

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 décembre 2013

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 6 novembre 2013
a fait l'objet d'une audition le 4 décembre 2013*

SELINCRO 18 mg, comprimés pelliculés

B/7 (CIP : 34009 274 433 1 2)

B/14 (CIP : 34009 274 434 8 0)

B/28 (CIP : 34009 274 435 4 1)

B/42 (CIP : 34009 585 155 3 8)

B/98 (CIP : 34009 585 157 6 7)

Laboratoire LUNDBECK

| | |
|-------------------------------|--|
| DCI | nalméfène |
| Code ATC (2014) | N07BB5 (médicament utilisé dans la dépendance à l'alcool) |
| Motif de l'examen | Inscription |
| Liste(s) concernée(s) | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) : B/7, B/14, B/28 Collectivités (CSP L.5123-2) : B/7, B/14, B/28, B/42, B/98 |
| Indication(s) concernée(s) | <p>« SELINCRO est indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat.</p> <p>Le traitement par SELINCRO doit être prescrit en association avec un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool.</p> <p>SELINCRO doit être initié uniquement chez les patients pour lesquels une consommation d'alcool à risque élevé persiste 2 semaines après l'évaluation initiale. »</p> |

| | |
|--|--|
| SMR | Modéré |
| ASMR | Au vu des données disponibles, la Commission considère que SELINCRO, en association à une prise en charge psychosociale, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à une prise en charge psychosociale seule dans le traitement de l'alcoolodépendance. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | SELINCRO constitue, en association à un suivi psychosocial, une option thérapeutique dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiatement. Le bénéfice potentiel du traitement est conditionné par l'observance du patient. |
| Recommandations | <p>Cet avis est conditionnel à la réalisation par le laboratoire et en collaboration avec les centres de référence en alcoologie, d'une fiche d'information destinée aux prescripteurs permettant de définir les modalités de traitement : critères d'entrée, de suivi avec réévaluation systématique à 6 mois et d'arrêt du traitement. Cette fiche devra être validée par la Haute Autorité de santé.</p> <p>Conditions de prise en charge : Compte-tenu de la difficile transposabilité des résultats des études cliniques en vie réelle en raison d'une part, de la faiblesse de la quantité d'effet de ce produit et des arrêts fréquents (40%) du traitement observés dans les études, et d'autre part de la nécessité d'un accompagnement psychosocial qui ne sera pas réalisable en pratique de ville par les médecins généralistes, la Commission recommande :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en application des articles L.5123-2 du code de la santé publique et L.162-17 du code de la sécurité sociale, que la primo-prescription de SELINCRO soit restreinte pendant la première année de commercialisation, aux spécialistes en addictologie ou alcoologie, ou médecins des CSAPA, ou aux médecins des consultations d'addictologie hospitalières, - un suivi en vie réelle des conditions d'utilisation de ce produit, et de son impact sur la morbidité afin de procéder à une réévaluation d'ici 1 an. |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|--|
| AMM (procédure) | 25 février 2013 (procédure centralisée) |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Médicament soumis à prescription médicale |
| Classification ATC | 2014 N Système nerveux N07 Autres médicaments du système nerveux N07B Médicaments utilisés dans les troubles toxicomanogènes N07BB Médicaments utilisés dans la dépendance alcoolique N07BB05 nalméfène |

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription de SELINCRO sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

SELINCRO est le premier médicament disposant d'une AMM européenne pour la « réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat, en association avec un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool ».

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« SELINCRO est indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat.

Le traitement par SELINCRO doit être prescrit en association avec un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool.

SELINCRO doit être initié uniquement chez les patients pour lesquels une consommation d'alcool à risque élevé persiste 2 semaines après l'évaluation initiale. »

04 POSOLOGIE

« SELINCRO doit être pris lorsque le patient en ressent le besoin : chaque jour où il perçoit le risque de boire de l'alcool, la prise de Selincro doit se faire de préférence 1 à 2 heures avant le moment où le patient anticipe une consommation d'alcool. Si le patient a commencé à boire de l'alcool avant la prise de Selincro, il devra prendre un comprimé dès que possible. La dose maximale de Selincro est d'un comprimé par jour. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La dépendance à l'alcool est une pathologie chronique se caractérisant par une perte de contrôle de la consommation d'alcool, par l'apparition possible mais non systématique de signes de tolérance physique ou psychique vis-à-vis de l'alcool. Elle peut induire des atteintes viscérales digestives, hépatiques, du système nerveux central, un décès lié à ces atteintes ou par suicide ou une désinsertion sociale, familiale et professionnelle.

Une consommation d'alcool excessive, aiguë ou chronique, est une cause fréquente de décès prématuré. Les principales causes de décès sont la cirrhose, la pancréatite chronique, les cancers des voies aérodigestives supérieures, les accidents vasculaires cérébraux, les maladies cardiovasculaires, les pneumopathies aiguës, les accidents, les actes de violence : suicide ou agression d'un tiers¹.

Il existe divers moyens thérapeutiques pour traiter l'alcoolodépendance. L'objectif thérapeutique comporte deux étapes¹.

La première étape vise à conduire le malade à une abstinence totale (sevrage) qui s'effectue communément en milieu hospitalier.

La seconde étape s'attache à *maintenir cette abstinence* pour une période la plus prolongée possible ce qui est difficile et souvent émaillé de reprises de la consommation excessive d'alcool. Une bonne relation soignant-malade est une base solide du parcours thérapeutique qui va comprendre le traitement de la dépression fréquemment associée, une psychothérapie, des entretiens avec des membres d'associations d'anciens buveurs voir un traitement médicamenteux.

Couverture du besoin thérapeutique

Aujourd'hui, trois médicaments ont l'AMM dans le maintien de l'abstinence après sevrage. Il n'existe pas de médicament ayant l'AMM dans la réduction ou l'arrêt de la consommation d'alcool. Aussi, disposer de médicaments diminuant l'appétence et la consommation d'alcool, constitue un besoin thérapeutique dans l'alcoolodépendance².

De ce point de vue, SELINCRO est une option pour ce besoin thérapeutique identifié.

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

² European Medicines Agency, 18 February 2010 Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence;

http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500074898.pdf

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Plusieurs médicaments ont une indication dans l'alcoolodépendance :

| Spécialités concernées | Laboratoire | Indications |
|------------------------------|----------------------|---|
| AOTAL 333 mg (acamprostate) | Merck Santé | Maintien de l'abstinence chez le patient alcoolodépendant. Il doit être associé à la prise en charge psychologique. |
| REVIA 50 mg (naltrexone) | Bristol-Myers squibb | Traitement de soutien dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants. Le traitement par la naltrexone ne peut être institué qu'après la phase de sevrage alcoolique, et doit être associé à la prise en charge psychologique. |
| ESPERAL 500 mg (disulfirame) | Sanofi | Adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance. |

► Conclusion

Il n'y a pas de comparateurs cliniquement pertinents de SELINCRO car toutes ces spécialités sont indiquées après obtention d'un sevrage.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|-------------|----------------------------|---|
| | OUI/NON Si non pourquoi | Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte |
| Royaume-Uni | OUI (11/04/2013) | |

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du SELINCRO repose sur 3 études de phase III : les études 12014A et 12023A, de schéma d'étude similaire et l'étude 12013A. Ces études ont été menées dans un cadre ambulatoire sans aucune désintoxication préalable.

08.1 Description des études

| | |
|-----------|---|
| Objectifs | Etudes 12014A et 12023A : Démontrer l'efficacité et la tolérance du nalméfène 18 mg (1 cp par jour au besoin) versus placebo à 24 semaines, en association à un suivi psychosocial, chez des patients alcoolodépendants. Etude 12013A : Démontrer l'efficacité du nalméfène 18 mg (1 cp par jour au besoin) versus placebo à 24 semaines, en association à un suivi psychosocial, chez des patients alcoolodépendants. Evaluer sa tolérance et sa sécurité d'emploi à 56 semaines. |
| Méthode | Etudes 12014A et 12023A : Etudes contrôlées nalméfène versus placebo, en association à un suivi psychosocial, randomisées (ratio 1 :1), double-aveugle, pour une durée de traitement de 24 semaines. Afin d'évaluer les éventuels symptômes de sevrage du nalméfène, les patients ayant terminé la période |

| | |
|---|--|
| | <p>initiale de 24 semaines entraient dans une phase de 4 semaines, double aveugle. Les patients ayant initialement reçu du nalméfène étaient de nouveau randomisés (ratio 1:1) pour recevoir du nalméfène ou du placebo ; les patients qui étaient déjà sous placebo le restaient.</p> <p>Les visites avaient lieu aux semaines 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 et 28, avec une visite supplémentaire pour suivi de la tolérance à 32 semaines.</p> <p>L'étude 12013A : Etude contrôlée nalméfène versus placebo en association à un suivi psychosocial, randomisée (3 :1), double-aveugle, sur un suivi de 1 an.</p> <p>Les visites avaient lieu aux semaines 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 et 52, avec une visite supplémentaire pour le suivi de la tolérance à 56 semaines.</p> |
| Principaux critères de sélection des patients | <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients âgés de 18 ans et plus ; • Alcoolodépendants selon la classification DSM-IV ; • Nombre de jours par mois de forte consommation (≥ 60 g/jour chez l'homme et ≥ 40 g/j chez la femme) ≥ 6 • Niveau de risque de consommation selon l'OMS au minimum « moyen » (cf Tableau 1³) excepté dans l'étude à un an (12013A) pour laquelle, les patients avec un niveau de risque « faible » pouvaient être inclus mais uniquement pour l'analyse de la tolérance ; • ≤ 14 jours consécutifs d'abstinence au cours des 4 semaines précédant l'inclusion ; • ASAT et/ou ALAT < 3 fois la normale ; • Absence de symptômes de sevrage nécessitant un traitement médicamenteux (score CIWA-Ar < 10)⁴ ou d'antécédents de délirium tremens ou de crise d'épilepsie consécutive à un sevrage alcoolique. <p>Critères de non inclusion, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients ayant des troubles psychiatriques ; • Patients ayant une pathologie hépatique, rénale ou cardiaque considérée comme instable. |
| Modalités de traitement | <p>Traitement à l'étude Les patients ont été randomisés pour recevoir nalméfène ou placebo en association à un suivi psychosocial. En cas d'exposition au risque de boire de l'alcool, le patient devait prendre le traitement à l'étude 1 à 2 heures avant le moment où il anticipait le risque de consommation d'alcool. Si le patient avait commencé à boire avant de prendre le traitement, il devait prendre un comprimé aussi rapidement que possible. Prise maximale autorisée = 1 comprimé par jour.</p> |
| Traitements associés | <p>Suivi psychosocial Pendant la durée de l'essai, tous les patients bénéficiaient d'un suivi psychosocial selon l'approche thérapeutique BRENDA^{5,6}, approche s'inspirant de l'entretien motivationnel, centrée sur le patient et axée sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool.</p> |
| Paramètre d'évaluation | <p>Le niveau de risque sur l'échelle OMS, le nombre de jours de forte consommation et la consommation totale d'alcool étaient obtenus par le Timeline Followback (TLFB)⁷.</p> |

3

Tableau 1 : Niveau de risque de consommation d'alcool selon l'OMS en g/i

| Niveau de risque | Consommation totale d'alcool (g/jour)* | |
|------------------|--|---------|
| | Hommes | Femmes |
| Faible | 1 à 40 | 1 à 20 |
| Moyen | 41 à 60 | 21 à 40 |
| Elevé | 61 à 100 | 41 à 60 |
| Très élevé | > 100 | > 60 |

* 10 g d'alcool correspond à un verre « standard » (10 cl de vin à 12° ou 25 cl de bière à 5° ou 3 cl de whisky à 40°).

⁴ Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. *Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar)*. Br J Addict 1989; 84: 1353-1357

⁵ Starosta AN, Leeman RF, Volpicelli JR. *The BRENDA Model: integrating psychosocial treatment and pharmacotherapy for the treatment of alcohol use disorders*. J Psychiatric Pract. 2006; 12: 80-89

⁶ Volpicelli JR, Pettinati HM, McLellan AT, O'Brien CP (2001) *Combining Medication and Psychosocial Treatments for Addictions: The BRENDA Approach*. Guilford Press, New York.

| | |
|---|--|
| | <p>Le TLFB est une méthode qui permet au patient d'estimer rétrospectivement, en s'aidant d'un calendrier, le nombre de verres bus chaque jour au cours d'une période déterminée. Lors de la visite de sélection, les patients devaient ainsi fournir une estimation de leur consommation quotidienne au cours des 4 semaines précédentes. Pour les visites ultérieures, l'estimation devait porter sur la période depuis la précédente visite.</p> |
| <p>Critère de jugement de l'efficacité</p> | <p>Critère principal de jugement. Deux co-critères principaux d'efficacité étaient définis :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evolution du nombre de jours de forte consommation par mois (Heavy Drinking Days, HDD), estimé par le TLFB, entre l'inclusion et le mois 6. • Evolution de la consommation totale d'alcool, en grammes par jour (Total Alcohol Consumption, TAC), estimé par le TLFB, entre l'inclusion et le mois 6. <p>Critères secondaires, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients ayant abaissé leur risque de consommation d'alcool sur l'échelle OMS, entre l'inclusion (visite de sélection) et le mois 6. - Pourcentage de patients descendus au niveau de risque de consommation d'alcool le plus faible sur l'échelle OMS. - Pourcentage de patients ayant réduit leur consommation d'au moins 70 %. |
| <p>Calcul du nombre de sujets nécessaires</p> | <p>Il était supposé une différence moyenne intergroupe de 3 jours de forte consommation (écart type 7 jours) et de 12 g/j de consommation totale d'alcool (écart type 36,5 g/j) avec un coefficient de corrélation entre les deux co-critères de 0,7. Sur la base de cette hypothèse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dans les études 12014A et 12023A, sur la base d'un ratio de randomisation 1:1, 600 patients (300 par groupe de traitement) ont été estimés nécessaires pour démontrer que le groupe SELINCRO est statistiquement différent du placebo avec une puissance de 90%, un seuil de significativité de 5% et un pourcentage d'arrêt prématuré de traitement de 35% à 6 mois. - Dans l'étude 12013A, sur la base d'un ratio de randomisation 3:1, 668 patients (167 placebo et 501 nalméfène) ont été estimés nécessaires pour démontrer que le groupe SELINCRO est statistiquement différent du placebo avec une puissance de 90%, un seuil de significativité de 5% et un pourcentage d'arrêt prématuré de traitement de 20% à 6 mois. |
| <p>Analyse statistique</p> | <p>La population d'analyse a été définie en 3 groupes de population :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'ensemble des patients randomisés : population ITT - L'ensemble des patients randomisés à l'exclusion de ceux n'ayant jamais reçu le traitement ou ayant rendu l'ensemble des comprimés dans leur totalité : population ITT modifié - L'ensemble des patients randomisés, à l'exclusion de ceux n'ayant jamais pris le médicament à l'étude, avec au moins une mesure d'efficacité post-inclusion sur les deux critères principaux au cours des 24 semaines de traitement : population FAS (full analysis set) <p>Toutes les analyses d'efficacité ont été conduites sur la population FAS.</p> <p>L'analyse des co-critères principaux de jugement (jours de forte consommation et consommation totale d'alcool) a été une analyse utilisant un modèle mixte à mesures répétées. L'analyse de l'effet à 24 semaines était l'analyse principale. Cette analyse a été réalisée dans la population FAS sur les cas observés (patients pour lesquels les données étaient disponibles au 6ème mois).</p> <p>Plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées pour tester la robustesse des résultats : analyses de covariance (ANCOVA) en OC (observed cases), LOCF (Last Observation Carried Forward) où les valeurs manquantes étaient remplacées par la dernière valeur disponible, BOCF (Baseline Observation Carried Forward) ayant pour principe le remplacement de la valeur manquante par la valeur initiale et PMI (placebo mean imputation) où les valeurs manquantes étaient remplacées par la valeur moyenne du groupe placebo.</p> <p>Une analyse des co-critères principaux de jugement, sur la sous-population de patients ayant un niveau de consommation à risque élevé ou très élevé maintenu entre la visite de sélection et la visite de randomisation, a été réalisée post-hoc, à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées (MMRM). Une analyse de sensibilité a été réalisée avec un modèle ANCOVA en LOCF.</p> <p>Les critères secondaires ont été analysés avec un modèle de régression logistique, prenant en compte la valeur à la visite de sélection, le sexe, le pays, l'étude concernée, le traitement comme effets fixes.</p> <p>Un amendement au protocole a été réalisé pour permettre une analyse des critères secondaires à partir des données groupées des études 12014A et 12023A.</p> |

⁷ Sobell LC, Sobell MB. *Timeline Follow-back: a technique for assessing self-reported ethanol consumption*. In: Litten RZ, Allen JP, editors. *Measuring alcohol consumption: psychosocial and biological methods*. Totowa, NJ, US: Humana Press; 1992. p 41-72

Le plan d'analyse statistique prévoyait une analyse des co-critères principaux (jours de forte consommation et consommation totale d'alcool en grammes) et du pourcentage de patients ayant abaissé leur niveau de risque sur l'échelle OMS³ dans la sous-population des patients ayant un risque élevé ou très élevé de consommation à la visite de sélection.

Cependant, entre la sélection et la randomisation, il a été constaté une forte réduction de consommation d'alcool chez certains patients (consommation moyenne : 3 jours de forte consommation par mois et environ 15g/j pour la consommation totale d'alcool). Ces patients n'ont pas été pris en compte dans l'analyse de la sous-population car, il y avait une probabilité faible qu'ils s'améliorent (effet plancher). Ils ne pouvaient donc pas contribuer à estimer l'effet du nalméfène.

Les résultats sur la population de patients (analyse post-hoc) **ayant un niveau de consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé maintenu entre la visite de sélection et la visite de randomisation** (consommation ≥ 60 g/jour chez l'homme et ≥ 40 g/jour chez la femme) ont constitué le rationnel pour l'attribution de l'autorisation de mise sur le marché (cf EPAR⁸). Cette population représente environ la moitié de la population totale incluse dans les études.

Population globale des études

Au total, 604 patients ont été randomisés dans l'étude 12014A (306 dans le groupe nalméfène versus 298 dans le groupe placebo), 718 dans l'étude 12023A (358 vs 360) et 675 dans l'étude 12013 A (509 vs 166). A l'inclusion, environ 80% des patients dans chacune des études avaient un niveau de risque de consommation d'alcool « élevé ou très élevé » selon la classification de l'OMS et environ 20% des patients avaient un niveau de risque « modéré », soit une moyenne d'environ 20 jours de forte consommation par mois (sur 28 jours par mois) et une consommation totale d'alcool d'environ 85 à 90g/jour en moyenne.

Par rapport à la population totale des études, la répartition de la population avec consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé est résumée dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Répartition des patients de la population avec consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé par rapport à la population totale, population FAS (Full analysis set)

| | Placebo N (%) | NMF N (%) | Total N (%) |
|---|------------------|--------------|----------------|
| 12014A (6 mois) | | | |
| Population totale | 289 (100%) | 290 (100%) | 579 (100%) |
| Population avec consommation à risque élevé ou très élevé | 167 (58%) | 171 (59%) | 338 (58%) |
| 12023A (6 mois) | | | |
| Population totale | 326 (100%) | 329 (100%) | 655 (100%) |
| Population avec consommation à risque élevé ou très élevé | 155 (48%) | 148 (45%) | 303 (46%) |
| Pool 12014A + 12023A | | | |
| Population totale | 615 (100%) | 619 (100%) | 1 234 (100%) |
| Population avec consommation à risque élevé ou très élevé | 322 (52%) | 319 (52%) | 641 (52%) |
| 12013A (1 an) | | | |
| Population totale | 137 (100%) | 415 (100%) | 552 (100%) |
| Population avec consommation à risque élevé ou très élevé | 42 (31%) | 141 (34%) | 183 (33%) |

⁸ SELINCRO : EPAR (European public assessment report). Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu>

Le traitement a été pris en moyenne un jour sur deux. Sur les trois études, le pourcentage d'interruption du traitement à 6 mois a été élevé, aussi bien dans la population totale (40%) que dans la sous-population avec « consommation à risque élevé ou très élevé » (42%). Les principaux motifs d'arrêt dans cette sous-population ont été le retrait de consentement (nalméfène = 15 %, placebo = 13%) et la survenue d'un événement indésirable (nalméfène = 14%, placebo = 5%).

Les caractéristiques de la population avec consommation « à risque élevé ou très élevé » étaient semblables à celles de la population totale :

L'âge moyen des patients a été de 44 à 53 ans selon les études. Entre 61 et 78% étaient des hommes. L'âge moyen au début des troubles était compris entre 32 et 38 ans et 26 à 41% d'entre eux avaient déjà été pris en charge pour leur alcoolodépendance.

Sur l'ensemble des 3 études, les patients buvaient en moyenne 10 à 11 verres par jour et avaient entre 19 et 23 jours de forte consommation par mois.

Entre 40 et 60 % d'entre eux avaient des GGT élevées.

08.2 Résultats d'efficacité sur les critères principaux de jugement

La population choisie pour l'analyse des résultats est la population FAS : l'ensemble des patients randomisés, à l'exclusion de ceux n'ayant jamais pris le médicament à l'étude, avec au moins une mesure d'efficacité post-inclusion sur les deux critères principaux au cours des 24 semaines de traitement. L'analyse a été réalisée sur la population FAS, dans la population totale. Il n'y a pas eu d'analyse en ITT.

Les résultats des trois études sur les deux co-critères principaux de jugement (Nombre de jours par mois de forte consommation et Consommation totale d'alcool par mois) sont présentés dans les tableaux 3, 4 et 5.

Pour rappel : 10 g d'alcool correspond à un verre standard (10 cl de vin à 12° ou 25 cl de bière à 5° ou 3 cl de whisky à 40°)

Dans la population globale des études (analyse FAS, cas observés)⁹, les résultats ont montré :
En termes de réduction du nombre de jours par mois de forte consommation entre la valeur de base et le 6^{ème} mois :

- une supériorité du nalméfène sur le placebo dans deux études (études 12014A et 12023A),
- une absence de différence entre nalméfène et placebo dans une étude (étude 12013A).

En termes de réduction de la consommation totale d'alcool (en g/jour) entre la valeur de base et le 6^{ème} mois :

- une supériorité du nalméfène sur le placebo dans une étude (étude 12014A).
- une absence de différence entre nalméfène et placebo dans deux études (études 12023A et 12013A).

Pour rappel, le plan d'analyse statistique prévoyait a priori une analyse des co-critères principaux dans la sous-population des patients ayant un risque élevé ou très élevé de consommation. Cependant, entre la sélection et la randomisation, il a été constaté une forte réduction de consommation d'alcool chez certains patients, qui n'ont pas été pris en compte dans l'analyse de la sous-population. L'analyse des résultats a donc été réalisée sur la sous-population de patients ayant maintenu un niveau de « consommation à risque élevé ou très élevé entre la visite de sélection et la visite de randomisation ».

Cette analyse *post-hoc* a montré que l'effet du traitement était plus prononcé dans cette sous-population de patients. Les résultats de cette population définie *a posteriori* (EPAR, p 34) comme population cible de l'AMM sont présentés à titre indicatif.

⁹ Population FAS ne prenant en compte que les patients pour lesquels les données sur la consommation d'alcool au 6^{ème} mois étaient disponibles

Tableau 3 : Résultats de l'étude 12014A, population FAS (Full analysis set)

| Etude 12014A | Population totale | | Patients à risque élevé ou très élevé (analyse post-hoc)* | |
|---|---|---------------|---|---------------|
| | nalméfène | placebo | nalméfène | placebo |
| Nombre de jours par mois de forte consommation (HDD en nb de j/mois) | | | | |
| Analyse principale : FAS en cas observés⁹ (MMRM) | N= 152 | N= 213 | N= 85 | N= 114 |
| HDD en nb de j/mois à l'inclusion, moyenne (SD) | 19,4 (7,3) | 19,6 (6,9) | 23,0 (5,9) | 23,1 (5,4) |
| Réduction entre la valeur de base et le 6 ^{ème} mois (SD) | -11,2 (0,6) | -8,9 (0,6) | - 11,6 (1,0) | - 8,0 (1,0) |
| Différence vs placebo (SD), [IC 95%], p vs placebo | - 2,3 (0,8) [-3,8 ; -0,8], p=0,002 | | - 3,7 (1,1) [-5,9 ; -1,5], p=0,001 | |
| Analyse de sensibilité : FAS en LOCF (ANCOVA) | N= 290 | N= 289 | N= 171 | N= 167 |
| HDD en nb de j/mois à l'inclusion, moyenne (SD) | 19,4 (7,3) | 19,6 (6,9) | 23,0 (5,9) | 23,1 (5,4) |
| Réduction entre la valeur de base et le 6 ^{ème} mois (SD) | -10,2 (0,6) | -8,4 (0,6) | - 10,6 (1,0) | - 7,6 (1,0) |
| Différence vs placebo (SD), [IC 95%], p vs placebo | - 1,7 (0,7) [-3,0 ; -0,4], p=0,010 | | - 3,0 (1,0) [-4,8 ; -1,1], p=0,002 | |
| Consommation totale d'alcool par mois (TAC en g/j) | | | | |
| Analyse principale : FAS en cas observés⁹ (MMRM) | N= 152 | N= 213 | N= 85 | N= 114 |
| TAC en g/j à l'inclusion moyenne (SD) | 84 (42) | 85 (42) | 102 (43) | 99 (40) |
| Réduction entre la valeur de base et le 6 ^{ème} mois (SD) | -50,7 (2,4) | -39,7 (2,2) | -58,3 (4,1) | -40,0 (3,9) |
| Différence vs placebo (SD), [IC 95%], p vs placebo | - 11,0 (3,0) [-16,8 ; -5,1], p<0,001 | | - 18,3 (4,4) [-26,9 ; -9,7], p<0,001 | |
| Analyse de sensibilité : FAS en LOCF (ANCOVA) | N= 290 | N= 289 | N= 171 | N= 167 |
| TAC en g/j à l'inclusion moyenne (SD) | 84 (42) | 85 (42) | 102 (43) | 99 (40) |
| Réduction entre la valeur de base et le 6 ^{ème} mois (SD) | -46,5 (2,3) | -37,7 (2,3) | - 54,2 (4,1) | -37,8 (4,1) |
| Différence vs placebo (SD), [IC 95%], p vs placebo | - 8,8 (2,8) [-14,3 ; -3,3], p=0,002 | | - 16,3 (4,0) [-24,2 ; -8,4], p<0,001 | |

*Population retenue par l'AMM

Tableau 4 : Résultats de l'étude 12023A, population FAS (Full analysis set)

| Etude 12023A | Population totale | | Patients à risqué élevé ou très élevé (analyse post-hoc)* | |
|---|--|-------------|---|--------------|
| | nalméfène | placebo | nalméfène | placebo |
| Nombre de jours par mois de forte consommation (HDD en nb de j/mois) | | | | |
| Analyse principale : FAS en cas observés⁹ (MMRM) | N= 212 | N= 229 | N= 103 | N= 111 |
| HDD en nb de j/mois à l'inclusion, moyenne (SD) | 19,8 (6,8) | 18,3 (7,0) | 22,7 (6,0) | 21,6 (6,4) |
| Réduction entre la valeur de base et le 6 ^{ème} mois (SD) | -12,3 (0,5) | -10,6 (0,5) | - 12,9 (0,9) | - 10,2 (0,9) |
| Différence vs placebo (SD), [IC 95%], p vs placebo | - 1,7 (0,7) [-3,1 ; -0,4], p=0,012 | | - 2,7 (1,2) [-5,0 ; -0,3], p=0,025 | |
| Analyse de sensibilité : FAS en LOCF (ANCOVA) | N= 329 | N= 326 | N= 148 | N= 155 |
| HDD en nb de j/mois à l'inclusion, moyenne (SD) | 19,8 (6,8) | 18,3 (7,0) | 22,7 (6,0) | 21,6 (6,4) |
| Réduction entre la valeur de base et le 6 ^{ème} mois (SD) | -11,8 (0,5) | -10,0 (0,5) | - 12,2 (0,9) | - 9,5 (0,9) |
| Différence vs placebo (SD), [IC 95%], p vs placebo | - 1,8 (0,6) [-3,0 ; -0,6], p=0,004 | | - 2,7 (1,1) [-4,8 ; -0,6], p=0,013 | |
| Consommation totale d'alcool par mois (TAC en g/j) | | | | |
| Analyse principale : FAS en cas observés⁹ (MMRM) | N= 212 | N= 229 | N= 103 | N= 111 |
| TAC en g/j à l'inclusion moyenne (SD) | 93 (46) | 89 (48) | 113 (48) | 108 (47) |
| Réduction entre la valeur de base et le 6 ^{ème} mois (SD) | -59,0 (2,3) | -54,1 (2,2) | -70,4 (4,0) | -60,1 (4,0) |
| Différence vs placebo (SD), [IC 95%], p vs placebo | - 5,0 (2,9) [-10,6 ; 0,7], NS | | - 10,3 (5,0) [-20,2 ; -0,5], p=0,040 | |
| Analyse de sensibilité : FAS en LOCF (ANCOVA) | N= 329 | N= 326 | N= 148 | N= 155 |
| TAC en g/j à l'inclusion moyenne (SD) | 93 (46) | 89 (48) | 113 (48) | 108 (47) |
| Réduction entre la valeur de base et le 6 ^{ème} mois (SD) | -57,6 (2,2) | -51,7 (2,2) | - 68,6 (3,9) | -57,7 (4,0) |
| Différence vs placebo (SD), [IC 95%], p vs placebo | - 5,9 (2,6) [-11,1 ; -0,7], p=0,026 | | - 10,9 (4,6) [-20,0 ; -1,8], p=0,019 | |

*Population retenue par l'AMM

Tableau 5 : Résultats de l'étude 12013A, population FAS (Full analysis set)

| Etude 12013A | Population totale | | Patients à risqué élevé ou très élevé (analyse post-hoc)* | |
|---|---------------------------------|---------------|---|--------------|
| | nalméfène | placebo | nalméfène | placebo |
| Nombre de jours par mois de forte consommation (HDD en nb de j/mois) | | | | |
| Analyse principale : FAS en cas observés⁹ (MMRM) | N= 320 | N= 110 | N= 102 | N= 32 |
| HDD en nb de j/mois à l'inclusion, moyenne (SD) | 15,2 (6,1) | 14,7 (6,1) | 19,1 (6,3) | 18,6 (6,4) |
| Réduction entre la valeur de base et le 6 ^{ème} mois (SD) | -9,8 (0,4) | -8,9 (0,6) | - 9,9 (0,9) | - 7,2 (1,4) |
| Différence vs placebo (SD), [IC 95%], p vs placebo | - 0,9 (0,6) [-2,1 ; 0,4], NS | | - 2,6 (1,5) [-5,5 ; 0,2], NS | |
| Analyse de sensibilité : FAS en LOCF (ANCOVA) | N= 415 | N= 137 | N= 141 | N= 42 |
| HDD en nb de j/mois à l'inclusion, moyenne (SD) | 15,2 (6,1) | 14,7 (6,1) | 19,1 (6,3) | 18,6 (6,4) |
| Réduction entre la valeur de base et le 6 ^{ème} mois (SD) | -9,7 (0,4) | -9,0 (0,6) | - 9,2 (1,0) | - 6,8 (1,4) |
| Différence vs placebo (SD), [IC 95%], p vs placebo | - 0,8 (0,6) [-2,0 ; 0,4], NS | | - 2,4 (1,4) [-5,2 ; 0,4], NS | |
| Consommation totale d'alcool par mois (TAC en g/j) | | | | |
| Analyse principale : FAS en cas observés⁹ (MMRM) | N= 320 | N= 110 | N= 102 | N= 32 |
| TAC en g/j à l'inclusion, moyenne (SD) | 75 (39) | 75 (41) | 100,4 (45,0) | 100,6 (46,9) |
| Réduction entre la valeur de base et le 6 ^{ème} mois (SD) | -49,0 (1,6) | -45,6 (2,6) | - 56,7 (4,3) | - 41,4 (6,6) |
| Différence vs placebo (SD), [IC 95%], p vs placebo | - 3,5 (2,9) [-9,2 ; 2,2], NS | | - 15,3 (1,1) [-29,1 ; -1,5], p=0,031 | |
| Analyse de sensibilité : FAS en LOCF (ANCOVA) | N= 415 | N= 137 | N= 141 | N= 42 |
| TAC en g/j à l'inclusion moyenne (SD) | 75 (39) | 75 (41) | 100,4 (45,0) | 100,6 (46,9) |
| Réduction entre la valeur de base et le 6 ^{ème} mois (SD) | -49,5 (1,8) | -45,5 (2,8) | - 53,0 (5,0) | -36,2 (7,2) |
| Différence vs placebo (SD), [IC 95%], p vs placebo | - 4,0 (3,2) [-9,9 ; 2,0], NS | | - 16,8 (7,2) [-31,0 ; -2,7], p=0,020 | |

*Population retenue par l'AMM

08.3 Résultats d'efficacité sur les critères secondaires de jugement

Dans l'évaluation des critères secondaires correspondant aux patients répondeurs (population globale et population à risque élevé ou très élevé) :

- Patients ayant abaissé leur niveau de risque de deux catégories ou plus sur l'échelle OMS,
- Patients descendus au niveau de risque le plus faible sur l'échelle OMS,
- Patients ayant réduit leur consommation d'au moins 70%,

le nalméfène a été supérieur au placebo uniquement dans l'étude 12014A (*Analyse FAS, MMRM*). De plus, cette supériorité du nalméfène vs placebo n'apparaît pas dans l'ensemble des analyses de sensibilité.

Les populations des études 12014A et 12023A ont été groupées pour l'analyse des critères secondaires d'efficacité. Il en a été de même pour la population ayant un niveau de consommation à risque élevé ou très élevé maintenu entre la visite de sélection et la visite de randomisation. Ces résultats sont présentés à titre indicatif et doivent être interprétés avec précaution (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Données groupées des études 12014A et 12023A, population FAS (Full analysis set)

| Etudes 12014A et 12023A groupées | Population Totale | | Patients à risqué élevé ou très élevé (analyse post-hoc)* | |
|--|-----------------------------|-------------------|---|-------------------|
| | nalméfène N= 619 | placebo N= 615 | nalméfène N= 319 | Placebo N= 322 |
| Patients ayant abaissé leur niveau de risque de deux catégories ou plus sur l'échelle OMS (RSDRL) | | | | |
| Analyse FAS (MMRM) | 69% | 61% | 57% | 42% |
| Odds Ratio, [IC 95%], p vs placebo | 1,49 [1,16 ; 1,91], p=0,002 | | 1,87 [1,35 ; 2,59], p<0,001 | |
| Analyse FAS, LREG (LOCF) | 65% | 60% | 52% | 40% |
| Odds Ratio, [IC 95%], p vs placebo | 1,27 [1,00 ; 1,63], NS | | 1,63 [1,18 ; 2,25], p=0,003 | |
| Analyse FAS, NR (valeurs manquantes = échec) | 42% | 46% | 34% | 32% |
| Odds Ratio, [IC 95%], p vs placebo | 0,83 [0,66 ; 1,05], NS | | 1,14 [0,81 ; 1,60], NS | |
| Patients descendus au niveau de risque le plus faible sur l'échelle OMS (RSDRL) | | | | |
| Analyse FAS (MMRM) | 60% | 55% | 43% | 32% |
| Odds Ratio, [IC 95%], p vs placebo | 1,36 [1,06 ; 1,75], p=0,017 | | 1,79 [1,27 ; 2,53], p<0,001 | |
| Analyse FAS, LREG (LOCF) | 58% | 55% | 40% | 31% |
| Odds Ratio, [IC 95%], p vs placebo | 1,19 [0,93 ; 1,53], NS | | 1,58 [1,12 ; 2,23], p=0,009 | |
| Analyse FAS, NR (valeurs manquantes = échec) | 37% | 42% | 27% | 24% |
| Odds Ratio, [IC 95%], p vs placebo | 0,83 [0,65 ; 1,06], NS | | 1,23 [0,84 ; 1,79], NS | |
| Patients ayant réduit leur consommation d'au moins 70% | | | | |
| Analyse FAS (MMRM) | 47% | 41% | 38% | 26% |
| Odds Ratio, [IC 95%], p vs placebo | 1,31 [1,03 ; 1,67], p=0,030 | | 1,88 [1,32 ; 2,70], p<0,001 | |
| Analyse FAS, LREG (LOCF) | 44% | 41% | 37% | 26% |
| Odds Ratio, [IC 95%], p vs placebo | 1,16 [0,91 ; 1,48], NS | | 1,75 [1,23 ; 2,52], p=0,002 | |
| Analyse FAS, NR (valeurs manquantes = échec) | 30% | 31% | 25% | 20% |
| Odds Ratio, [IC 95%], p vs placebo | 0,94 [0,73 ; 1,21], NS | | 1,44 [0,97 ; 2,13], NS | |

*Population retenue par l'AMM

08.4 Tolérance/Effets indésirables

La population évaluée porte sur les données groupées de la population globale des trois études 12014A, 12023A, 12013A.

Événements indésirables survenus au cours du traitement

L'incidence des événements indésirables a été de 75 % dans le groupe nalméfène versus 63 % dans le groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents (observés avec une fréquence $\geq 5\%$ dans l'un ou l'autre des groupes) ont été nausées, sensations vertigineuses et céphalées (**tableau 7**).

Ces événements ont été plus fréquents dans le groupe nalméfène que dans le groupe placebo (à l'exception de la rhinopharyngite).

Tableau 7 : Événements indésirables fréquents – études dans la dépendance à l'alcool.

| Terme | PBO | | NMF | |
|--|-----|--------|------|--------|
| | n | (%) | n | (%) |
| Nombre de patients | 797 | | 1144 | |
| Patients ayant des événements indésirables | 500 | (62,7) | 855 | (74,7) |
| Nausées | 47 | (5,9) | 253 | (22,1) |
| Sensations vertigineuses | 44 | (5,5) | 208 | (18,2) |
| Insomnie | 43 | (5,4) | 153 | (13,4) |
| Céphalées | 66 | (8,3) | 141 | (12,3) |
| Rhinopharyngite | 73 | (9,2) | 107 | (9,4) |
| Vomissements | 18 | (2,3) | 100 | (8,7) |
| Fatigue | 37 | (4,6) | 95 | (8,3) |
| Somnolence | 23 | (2,9) | 59 | (5,2) |

L'incidence des événements indésirables considérés comme « sévère » a été de 14% dans le groupe nalméfène versus 9% dans le groupe placebo. Ceux dont la fréquence a été $\geq 1\%$ ont été : nausées, sensations vertigineuses, insomnie, céphalées et vomissements.

Le délai médian de survenue de ces événements indésirables ainsi que la durée médiane ont été plus courts dans le groupe nalméfène que dans le groupe placebo. Dans le groupe nalméfène ce délai était compris entre 0 et 7 jours après la première prise de traitement.

Ces événements indésirables étaient transitoires. Au cours du deuxième mois de traitement et des mois suivants, l'incidence de ces événements indésirables a été plus faible qu'au cours du premier mois de traitement. Il n'a pas été notifié de récurrence de ces événements, quel que soit le schéma de prise du traitement.

L'incidence et le profil des événements indésirables n'a pas été différente entre la population ayant une « consommation à risque élevé ou très élevé » (75% dans le groupe nalméfène versus 62% dans le groupe placebo) et la population totale (ITT modifiée).

Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

Au total, 149 patients (13%) traités par nalméfène et 47 patients (6%) ayant reçu le placebo ont interrompu le traitement en raison d'une survenue d'événement indésirable. Les événements indésirables ayant entraîné une interruption de traitement avec une incidence $\geq 1\%$ dans le groupe nalméfène ont été : nausées, sensations vertigineuses, céphalées et fatigue. Dans le groupe placebo, aucun événement indésirable n'a donné lieu à une interruption de traitement pour 1% au moins des patients.

L'incidence des événements indésirables ayant entraîné une interruption de traitement n'a pas été différente entre la population ayant une « consommation à risque élevé ou très élevé » (16,4% dans le groupe nalméfène et 7,0% dans le groupe placebo) et la population totale (ITT modifiée).

Événements graves et décès

Sur l'ensemble des études, il y a eu 4 décès ; 2 dans le groupe placebo et 2 dans le groupe nalméfène :

- 2 cas de suicides dans le groupe placebo,
- 1 lésion traumatique du cerveau post-accident de la voie publique le patient était passager dans le groupe nalméfène,
- 1 mort subite (patient de 61 ans) dans le groupe nalméfène, cause de la mort non établie.

L'incidence des événements indésirables graves a été similaire dans les deux groupes (5% versus 4%). La plupart de ces événements a été jugée non liée au traitement par l'investigateur et ont été rarement à l'origine d'une interruption de traitement (1,7% versus 1,5%).

L'incidence et le profil d'événements indésirables graves n'ont pas été différents entre la population ayant une « consommation à risque élevé ou très élevé » (5,5% dans le groupe nalméfène et 3,5% dans le groupe placebo) et la population totale (ITT modifiée).

Tolérance à long terme

Le profil d'événements indésirables dans l'étude à 1 an 12013A a été semblable à celui observé dans les études à six mois (études 12014A et 12023A).

Plan de Gestion de risque Européen

Le plan de gestion de risques identifie les risques importants et informations manquantes suivants :

Risques importants identifiés :

- état confusionnel ; hallucinations, dissociation
- utilisation concomitante avec les opiacés

Risque important potentiel : utilisation hors AMM (consommation à risque moyen ou faible, abus d'alcool sans dépendance)

Informations manquantes :

- Populations particulières (femmes enceintes et allaitantes, enfants, personnes âgées)
- Polymorphisme génétique
- Groupes ethniques autres que caucasiens
- Surdosage
- Patients ayant des taux de transaminases (ALAT et ASAT) supérieurs à 3 fois la normale (patients exclus des essais cliniques)
- Patients avec des antécédents de convulsions, dont convulsions liées à un sevrage alcoolique
- Patients avec des comorbidités psychiatriques
- Patients avec des comorbidités somatiques telles que rénales, hépatiques, cardiaques, neurologiques
- Utilisation au long cours (> 1an)
- Utilisation concomitante avec d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central (antidépresseurs, antipsychotiques, anxiolytiques, hypnotiques).

Ces risques et informations manquantes seront couverts par un suivi de pharmacovigilance de routine, ainsi que par 3 études :

- une étude de cohorte prospective non-interventionnelle dans plusieurs pays d'Europe, ayant pour objectif de fournir des données sur les conditions d'utilisation et la fréquence de certains effets indésirables en particulier dans la population totale traitée et dans des sous-populations,
- une analyse rétrospective de bases de données dans plusieurs pays d'Europe,
- une étude pharmacocinétique chez les insuffisants rénaux.

Les mesures de minimisation de risque sont des mesures de routine (informations adéquates incluses dans le Résumé des Caractéristiques du Produit sections 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 5.2, 5.3) ; aucune activité supplémentaire de minimisation de risque n'est requise.

08.5 Résumé & discussion

Le nalméfène (1cp/jour au besoin), a été comparé au placebo dans trois études (études 12014A, 12023A et 12013A) pendant 6 mois dans les études 12014A et 12023A ; et 1 an dans l'étude 12013A. Tous les sujets bénéficiaient en plus d'un suivi psychosocial.

Les patients inclus étaient des adultes ayant une alcoolodépendance selon la classification DSM-IV et avaient divers niveaux de risque de consommation d'alcool (selon l'échelle Drinking Risk Level établie par l'OMS). Un total de 604 patients a été randomisé dans l'étude 12014A (306 dans le groupe nalméfène versus 298 dans le groupe placebo), 718 dans l'étude 12023A (358 vs 360) et 675 dans l'étude 12013A (509 vs 166). A l'inclusion, environ 80% des patients dans chacune des études avait un niveau de risque de consommation d'alcool « élevé ou très élevé » et environ 20% avait un niveau de risque « modéré ». La consommation moyenne d'alcool était d'environ 20 jours de forte consommation par mois (sur 28 jours par mois) et d'environ 85 à 90 g/jour.

Deux co-critères principaux de jugement de l'efficacité étaient définis :

- réduction du nombre mensuel de jours de forte consommation (Heavy Drinking Days, HDD), entre l'inclusion et le mois 6.
- réduction de la consommation journalière d'alcool, en grammes (Total Alcohol Consumption, TAC), entre l'inclusion et le mois 6.

L'analyse principale a été réalisée selon un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) sur la population FAS (full analysis set, en cas observés), définie par l'ensemble des patients randomisés, à l'exclusion de ceux n'ayant jamais pris le médicament à l'étude, avec une mesure d'efficacité post-inclusion sur les deux critères principaux au cours du 6^{ème} mois de traitement. Cette analyse a montré que :

En termes de réduction du nombre mensuel de jours de forte consommation entre la valeur de base et le 6^{ème} mois,

- nalméfène a été supérieur au placebo dans deux études mais cette différence n'est pas cliniquement pertinente :
 - -11,2 vs -8,9 j/mois; $p=0,002$ soit une différence de -2,3 j/mois (étude 12014A)
 - -12,3 vs -10,6 j/mois; $p=0,012$ soit une différence de -1,7 j/mois (étude 12023A)
- nalméfène n'a pas été différent du placebo dans la troisième étude :
 - -9,8 vs -8,9 j/mois (étude 12013A)

Le plan d'analyse statistique prévoyait une différence de 3 jours/mois.

En termes de réduction de la consommation journalière d'alcool (en g/jour) entre la valeur de base et le 6^{ème} mois,

- nalméfène a été supérieur au placebo dans une étude :
 - -50,7 vs -39,7 g/j ; $p<0,001$ soit une différence de -11 g/j (étude 12014A). Cette différence est non cliniquement pertinente.
- nalméfène n'a pas été différent du placebo dans deux études :
 - -59,0 vs -54,1 g/j (étude 12023A)
 - -49,0 vs -45,6 g/j (étude 12013A)

Le plan d'analyse statistique prévoyait une différence absolue de 12 g/j.

Une analyse *post-hoc* a montré que l'effet du traitement était plus prononcé dans la sous-population de patients **ayant un niveau de « consommation à risque élevé ou très élevé maintenu entre la visite de sélection et la visite de randomisation »** (consommation

≥ 60 g/jour chez l'homme et ≥ 40 g/jour chez la femme). Cette population définie *a posteriori* a donc constitué le rationnel pour l'attribution de l'autorisation de mise sur le marché (cf EPAR⁸).

Dans cette sous-population ayant un niveau de consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé maintenu entre la visite de sélection et la visite de randomisation retenue par l'AMM, l'analyse principale a montré que :

En termes de réduction du nombre mensuel de jours de forte consommation entre la valeur de base et le 6^{ème} mois,

- nalméfène a été supérieur au placebo dans deux études (études 12014A et 12023A) :
 - -11,6 vs -8,0 j/mois ; p=0,001) soit une différence de -3,7 j/mois (étude 12014 A)
 - -12,9 vs -10,2 j/mois ; p=0,025 soit une différence de -2,7 j/mois (étude 12023A)
- nalméfène n'a pas été différent du placebo dans une étude :
 - -9,9 vs -7,2 j/mois (étude 12013A)

En termes de réduction de la consommation journalière d'alcool (g/jour) entre la valeur de base et le 6^{ème} mois,

- nalméfène a été supérieur au placebo dans les trois études :
 - -58,3 vs -40,0 g/j ; p<0,001), soit une différence de -18,3 g/j (étude 12014 A)
 - -70,4 vs -60,1g/j ; p=0,040 soit une différence de -10,3 g/j (étude 12023A)
 - -56,7 vs -41,4g/j ; p=0,031) soit une différence de -15,3 g/j (étude 12013A)

Globalement, le pourcentage d'interruption de traitement à 6 mois a été élevé, aussi bien dans la population totale (40%) que dans la sous-population avec « consommation à risque élevé ou très élevé » (42%). Le principal motif d'arrêt, dans cette sous-population, a été le retrait de consentement (nalméfène = 15 %, placebo = 13%) suivi de la survenue d'un événement indésirable (nalméfène = 14%, placebo = 5%).

La portée des conclusions de ces études est limitée par :

- l'absence d'analyse en ITT, de ces études de supériorité, ce d'autant que les analyses de sensibilité avec imputation des données manquantes comme « échec » (analyse proche d'une analyse ITT) n'ont pas mis en évidence de différence entre nalméfène et placebo sur les critères secondaires (Patients ayant abaissé leur niveau de risque de deux catégories ou plus sur l'échelle OMS, patients descendus au niveau de risque le plus faible sur l'échelle OMS, patients ayant réduit leur consommation d'au moins 70%).
- une transposabilité des résultats non assurée en vie réelle. En effet, les résultats de la sous population retenue par l'AMM sont issus d'une analyse *post hoc* portant non seulement sur les patients les plus sévères, mais aussi parmi ceux-ci, sur les meilleurs observants, à savoir ceux pour lesquels une valeur a été enregistrée pour les deux critères principaux au 6^{ème} mois (population FAS en cas observés).

Au total, la quantité d'effet observée avec le nalméfène (SELINCRO) dans ces études est faible dans la sous-population de patients ayant un niveau de « consommation à risque élevé ou très élevé maintenu entre la visite de sélection et la visite de randomisation » (consommation ≥ 60 g/jour chez l'homme et ≥ 40 g/jour chez la femme), sous réserve d'un suivi psychosocial et d'une bonne observance du traitement.

Tolérance :

Le profil de tolérance a été évalué sur l'ensemble des patients des trois études randomisées à l'exclusion de ceux n'ayant jamais reçu le traitement. Dans le groupe nalméfène par rapport au groupe placebo :

- 75 % vs 63 % des patients ont rapporté au moins un événement indésirable.
- les événements indésirables les plus fréquents et de fréquence ≥ 5% ont été : nausées, sensations vertigineuses, insomnies et céphalées.
- 13% vs 6 % des patients ont interrompu le traitement en raison d'un événement indésirable.

- les événements indésirables ayant entraîné une interruption de traitement avec une incidence $\geq 1\%$ ont été : nausées, sensations vertigineuses, céphalées et fatigue.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

Les trois médicaments disponibles en France (acamprosate, naltrexone et disulfirame) ont une AMM limitée au maintien de l'abstinence après sevrage. Aucun médicament n'a une AMM pour la réduction ou l'arrêt de la consommation d'alcool.

SELINCRO constitue, en association à un suivi psychosocial, une option thérapeutique dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiatement. Le bénéfice potentiel du traitement est conditionné par l'observance du patient.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► L'alcoolodépendance est une pathologie sévère, pouvant engager le pronostic vital du patient. En effet, la consommation abusive d'alcool a été identifiée comme un facteur de risque important de maladies chroniques (principalement cancers, maladies cardiovasculaires, cirrhose du foie) et de comportements à risques¹⁰.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif, qui vise à réduire la consommation excessive d'alcool, chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat. SELINCRO doit être instauré uniquement chez les patients pour lesquels une consommation d'alcool à risque élevé persiste 2 semaines après l'évaluation initiale.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

► Cette spécialité est un médicament de première intention en association à un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool.

► Il n'existe pas d'alternatives médicamenteuses à cette spécialité ayant une AMM dans cette indication.

► Intérêt de santé publique :

La lutte contre la consommation excessive d'alcool est une priorité de santé publique, avec deux objectifs identifiés dans la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 :

- diminuer la consommation annuelle moyenne d'alcool par habitant de 20% (passer de 10,7 litres par an et par habitant en 1999 à 8,5 l/an/habitant en 2008)
- réduire la prévalence de l'usage à risque ou nocif de l'alcool et prévenir l'installation de la dépendance.

¹⁰ Rehm J. *et al.* Alcohol and Global Health 1. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. The Lancet 2009 ; 373 : 2223-2233

Ces objectifs n'ont pas été atteints, comme le constate le HCSP¹¹, et la situation semble même s'aggraver, notamment chez les jeunes et les catégories socio-professionnelles les plus à risque.

Le plan gouvernemental de lutte contre la drogue et les conduites addictives pour 2013-2017 reprend pour partie ces objectifs et se fixe notamment comme objectif de « soutenir les recherches sur de nouvelles stratégies thérapeutiques de lutte contre les comportements addictifs à l'alcool.

Les « buveurs à risques chroniques », définis par une consommation journalière comprise entre 3 et 7 verres par jour, représentent 9 % des 18-75 ans et 14% des 18-24 ans en 2010. Cette proportion de « buveurs à risques chroniques » a augmenté de 7,6% depuis 2005. La proportion de « buveurs à risque de dépendance », définie par une consommation supérieure à 49 verres par semaine, est passée de 0,9% en 2005 à 1,2% en 2010 (soit environ 520 000 personnes) parmi les 18-75 ans.

Le fardeau de santé publique représenté par la consommation excessive d'alcool est donc important et le besoin de prise en charge n'est actuellement pas ou insuffisamment couvert.

La Société Française d'Alcoologie rappelle dans ces différentes recommandations que « la prescription d'un traitement médicamenteux, tout spécialement dans les conduites addictives, doit toujours s'inscrire dans une prise en charge globale et qu'un traitement médicamenteux ne peut être la seule intervention addictologique. L'accompagnement psychosocial reste la base du traitement des conduites addictives.

Il existe un accord professionnel fort pour considérer que le soutien psychologique assuré par tout thérapeute formé, est le fondement même de la prise en charge de toute personne en difficulté avec l'alcool.¹²

Au-delà de l'effet, même minime, du médicament, une consommation excessive d'alcool doit être prise en charge de manière globale, en incluant les aspects psychosociologiques. Il importe donc de garantir un accès des personnes le nécessitant à l'ensemble des thérapeutiques recommandées.

Selincro®, de par la possibilité de mettre en œuvre une stratégie alterne à celle du sevrage, dans la lutte contre la consommation excessive d'alcool pourrait contribuer à apporter une réponse au besoin de santé publique identifié chez les patients alcoolo-dépendants ayant une consommation à risque élevé ou très élevé. Cependant, les données disponibles n'apportent que peu d'éléments pour le démontrer. En conséquence, il n'est attendu qu'un intérêt de santé publique faible pour la spécialité Selincro®.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SELINCRO est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat. » et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 30 %

¹¹ « Objectifs de santé publique : évaluations des objectifs de la loi du 9 août 2004 et propositions », HCSP, avril 2010.

¹² Modalités de l'accompagnement du sujet alcoolodépendant après un sevrage, conférence de consensus ANAES-SFA, 2001

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au vu des données disponibles, la commission considère que SELINCRO, en association à une prise en charge psychosociale, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à une prise en charge psychosociale seule dans le traitement de l'alcoolodépendance.

010.3 Population cible

La population cible de SELINCRO est constituée par les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiatement.

Dans cette population, SELINCRO doit être débuté uniquement chez les patients pour lesquels une consommation d'alcool à risque élevé persiste 2 semaines après l'évaluation initiale.

L'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) estime à cinq millions le nombre de personnes que leur usage d'alcool expose à des difficultés d'ordre médical, psychologique et social, et à deux millions les personnes dépendantes de l'alcool en France¹³.

Cependant, la population susceptible de recevoir un traitement par SELINCRO est beaucoup plus restreinte, car cette estimation ne prend pas en compte le fait que :

- d'une part toutes les personnes alcoolodépendantes ne sont pas repérées, ni pris en charge par le système de soins ;
- d'autre part, certains patients nécessiteront un sevrage immédiat, d'autres choisiront un objectif de réduction, et pourront être éligibles à SELINCRO.

A titre indicatif, selon une enquête française d'opinion auprès des membres de la SFA¹⁴, un tiers des praticiens estiment qu'au moins la moitié de leurs patients choisiraient un objectif de réduction de leur consommation d'alcool par rapport à un objectif d'abstinence, au moins dans un premier temps.

Par ailleurs, dans l'étude 12013A, étude ayant inclus des patients alcoolodépendants de tous niveaux de risques (risque faible à très élevé), le pourcentage de patients avec un niveau de consommation à risque élevé ou très élevé à l'inclusion et ayant maintenu ce niveau de risque jusqu'à la randomisation n'a été que de 28% (187/ 655 patients randomisés et traités).

Par extrapolation à partir de ces données, la population cible pourrait être estimée au maximum à 280 000 patients.

010.4 Recommandations de la Commission

► Cet avis est conditionnel à la réalisation par le laboratoire et en collaboration avec les centres de référence en alcoologie, d'une fiche d'information destinée aux prescripteurs permettant de définir les modalités de traitement : critères d'entrée, de suivi avec réévaluation systématique à 6 mois et d'arrêt du traitement. Cette fiche devra être validée par la Haute Autorité de santé.

¹³ Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), *Alcool, dommages sociaux, abus et dépendance*, Collection expertise collective, Editions Inserm, 2003

¹⁴ Luquiens et al, *Is Controlled Drinking an Acceptable Goal in the Treatment of Alcohol Dependence? A Survey of French Alcohol Specialists*. Alcohol 2011 ;46:586-91

► Conditions de prise en charge :

Compte-tenu de la difficile transposabilité des résultats des études cliniques en vie réelle en raison d'une part, de la faiblesse de la quantité d'effet de ce produit et des arrêts fréquents (40%) du traitement observés dans les études, et d'autre part de la nécessité d'un accompagnement psychosocial qui ne sera pas réalisable en pratique de ville par les médecins généralistes, la Commission recommande :

- en application des articles L.5123-2 du code de la santé publique et L.162-17 du code de la sécurité sociale, que la primo-prescription de SELINCRO soit restreinte pendant la première année de commercialisation, aux spécialistes en addictologie ou alcoologie, ou médecins des CSAPA, ou aux médecins des consultations d'addictologie hospitalières,
- un suivi en vie réelle des conditions d'utilisation de ce produit, et de son impact sur la morbidité afin de procéder à une réévaluation d'ici 1 an.

► Conditionnements :

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.