1.24)	<b>1.40</b> (1.17-1.67)
Décès	HRajust*	<b>1.31</b> (1.08-1.60)	1.00(0.74-1.36)	<b>1.41</b> (1.09-1.84)	<b>1.50</b> (1.06-2.14)	<b>2.27</b> (1.27-4.07)
	HRstrat*	<b>1.37</b> (1.05-1.78)	1.05(0.71-1.55)	<b>1.45</b> (1.03-2.04)	<b>1.71</b> (1.05-2.79)	2.54(0.95-6.79)

\* Covariables : âge, genre, indice de défaveur sociale, spécialité du médecin ayant instauré le traitement, traitements psychiatriques (anxiolytiques, antipsychotiques, hypnotiques et antidépresseurs), antécédent d'hospitalisation faisant mention d'un problème d'alcool, antécédent de pathologies (score de Charlson : aucune pathologie, pathologies de score 0 ou 1), année d'inclusion dans l'étude

*Source: Rapport CNAM-TS, INSERM, ANSM (2017). 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 AMM. Compléments.*

# Quel(s) enseignements ?

- Essais ALPADIR et BACLOVILLE

- Abandon de l'étude
- Forte proportion de données manquantes
- Pertinence clinique des effets reste discutable
- Difficulté à établir une relation dose-effet
- Nombre important d'EI avec le Baclofène
- Deux fois plus d'EI graves avec le Baclofène

- Etude pharmaco-épidémiologie

- Difficulté à maîtriser le début de l'exposition → bdd medico-admin.
- Difficulté d'estimer la dose administrée
- Absence de mesure et de contrôle des facteurs de confusion potentiels :
  - Habitudes de vie
  - Statut nutritionnel
  - Formes et sévérité de l'alcoolisme, etc.

