



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 janvier 2012

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2006 (JO du 28/05/2008).

AOTAL 333 mg, comprimé enrobé gastro-résistant
B/60 comprimés (CIP 329 761-5)
B/ 180 comprimés (CIP 375 170-6)

Laboratoire MERCK SERONO

acamprosate

Code ATC : N07BB03 (médicament utilisé dans la dépendance alcoolique)

Liste II

Date de l'AMM initiale (procédure nationale) : 24/07/1987

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indication thérapeutique :

«L'acamprosate est indiqué dans le "maintien de l'abstinence chez le patient alcoolodépendant". Il doit être associé à la prise en charge psychologique.»

Posologie :

cf. RCP.

Données de prescription :

Cette spécialité a fait l'objet de 253 000 prescriptions selon les données EPPM-IMS Health (cumul mobile annuel août 2011), dans l'indication de l'AMM.

Analyse des données disponibles :

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques, notamment :

- Une méta-analyse Cochrane¹ publiée en 2011 évaluant l'efficacité et la tolérance de l'acamprosate (N=3233) versus placebo (N=2939) et naltrexone (N=402) chez des patients alcoolodépendants. Ont été inclus dans cette analyse 24 essais cliniques randomisés, contrôlés, réalisés en double aveugle.

Acamprosate versus placebo (24 essais cliniques – durée de traitement de 8 semaines à 1 an)

Associé à une prise en charge psychosociale, l'acamprosate a réduit le risque de rechute après désintoxication (RR 0,86 ; IC95% [0,81-0,91]) et a augmenté la durée cumulée d'abstinence (différence moyenne 10,94 jours ; IC95% [5,08-16,81]) en comparaison à un placebo (critères principaux de jugement).

Concernant les critères secondaires de jugement, aucune différence n'a été observée entre l'acamprosate et le placebo quant aux taux de gammaglutamyltransferase et sur la reprise d'une consommation abusive d'alcool. En termes de tolérance, seule la diarrhée a été plus fréquente sous acamprosate que sous placebo (différence de risque de 0,11 ; IC95% [0,09-0,13]).

Acamprosate versus naltrexone (3 essais cliniques – durée de traitement de 12 à 16 semaines)

Aucune différence n'a été observée entre ces deux traitements sur le risque de rechute et sur la durée cumulée d'abstinence (critères principaux de jugement).

Concernant les critères secondaires de jugement, en comparaison à la naltrexone, l'acamprosate a été associé à des taux supérieurs de gammaglutamyltransferase (différence moyenne de 9,7 ; IC95% [5,18-14,22]) ainsi qu'à un risque plus élevé de diarrhée (différence de risque de 0,27 ; IC95% [0,21-0,33]). Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement sur la reprise d'une consommation abusive d'alcool.

Le laboratoire a également fourni des données de tolérance couvrant les périodes du 1^{er} mars 2007 au 28 février 2010 (données françaises) et du 1^{er} août 2003 au 31 juillet 2008 (données internationales).

Depuis l'avis précédent de la Commission de la transparence du 15 novembre 2006, des rectificatifs d'AMM ont été réalisés. Ces derniers concernent principalement l'ajout d'effets indésirables, d'une mise en garde supplémentaire et l'utilisation de cette spécialité chez la femme enceinte (cf. annexe).

Les données acquises de la science sur la pathologie concernée et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte² :

Selon le NICE (2011), l'acamprosate ou la naltrexone, associées à une prise en charge psychologique, représente une option chez les patients alcoolodépendants modérés à sévères après une phase de sevrage réussie.

Au total, ces données ne modifient pas le service médical rendu d'AOTAL (avis du 15 novembre 2006).

¹ Rösner S *et al.* Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9.

² National Institute for Health and Clinical Excellence. Alcohol-use disorders. Diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. NICE clinical guideline 115. Issue date: February 2011.

Réévaluation du 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 risques³.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité **reste important** dans l'indication de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

³ 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. Vol 373, 2223-2233, June 27, 2009

1
2

ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP D'AOTAL INTERVENUES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Rubriques modifiées	RCP en vigueur lors du dernier dossier de renouvellement	RCP en vigueur le 10/05/2007	RCP en vigueur le 21/10/2008	RCP en vigueur le 11/05/2010
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	L'acamprosate n'est pas un traitement des symptômes aigus du sevrage alcoolique. En l'absence de données cliniques, l'acamprosate ne peut être recommandé chez les patients de moins de 18 ans et chez les sujets âgés de plus de 65 ans. En l'absence de données cliniques, l'acamprosate ne peut être recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (Groupe C de la classification de Child-Plugh)	<i>Non modifié</i>	L'acamprosate n'est pas un traitement des symptômes aigus du sevrage alcoolique. En l'absence de données cliniques, l'acamprosate ne peut être recommandé chez les patients de moins de 18 ans et chez les sujets âgés de plus de 65 ans. En l'absence de données cliniques, l'acamprosate ne peut être recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (Groupe C de la classification de Child-Plugh). Alcool, dépression et suicide étant étroitement liés, il convient de surveiller tout changement d'humeur ou de comportement chez les patients en cours de sevrage sous acamprosate.	<i>Non modifié</i>
4.6 Grossesse et allaitement	Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'acamprosate lorsqu'il est	Les données animales sont rassurantes mais les données cliniques sont encore insuffisantes. Cependant, le maintien de l'abstinence en cours de grossesse étant primordial, l'utilisation de l'acamprosate est envisageable quel que soit le terme de la grossesse. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour	<i>Non modifié</i>	<i>Non modifié</i>

Rubriques modifiées	RCP en vigueur lors du dernier dossier de renouvellement	RCP en vigueur le 10/05/2007	RCP en vigueur le 21/10/2008	RCP en vigueur le 11/05/2010
	<p>administré pendant la grossesse.</p> <p>En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'acamprosate pendant la grossesse.</p> <p>L'acamprosate est déconseillé chez la femme qui allaite en l'absence d'études du passage de l'acamprosate dans le lait corporel.</p>	<p>évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'acamprosate lorsqu'il est administré pendant la grossesse.</p> <p>En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'acamprosate pendant la grossesse.</p> <p>L'acamprosate est déconseillé chez la femme qui allaite en l'absence d'études du passage de l'acamprosate dans le lait corporel.</p>		
4.8. Effets indésirables	<p>Les effets indésirables dus à l'acamprosate sont modérés et transitoires.</p> <p>Ces effets sont essentiellement de nature gastro-intestinale et dermatologique. Les effets indésirables gastro-intestinaux sont les suivants : diarrhées, et moins fréquemment nausées, vomissements et douleurs abdominales.</p> <p>Le principal effet indésirable dermatologique est représenté par un prurit ; un érythème maculo-papuleux a été rapporté.</p> <p>Une diminution ou une augmentation de la libido, une frigidité ou une impuissance ont également été rapportées par des patients traités par acamprosate, comme par des patients traités par placebo.</p>	<i>Non modifié</i>	<p>Les effets indésirables dus à l'acamprosate sont modérés et transitoires.</p> <p>Ces effets sont essentiellement de nature gastro-intestinale et dermatologique.</p> <p>Les effets indésirables gastro-intestinaux sont les suivants : diarrhées, et moins fréquemment nausées, vomissements et douleurs abdominales.</p> <p>Le principal effet indésirable dermatologique est représenté par un prurit ; un érythème maculo-papuleux a été rapporté.</p> <p>Une diminution ou une augmentation de la libido, une frigidité ou une impuissance ont également été rapportées par des patients traités par acamprosate, comme par des patients traités par placebo.</p> <p>Les effets indésirables ont été classés selon la fréquence utilisée ci-après: Très fréquent (≥1/10) Fréquent (≥1/100, <1/10) Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) Rare (≥1/10 000, <1/1 000) Très rare (<1/10 000) Affections gastro-intestinales</p>	<i>Non modifié</i>

Rubriques modifiées	RCP en vigueur lors du dernier dossier de renouvellement	RCP en vigueur le 10/05/2007	RCP en vigueur le 21/10/2008	RCP en vigueur le 11/05/2010
			<p>Très fréquent: diarrhée. Fréquent: douleurs abdominales, nausées, vomissements. Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquent: prurit, érythème maculopapuleux. Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent: frigidité et impuissance. Affections psychiatriques Fréquent: diminution de la libido. Peu fréquent: augmentation de la libido. Autres effets indésirables issus de la notification spontanée Affections de la peau et du tissu sous-cutané Eruptions vésiculo-bulleuses. Affections du système immunitaire Réactions d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quincke, réaction anaphylactique).</p>	
6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur	60 ou 120 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.	<i>Non modifié</i>	<i>Non modifié</i>	60, ou 120 ou 180 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.
8 NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	<p>· 329 761-5: 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).</p> <p>· 347 480-4: 120 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).</p>	<i>Non modifié</i>	<i>Non modifié</i>	<p>· 329 761-5 ou 34009 329 761 5 7: 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).</p> <p>· 347 480-4 ou 34009 347 480 4 2: 120 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).</p> <p>· 375 170-6 ou 34009 375 170 6 5: 180 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).</p>