



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 octobre 2018

Date d'examen par la Commission : 3 octobre 2018

acamprosate

AOTAL 333 mg, comprimé enrobé gastro-résistant

B/60 (CIP : 34009 329 761 5 7)

B/180 (CIP 34009 375 170 6 5)

Laboratoire MERCK SERONO

Code ATC	N07BB03 (Médicaments utilisés dans la dépendance alcoolique)
Motif de l'examen	Réévaluation du service médical rendu à la demande de la Commission Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« L'acamprosate est indiqué dans le "maintien de l'abstinence chez le patient alcoolodépendant". Il doit être associé à la prise en charge psychologique. »

Avis favorable au maintien de la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ISP	AOTAL est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique au même titre que les autres médicaments et traitements non pharmacologiques utilisés pour le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants.
Place dans la stratégie thérapeutique	AOTAL est un traitement médicamenteux de première intention de maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants, dans le cadre d'une prise en charge globale comprenant un suivi psychologique.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	24/07/1987 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	2018 N Système nerveux N07 Autres médicaments du système nerveux N07B Médicaments utilisés dans les troubles toxicomanogènes N07BB Médicaments utilisés dans la dépendance alcoolique N07BB03 acamprosate

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une réévaluation du service médical rendu de AOTAL, ESPERAL et REVIA suite à une demande de la Commission conformément à l'article R163-21 du code de la sécurité sociale et du renouvellement de la spécialité AOTAL sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 10/11/2014. Des modifications du RCP de ESPERAL font apparaître de nouveaux signaux de pharmacovigilance.

Dans son dernier avis de renouvellement du 18 janvier 2012, la Commission a considéré que le service médical rendu de cette spécialité restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 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.»

03.2 Posologie

« La posologie est de 2 comprimés matin, midi et soir, pour un sujet de poids supérieur à 60 kg. Elle est de 2 comprimés le matin, un à midi et un le soir, pour un sujet de poids inférieur à 60 kg. Il est préférable d'administrer le comprimé à distance des repas si la tolérance digestive est bonne. (Voir rubrique 5.2 du RCP).

Le traitement par acamprosate doit être instauré dès que possible après l'arrêt de la consommation d'alcool. Une réalcoolisation épisodique ne contre-indique pas le maintien du traitement.

L'administration de l'acamprosate au cours du repas diminue la biodisponibilité du médicament. La durée recommandée du traitement est de un an. »

04 BESOIN MEDICAL

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 entraîner des atteintes viscérales digestives, hépatiques, du système nerveux central, un décès. Elle peut conduire à une désinsertion sociale, familiale et professionnelle.

L'alcoolodépendance est une pathologie fréquente et sévère. Elle concerne près de 5 % de la population. Il s'agit d'un des troubles ayant le plus fort impact sanitaire. On estime que l'alcoolodépendance touche 2 millions de patients en France.¹

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

La prise en charge de l'alcoolodépendance repose avant tout sur le soutien psychologique. Le traitement médicamenteux intervient, après la période de sevrage, pour aider à maintenir l'abstinence, en complément de la prise en charge psychosociale. Tout syndrome d'alcoolodépendance justifie un sevrage intégré dans un projet thérapeutique dont les objectifs doivent être précisés avec le patient.

Aujourd'hui, trois médicaments (AOTAL, ESPERAL et REVIA) ont l'AMM dans le maintien de l'abstinence après sevrage. Néanmoins leur efficacité en association au soutien psychologique ne permet pas de mettre un terme à l'alcoolodépendance.

Le besoin de prise en charge est donc actuellement partiellement couvert.

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

➤ Inscription de la boîte de 60 (1987)

Indication	Traitement adjuvant du sevrage de l'alcoolisme.
Date de l'avis	Avis du 2 décembre 1987
Motif de la demande	Inscription Sécurité Sociale et Collectivités.
SMR	Non disponible
ASMR	Non disponible

➤ Renouvellement d'inscription (1993)

Indication	Traitement adjuvant du sevrage de l'alcoolisme.
Date de l'avis	Avis du 17 novembre 1993
Motif de la demande	Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.
SMR	La commission propose un avis favorable au maintien de l'inscription pour une période complémentaire d'un an.

➤ Renouvellement d'inscription (1996)

Indication	Traitement adjuvant du sevrage de l'alcoolisme.
Date de l'avis	Avis du 10 janvier 1996
Motif de la demande	Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

¹ Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), Alcool, dommages sociaux, abus et dépendance, Collection expertise collective, Editions Inserm, 2003

SMR	Avis favorable au maintien d'inscription dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM
------------	--

➤ **Réévaluation du Service Médical Rendu (1999)**

Indication	Aotal [®] est indiqué dans le maintien de l'abstinence chez le patient alcoolo-dépendant. Il doit être associé à la prise en charge psychologique.
Date de l'avis	Avis du 1 ^{er} décembre 1999 et du 8 mars 2000
SMR	Important.

➤ **Renouvellement d'inscription (2006)**

Indication	Aotal [®] est indiqué dans le maintien de l'abstinence chez le patient alcoolo-dépendant. Il doit être associé à la prise en charge psychologique.
Date de l'avis	Avis du 15 novembre 2006
Motif de la demande	Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.
SMR	Important.

➤ **Inscription de la boîte de 180 (2010)**

Indication	Aotal [®] est indiqué dans le maintien de l'abstinence chez le patient alcoolo-dépendant. Il doit être associé à la prise en charge psychologique.
Date de l'avis	Avis du 16 juin 2010
Motif de la demande	Demande de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics
SMR	Important.
ASMR	Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V).

➤ **Renouvellement B/60 et B/180 (2012)**

Indication	Aotal [®] est indiqué dans le maintien de l'abstinence chez le patient alcoolo-dépendant. Il doit être associé à la prise en charge psychologique.
Date de l'avis	Avis du 18 janvier 2012
Motif de la demande	Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux
SMR	Important.

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Le laboratoire commercialise l'acamprosate sous le nom de Campral dans les pays suivants :
Tableau 1 : Liste des AMM à l'étranger

Pays
Liechtenstein
Allemagne

Royaume-Uni
Portugal
Luxembourg
Pays-Bas
Belgique
Italie
Irlande
Danemark
Espagne
Suède
Autriche
Norvège

Il est pris en charge dans les pays suivants dans le cadre des indications de l'AMM:

Tableau 2 : Prise en charge à l'étranger

Pays	Prise en charge
	Date de début
Royaume-Uni	01/05/1996
Allemagne	01/02/1988
Irlande	11/08/2011
Belgique	01/04/2001
Espagne	17/10/1996
Suède	01/01/2003

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
ESPERAL (disulfirame) SANOFI-AVENTIS FRANCE	Adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance	4 /11/ 2015 (RI)	Important	Oui (65%)
REVIA μ(naltrexone) BMS	Traitement adjuvant utilisé comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants, dans le cadre d'une prise en charge globale comprenant un suivi psychologique.	15/04/2015 (RI)	Important	Oui (65%)

RI : renouvellement d'inscription

* Il existe 2 génériques de REVIA

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 (cf. RCP), ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat. » SELINCRO n'est pas indiqué dans le maintien de l'abstinence ou en prévention des rechutes.

A noter également que le baclofène dispose d'une recommandation temporaire d'utilisation² dans la prise en charge des patients alcoolodépendants. Le baclofène n'est pas indiqué dans le maintien de l'abstinence ou en prévention des rechutes.

07.2 Comparateurs non médicamenteux

Le maintien de l'abstinence chez le patient alcoolodépendant s'appuie également sur des méthodes non pharmacologiques (telles que l'entretien motivationnel, des psychothérapies, les thérapies cognitives et comportementales, la pleine conscience ou les groupes d'anciens buveurs).

Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

08 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

► Lors du dernier renouvellement d'inscription, la Commission avait analysé les résultats d'une méta-analyse Cochrane³ ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'acamprosate (n=3 233) versus placebo (n=2 939) et naltrexone (n=402) chez des patients alcoolodépendants⁴:

- « 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.»

► Depuis la dernière évaluation, les résultats d'une revue de la littérature avec méta-analyse⁵ sont disponibles.

Objectif:

Comparer l'efficacité et la tolérance des traitements indiqués chez les patients alcoolodépendants.

Méthodologie

² https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cbe99cdccfa4b4b7c99f92f89869819b.pdf (consulté le 14 septembre 2018)

³ Rösner S et al. Acamprosate for alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9.

⁴ cf. avis de AOTAL du 18 janvier 2012

⁵ Jonas DE et al. Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorders in Outpatient Settings A Systematic Review and Meta-analysis JAMA. 2014;311:1889-900.

Les études sélectionnées (1970 à 2013) devaient être contrôlées, comparatives (placebo ou un autre traitement actif). La durée des études devaient être ≥ 12 semaines.

L'efficacité a été évaluée selon l'un des critères suivants : la consommation ou la rechute de la consommation d'alcool, la reprise d'une consommation abusive d'alcool (≥ 4 verres pour une femme, 5 pour un homme), le nombre de journées avec consommation d'alcool, le nombre de journées avec consommation abusive d'alcool, le nombre de verres par jour de consommation d'alcool

Résultats

Etudes sélectionnées

Une étude de cohorte prospective et 123 études cliniques randomisées contrôlées ont été retenues. L'acamprosate a été évaluée dans 27 études (n=7 519) dont 22 études versus placebo. Parmi ces 22 études, 16 études (n= 4 847) ont évalué la rechute de la consommation d'alcool.

La naltrexone (par voie orale à 50 mg/j, 100 mg/j et par voie injectable) a été évaluée dans 53 études (n=9 140) dont 44 études versus placebo. Parmi ces 44 études, 15 études (n= 2 347) ont évalué la rechute de la consommation d'alcool à la posologie de 50 mg/j (posologie AMM).

Le disulfirame a été évalué dans 4 études dont 2 études versus placebo (n=290).

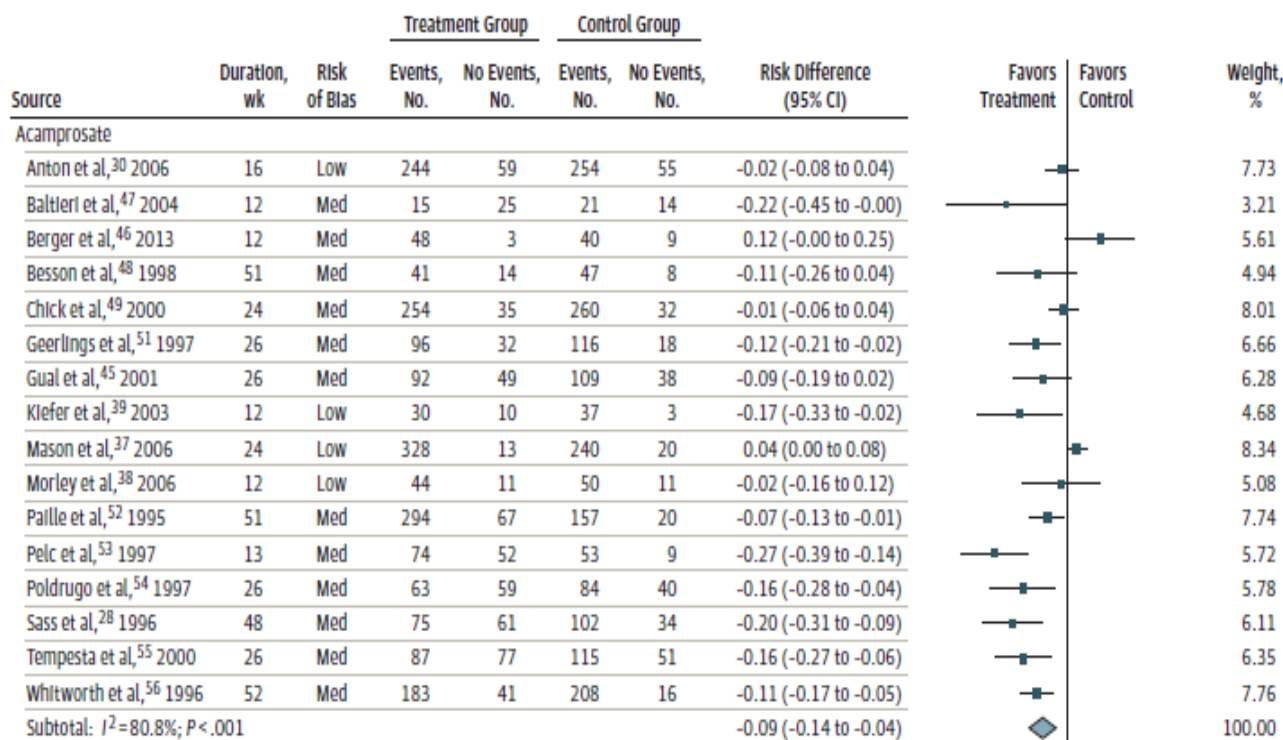
Population étudiée

Dans les études sélectionnées, la moyenne d'âge des patients était environ d'une quarantaine d'année. Les patients ont rempli les critères de dépendance à l'alcool dans la majorité des essais. Un soutien psychologique a été associé à la prise en charge médicamenteuse. La durée de traitement a varié de 12 à 52 semaines.

Rechute de la consommation d'alcool

D'après l'analyse de 16 études (n=4 847) ayant évaluées l'acamprosate versus placebo, l'acamprosate a réduit le risque de rechute par rapport au placebo, Risk Difference (RD): -0,09 (IC95% [-0,14 ; -0,04], $p < 0,001$) avec une hétérogénéité $I^2 = 80,8\%$

Figure 1 : Résultats d'efficacité de l'acamprosate versus placebo, dans la rechute de la consommation d'alcool.



D'après l'analyse de 2 études (n=492), il n'y a pas de démonstration d'une réduction du risque de rechute avec le disulfirame par rapport au placebo, RD : -0,04 (IC95% [-0,11 ; 0,03]).

D'après l'analyse de 16 études (n=2 347), la naltrexone, à la posologie de 50 mg/j (correspondant à la posologie de l'AMM), a réduit le risque de rechute par rapport au placebo, RD : -0,05 (IC95% : [-0,10 ; -0,002]).

Trois études ont comparé l'efficacité de la naltrexone à l'acamprosate sur la prévention de la rechute de consommation d'alcool. Elles n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux traitements, RD : 0,02 (IC95% [-0,03 ; 0,08]).

Abstinence (journées sans consommation d'alcool)

Treize études ont évalué le nombre de journées avec consommation d'alcool chez les patients traités par acamprosate (n=4 485 patients). L'acamprosate a réduit le nombre de journées avec consommation d'alcool par rapport au placebo (différence moyenne : -8,8% (IC95% [-12,8 ; -4,8]), (test d'hétérogénéité non disponible).

Deux études ont étudié ce critère pour le disulfirame (n=290 patients). Aucune différence versus placebo n'a été mise en évidence.

Quinze études ont étudié ce critère pour la naltrexone (n=1 192 patients). La naltrexone a réduit le nombre de journées avec consommation d'alcool par rapport au placebo (différence moyenne : -5,4% (IC95% [-7,5 ; -3,2])).

Deux études ont comparé l'efficacité de la naltrexone à l'acamprosate sur le nombre de journées avec consommation d'alcool. Elles n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux traitements.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

► Dans la méta-analyse de Jonas et al.⁵, les effets indésirables plus fréquemment observés sous acamprosate que sous placebo ont été l'anxiété, la diarrhée et les vomissements. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes sur le risque d'arrêt de traitement lié à des effets indésirables.

Aucun effet indésirable n'a été rapporté plus fréquemment chez les patients recevant de l'acamprosate que chez ceux recevant de la naltrexone dans les études les ayant comparés.

► Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance depuis la dernière évaluation par la Commission. Elles couvrent la période du 1^{er} août 2011 au 31 décembre 2016. L'exposition totale est estimée durant cette période à 196 358 patients-années (plus de 800 000 patients-années depuis le début de la commercialisation). Un total de 83 cas correspondant à 142 événements indésirables a été rapporté. Sept d'entre eux ont été associés à une issue fatale. Tous ces cas ont été évalués comme « non liés » au traitement.

Il n'a pas été mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

► Les dernières modifications du RCP concernent notamment les rubriques « effets indésirables », « interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « contre-indications » (Cf. annexe).

Il fait désormais notamment état qu'aucun changement dans la fréquence des réactions indésirables n'a été observé en cas d'administration concomitante de disulfirame, oxazépam, tétrabamate ou méprobamate. Il a aussi été ajoutée une contre-indication chez la femme enceinte.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu de cette spécialité.

08.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2018), AOTAL a fait l'objet de près de 213 000 prescriptions et il aurait été prescrit dans le cadre d'une dépendance alcoolique. AOTAL est prescrit dans environ ¾ des cas en 3 prises par jour. La posologie moyenne est de près de 5 comprimés par jour, ce qui est conforme à l'AMM.

08.4 Résumé et discussion

Les résultats d'une méta-analyse confirment l'efficacité de l'acamprosate versus placebo sur le risque de rechute de la consommation d'alcool et le nombre de journée d'abstinence alcoolique. Aucune différence significative entre acamprosate et naltrexone n'a été observée sur ces 2 critères.

Il n'y a pas d'étude ayant comparé l'acamprosate au disulfirame.

Concernant la tolérance, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été mis en évidence.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{6,7,8,9}

La dépendance à l'alcool est une maladie 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, 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 cirrhose, pancréatite chronique, cancers des voies aérodigestives supérieures, maladies cardio-vasculaires, pneumopathies aiguës, accidents et actes de violence (suicides notamment).

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

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

La seconde étape s'attache à maintenir cette abstinence pour une période la plus prolongée possible. Cette période est souvent émaillée de reprises de la consommation excessive d'alcool. La qualité de la relation soignant-malade est une base importante du parcours thérapeutique.

La prise en charge psychosociale et médicale des patients ayant une consommation élevée d'alcool vise à réduire la consommation d'alcool sans toujours parvenir à une abstinence.

A ce jour, SELINCRO (nalméfène) est le seul produit ayant une AMM avec pour objectif une réduction de la consommation. En association à un suivi psychosocial, c'est 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 baclofène est utilisé dans la prise en charge des patients alcoolodépendants pour réduire leur consommation d'alcool mais n'est pas indiqué dans le maintien de l'abstinence ou en prévention des rechutes.

Les moyens thérapeutiques utilisés dans le maintien de l'abstinence sont les médicaments et des méthodes non pharmacologiques (telles que l'entretien motivationnel, des psychothérapies, la pleine conscience ou les groupes d'anciens buveurs).

⁶ Rueff B. Maladies liées à la consommation d'alcool. In : Traité de médecine. Godeau P, Herson S, Piette JC. Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 4e édition, 2004;1:2658-71.

⁷ National Institute for Health and Clinical Excellence. Alcohol-use disorders. Diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. NICE clinical guideline 2011

⁸ Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement. Recommandation de bonne pratique. Société Française d'Alcoologie. Alcoologie et Addictologie.2015;37(1):5-84.

⁹ McCrady BS. Health-care reform provides an opportunity for evidence-based alcohol treatment in the USA: the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guideline as a model. Addiction. 2013;108:231-2.

D'après avis d'expert, la possibilité de proposer un traitement médicamenteux contribue à attirer et maintenir les patients dans le système de soins, ce qui est un enjeu important du maintien de l'abstinence.

Trois médicaments disponibles en France (AOTAL [acamprosate], REVIA [naltrexone] et ESPERAL [disulfirame]) ont une AMM centrée sur le maintien de l'abstinence après sevrage. Il est recommandé d'encourager l'observance du traitement. Celui-ci doit être associé à un accompagnement psychosocial personnalisé.

Le bénéfice potentiel de ces traitements est conditionné par l'observance du patient.

D'après les recommandations de la Société Française d'Alcoologie⁸, la spécialité AOTAL (acamprosate) est un traitement médicamenteux de première intention. Il peut être utilisé chez les patients ayant une substitution opiacée. D'après avis d'expert, son usage privilégié semble être chez les patients venant d'être sevré et visant une abstinence complète sur le long terme.

REVIA (naltrexone) est aussi un traitement de première intention. Il représente une alternative à AOTAL. Les patients susceptibles de consommer des opiacés, qu'ils soient ou non dépendants aux opiacés, doivent subir un test à la naloxone (voir rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi » de l'AMM), à moins que l'absence de prise d'opiacés au cours des 7 à 10 jours précédant l'instauration du traitement par naltrexone ait pu être établie.

ESPERAL (disulfirame) est un traitement de deuxième intention en raison de ses effets indésirables (effet antabuse). Le disulfirame est un traitement aversif proposé chez des patients motivés à utiliser ce médicament. D'après avis d'expert, il reste néanmoins un médicament difficilement remplaçable chez des patients demandeurs et motivés dans des situations de rechutes à répétition.

Le prescripteur doit prendre en compte le profil du patient, le mode d'action des médicaments, les contre-indications respectives ainsi que les modalités d'utilisation respectives des traitements pour faire un choix entre les deux alternatives utilisées en première intention.

En pratique, il semble souvent justifier de changer de molécule en cas d'échec d'une première molécule. D'autre part, l'usage d'un nouveau traitement permet parfois de redynamiser la prise en charge. Les divers traitements permettent d'entretenir la motivation du patient et son adhésion aux soins dans le cadre d'un suivi prolongé.

Place de AOTAL dans la stratégie thérapeutique

AOTAL est un traitement de 1^e intention de maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants, dans le cadre d'une prise en charge globale comprenant un suivi psychologique.

AOTAL pourrait aussi avoir un intérêt particulier chez un patient venant d'être sevré et visant une abstinence complète sur le long terme d'après avis d'expert.

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 de par ses conséquences est une maladie sévère, pouvant engager le pronostic vital du patient. La consommation abusive d'alcool est un facteur de risque important de maladies chroniques (principalement cancers, maladies cardiovasculaires, cirrhose du foie) et de comportements à risques.

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

► 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.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de l'alcoolodépendance,
 - sa prévalence élevée,
 - le besoin médical important à disposer de médicament efficace et bien tolérés pour le maintien de l'abstinence et la prévention des rechutes,
 - la réponse au besoin identifié, avec des données ayant démontré un effet modeste par rapport au placebo,
 - la place des médicaments pour capter et maintenir les patients dans le système de soins,
- AOTAL est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que les autres médicaments et traitements non pharmacologiques utilisés pour le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AOTAL reste important dans l'indication de l'AMM.

010.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnement :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE

Rubriques	Ancien RCP	RCP actuel
4.3 Contre-indications	<p>L'acamprosate est contre-indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'acamprosate ou à l'un des excipients ; en cas d'insuffisance rénale (créatininémie > 120 µmol / l). 	<p>L'acamprosate est contre-indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'acamprosate ou à l'un des excipients ; en cas d'insuffisance rénale (créatininémie > 120 µmol / l) ; chez la femme qui allaite (voir rubrique 4.6).
4.4 Mises en garde particulières et précautions d'emploi	<p>L'acamprosate n'est pas un traitement des symptômes aigus du sevrage alcoolique.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p>	<p>L'acamprosate n'est pas un traitement des symptômes aigus du sevrage alcoolique.</p> <p>En l'absence de données d'efficacité et de sécurité, l'acamprosate n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans et chez les sujets âgés de plus de 65 ans.</p> <p>En l'absence de données d'efficacité et de sécurité, l'acamprosate n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (Groupe C de la classification de Child-Plugh).</p> <p>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.</p> <p>Abus et dépendance</p> <p>Les études non cliniques suggèrent que l'acamprosate a peu ou pas de potentiel d'abus. Aucune preuve de dépendance à l'acamprosate n'a été trouvée dans les études cliniques, démontrant ainsi l'absence de potentiel significatif de dépendance à l'acamprosate.</p>
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	<ul style="list-style-type: none"> La prise concomitante d'alcool avec l'acamprosate ne modifie pas la pharmacocinétique de l'acamprosate ou de l'alcool. L'acamprosate ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques du diazépam, ni de l'imipramine. Le retentissement d'un traitement par acamprosate sur les paramètres pharmacocinétiques du disulfirame n'est pas connu. 	<p>Aucun changement dans la fréquence des réactions indésirables cliniques et/ou biologiques n'a été observé en cas d'administration concomitante de disulfirame, oxazépam, tétrabamate ou méprobamate.</p> <p>Lors des études cliniques, l'acamprosate a été administré avec plusieurs classes de médicaments (antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques et sédatifs, analgésiques non-opioïdes, etc), sans problème de tolérance.</p> <p>La prise concomitante d'alcool avec l'acamprosate ne modifie pas la pharmacocinétique de l'acamprosate ou de l'alcool.</p> <p>L'acamprosate ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques du diazépam, ni de l'imipramine.</p> <p>Le retentissement d'un traitement par acamprosate sur les paramètres pharmacocinétiques du disulfirame n'est pas connu.</p>

<p>4.6 Grossesse et Allaitement</p>	<p>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.</p> <p>L'acamprosate est déconseillé chez la femme qui allaite en l'absence d'études du passage de l'acamprosate dans le lait maternel.</p>	<p><u>Grossesse</u> Il n'existe pas de données appropriées sur l'utilisation d'AOTAL chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets foetotoxiques ou tératogènes. AOTAL peut donc être administré pendant la grossesse seulement après avoir évalué avec soin le rapport risque/bénéfice lorsque la patiente ne peut s'abstenir de consommer de l'alcool sans être traitée avec AOTAL et que, par conséquent, il existe un risque de foetotoxicité ou de tératogénèse dû à l'alcool.</p> <p><u>Allaitement</u> AOTAL est excrété dans le lait maternel chez l'animal. L'excrétion de l'acamprosate dans le lait maternel de la femme n'est pas connue. Il n'existe pas de données appropriées sur l'utilisation de l'acamprosate chez le nourrisson. Par conséquent, AOTAL ne doit pas être administré chez la femme qui allaite.</p> <p>Si une femme qui allaite ne peut s'abstenir de consommer de l'alcool sans être traitée avec l'acamprosate, il faudra décider soit d'arrêter l'allaitement, soit d'arrêter le traitement, en prenant en considération l'importance du traitement pour la mère.</p> <p><u>Fertilité</u> Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la fertilité. L'effet de l'acamprosate sur la fertilité chez l'homme et la femme n'est pas connu.</p>
<p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p>	<p>Sans objet.</p>	<p>AOTAL n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<p>Les effets indésirables ont été classés selon la fréquence utilisée ci-après :</p> <p>Très fréquent ($\geq 1/10$)</p> <p>Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$).</p> <p>Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)</p> <p>Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)</p> <p>Très rare ($< 1/10\ 000$)</p>	<p>Selon les données collectées pendant les études cliniques et les notifications spontanées depuis l'autorisation de mise sur le marché, les effets indésirables suivants peuvent apparaître sous traitement avec AOTAL. Les effets indésirables ont été classés selon la fréquence utilisée ci-après :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Très fréquent ($\geq 1/10$) • Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$). • Peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$) • Rare ($\geq 1/10000, < 1/1000$) • Très rare ($< 1/10000$) • Indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données)

	<p><u>Affections gastro-intestinales</u> Très fréquent : diarrhée. Fréquent : douleurs abdominales, nausées, vomissements</p> <p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Fréquent : prurit, érythème maculopapuleux.</p> <p><u>Affections des organes de reproduction et du sein</u> Fréquent : frigidity et impuissance.</p> <p><u>Affections psychiatriques</u> Fréquent : diminution de la libido Peu fréquent : augmentation de la libido</p> <p>Autres effets indésirables issus de la notification spontanée.</p> <p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Eruptions vésico-bulleuses.</p> <p><u>Affections du système immunitaire</u> Réactions d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quincke, réaction anaphylactique)</p>	<p>disponibles).</p> <p><u>Affections gastro-intestinales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Très fréquent : diarrhée. • Fréquent : douleurs abdominales, nausées, vomissements, flatulence <p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fréquent : prurit, rash maculopapuleux. • Indéterminé : éruptions vésico-bulleuses. <p>• Affections du système immunitaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Très rare : réactions d'hypersensibilité comprenant urticaire, œdème de Quincke, réaction anaphylactique. <p><u>Affections des organes de reproduction et du sein</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fréquent : frigidity et impuissance. <p><u>Affections psychiatriques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fréquent : diminution de la libido • Peu fréquent : augmentation de la libido
<p>4.9 Surdosage</p>	<p>Les surdosages aigus en acamprosate sont habituellement bénins. Dans les cas rapportés, le seul symptôme, pouvant être raisonnablement rattaché au surdosage, est la diarrhée. Lors de ces surdosages, aucun cas d'hypercalcémie n'a été décrit. Dans une telle éventualité, le traitement serait celui de l'hypercalcémie aiguë.</p>	<p>Les surdosages aigus en acamprosate sont habituellement bénins. Dans les cas rapportés, le seul symptôme, pouvant être raisonnablement rattaché au surdosage, est la diarrhée. Lors de ces surdosages, aucun cas d'hypercalcémie n'a été décrit. En cas de surdosage, le traitement est symptomatique</p>