

Haute Autorité de santé

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS
13 avril 2005

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 15 mai 2000 par avis de renouvellement (JO du 3 juin 2000).

REVIA 50 mg, comprimé pellicule sécable
Boîte de 28 comprimés

Laboratoires BRISTOL MYERS SQUIBB

chlorhydrate de naltrexone

Liste I

Date de l'AMM: 19/09/96

Motif de la demande :

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

chlorhydrate de naltrexone

1.2. Indication

Traitement de soutien dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants.

1.3. Posologie

La naltrexone n'est pas un traitement de la période de sevrage. 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.

Ce traitement est adapté aux patients souffrant d'une alcoolodépendance psychique.

La posologie est d'un comprimé à 50 mg par jour par voie orale. La durée du traitement est de 3 mois en l'absence de donnée clinique pour des durées supérieures.

Lors des essais cliniques, son efficacité a été montrée chez des patients présentant une alcoolodépendance psychique, sans autre dépendance associée (sauf nicotinique) ni comorbidité psychiatrique telle que psychose, démence, dépression sévère.

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 5 février 1997 (inscription)

Efficacité démontrée à 3 mois avec une tolérance assez bonne. Alternatives limitées. Bien qu'agissant par des mécanismes d'action différents, REVIA apporte une amélioration du service médical rendu du même ordre que celle d'AOTAL 333 mg.

Avis de la Commission du 5 janvier 2000 (avis de renouvellement)

Pas de donnée particulière. Attente des résultats de la réévaluation.
Avis favorable au maintien de l'inscription.

Avis de la Commission du 8 mars 2000 (réévaluation du SMR)

Rapport efficacité / effets indésirables moyen. SMR important.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2005)

N	SYSTEME NERVEUX
N07	AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX
N07B	MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LES PHÉNOMÈNES DE DÉPENDANCE
N07BB	MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LA DÉPENDANCE ALCOOLIQUE
N07BB04	NALTREXONE

3.2. Médicaments de comparaison

Médicament de première intention :

- acamprosate : AOTAL 333 mg, comprimé enrobé gastro-résistant

Bien que le mécanisme d'action soit différent, AOTAL vise comme REVIA à réduire l'appétence pour l'alcool et est indiqué dans le maintien de l'abstinence chez le patient alcoolodépendant. Il doit être associé à la prise en charge psychologique.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments de seconde intention

Médicaments ayant comme principe actif le disulfiram (effet antabuse) indiqués comme adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance :

- disulfirame : ESPERAL 500 mg, comprimé
- disulfirame – nicotinamide – adénine : T.T.D B3 B4, comprimé

3.4. Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement
AOTAL 333 mg

Le plus économique en coût de traitement
T.T.D B3 B4, comprimé

Le dernier inscrit
AOTAL 333 mg (JO 10 novembre 1988)

4. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES/ REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Nouvelles données comparatives

Deux essais comparant l'acamprosate à la naltrexone ont été publiés depuis le dernier renouvellement.

1) Etude Rubio et al. Naltrexone versus acamprosate : one year follow up of alcohol dependance treatment. Alcohol and alcoholism. 2001. Vol 36, n°5, 419-425.

Etude randomisée, ouverte, comparant chez 157 patients ayant une dépendance modérée à l'alcool et ayant suivi une cure de désintoxication, l'efficacité et la tolérance de l'acamprosate (6 comprimés par jour¹) à celles de la naltrexone (1 comprimé par jour).

La durée de l'étude a été de 12 mois.

Une prise en charge psychologique (thérapie de groupe, entretien avec un psychiatre toutes les semaines pendant les 3 premiers mois puis tous les 15 jours) et des traitements symptomatiques (anxiété, insomnie) étaient associés au traitement évalué.

Résultats :

Les arrêts de traitement ont été plus fréquents dans le groupe acamprosate (18/80) que dans le groupe naltrexone (8/77). Treize des 18 patients ayant arrêté l'essai dans le groupe acamprosate ont souhaité ne plus poursuivre le traitement après une rechute (1 dans le groupe naltrexone) ; 2 patients sur 8 ayant arrêté l'essai du groupe naltrexone ont arrêté à cause d'effets indésirables (aucun dans le groupe acamprosate).

Sur les 2 critères d'évaluation primaires :

- une différence en faveur de la naltrexone a été observée sur le délai moyen avant rechute² (63 jours versus 42).
- le nombre de jours cumulés d'abstinence a été supérieur dans le groupe traité par naltrexone (243 jours) par rapport au groupe acamprosate (180 jours).

Il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes sur le délai moyen avant la première reprise d'alcool (44 jours groupe naltrexone versus 39 groupe acamprosate) mais

A 1 an, le nombre de patients sans rechute a été plus important dans le groupe traité par naltrexone (32/77, 41%) que dans le groupe traité par acamprosate (14/80, 17%).

¹ 5 comprimés par jour pour les patients de petit poids

² définie comme une prise d'au moins 5 verres d'alcool dans la journée pour un homme (4 pour une femme)

Les effets indésirables ont été plus fréquents dans le groupe traité par naltrexone que dans le groupe acamprosate : nausées (25% versus 4%), douleurs abdominales (23% versus 4%), endormissement (35% versus 2%), céphalées (13% versus 6%). Dans 2 cas sur 8, des événements indésirables ont été à l'origine d'arrêt de traitement dans le groupe naltrexone (aucun dans le groupe acamprosate).

2) Kiefer et al. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism. A double blind, placebo controlled study. Arch Gen Psychiatry. 2003 ; 60 : 92-99.

Etude randomisée, double aveugle, incluant un bras placebo, et comparant l'efficacité de la naltrexone à celle de l'acamprosate sur la prévention des rechutes chez des sujets alcoolodépendants. L'efficacité de l'association naltrexone/acamprosate a également été évaluée par rapport à chaque produit utilisé en monothérapie.

La durée de l'étude a été de 12 semaines.

Après sevrage alcoolique, 160 patients ont été inclus dans 4 groupes de traitement :

- groupe naltrexone 50 mg par jour
- groupe acamprosate 1998 mg par jour
- groupe naltrexone + acamprosate
- groupe placebo

Parallèlement au traitement, les patients participaient à une psychothérapie de groupe chaque semaine.

Les traitements symptomatiques psychotropes n'étaient pas autorisés pendant l'essai (anxiolytiques, neuroleptiques..)

Critères d'évaluation :

- délai avant première prise d'alcool
- rechute (définie comme une prise d'au moins 5 verres d'alcool dans la journée)

Résultats :

Le nombre de patients ayant arrêté l'essai pour une raison autre que la rechute, a été de 6 dans le groupe naltrexone, 4 dans le groupe acamprosate et 5 dans le groupe association (aucun dans le groupe placebo).

Sur les 2 critères d'évaluation, la naltrexone et l'acamprosate ont été plus efficaces que le placebo. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre ces 2 produits sur le nombre de patients ayant rechuté (12 patients sur 40 dans le groupe naltrexone versus 17/40 dans le groupe acamprosate). L'association des 2 produits a été plus efficace (9/40 patients rechuteurs) que l'acamprosate seul mais n'a pas été supérieure à la naltrexone seule.

En termes de tolérance, 11 patients sur 160 ont arrêté le traitement à cause d'événements indésirables (aucun dans le groupe placebo, 4 dans le groupe naltrexone, 3 dans le groupe acamprosate, 4 dans le groupe naltrexone+acamprosate). Il n'a pas été observé de différences entre les 4 groupes

de traitement sauf pour les diarrhées, nausées qui sont apparues plus fréquentes dans le groupe traité par l'association des 2 principes actifs.

4.2. Conclusion

Les publications de deux nouveaux essais comparant l'acamprosate à la naltrexone ont été présentés.

Les résultats de l'essai en ouvert à 1 an ont été en faveur de la naltrexone par rapport à l'acamprosate sur le nombre moyen de jours cumulés d'abstinence, sur le délai avant rechute et sur le taux de rechute. Le délai avant première reprise d'alcool n'a pas été différent entre les 2 groupes. Les effets indésirables de la naltrexone ont été plus fréquents mais n'ont pas conduit à des arrêts de traitement plus fréquents que dans le groupe acamprosate.

Dans l'essai en double aveugle à court terme (3 mois), il n'a pas été montré de différence sur le nombre de patients rechuteurs ou sur le délai avant première reprise d'alcool entre les groupes naltrexone seule et acamprosate. Sur ces 2 critères, les résultats concernant l'efficacité de l'association acamprosate/naltrexone sont en faveur de cette association par rapport à l'acamprosate seul mais pas par rapport à la naltrexone seule.

L'interprétation de ces résultats doit cependant être réservée au regard des limites méthodologiques des études (essai en simple aveugle, absence de bras placebo, nombre limité de patients pour le premier essai et courte durée, faible nombre de sujets pour la seconde étude). Les résultats ne permettent pas de conclure à la supériorité d'un des produits par rapport à l'autre, ce qui apparaît cohérent avec les récentes revues de la littérature.

Des données complémentaires sont nécessaires, notamment sur la période optimale de traitement par naltrexone car les données d'efficacité à long terme de la naltrexone font toujours défaut³.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Les données sur l'utilisation de REVIA présentées sont issues des panels de prescription et sont limitées : la posologie moyenne journalière est de 1,1 comprimé et une co-prescription avec des tranquillisants est observée dans 63% des cas.

³ Krystal J.H. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. N Engl J Med 2001 ; 345 : 1734-39. Différence non significative versus placebo à 12 mois sur le pourcentage de jours durant lesquels le patient a pris de l'alcool.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Les conséquences médicales et sociales de l'alcoolisme sont graves. Il s'agit d'une pathologie fréquente qui peut engager le pronostic vital à long terme. L'alcoolodépendance constitue un problème de santé publique.

L'efficacité de la naltrexone a principalement été montrée sur de courtes périodes (12 semaines). Elle est modérée.

Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses. REVIA est un médicament de 1^{ère} intention.

Les nouvelles données ne modifient pas le service médical rendu par REVIA précédemment défini comme important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

En 2001, ont été publiées les recommandations d'une conférence de consensus sur les modalités de l'accompagnement du sujet alcoolodépendant après un sevrage (ANAES, mars 2001).

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

Le traitement médicamenteux intervient, après la période de sevrage, pour aider à maintenir l'abstinence, en complément de la prise en charge psychosociale et repose actuellement essentiellement sur l'acamprosate et la naltrexone.

Les médicaments à effet antabuse (à base de disulfirame) ne font plus partie du traitement de première intention, et doivent être réservés à des traitements ponctuels dans des situations ciblées.

La durée de traitement recommandée dans le résumé des caractéristiques (AMM) de REVIA est de 3 mois en l'absence de donnée clinique pour des durées supérieures.

La durée optimale du traitement chez les patients répondeurs à la naltrexone n'est pas connue. L'observance du traitement constitue un élément important de l'efficacité du traitement.

Le traitement par naltrexone est contre-indiqué chez les sujets ayant une insuffisance hépato-cellulaire sévère ou une hépatite aiguë et chez les patients en état de dépendance aux opiacés (risque de sevrage).

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

Taux de remboursement : 65%