

Résumé des délibérations du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Acamprosate calcique (Campral® — Prempharm Inc.)

Indication — maintien de l'abstinence d'alcool

Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Membres présents

Les D^{rs} Braden Manns (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Ken Bassett, Bruce Carleton, Michael Evans, Malcolm Man-Son-Hing, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Bob Peterson, Dale Quest et Kelly Zarnke, et M^{me} Nancy McColl et M. Brad Neubauer.

Membres absents

Aucun

Conflits d'intérêts

Les membres du CCCEM n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer au regard de cette présentation.

Description du médicament

L'acamprosate calcique est d'usage autorisé dans le maintien de l'abstinence d'alcool chez les personnes dépendantes de l'alcool qui sont abstinentes au début du traitement. L'acamprosate module la neurotransmission glutamatergique et GABAergique et modifie l'excitabilité neuronale ; son mécanisme d'action dans le maintien de l'abstinence d'alcool n'est toutefois pas élucidé.

Discussion sur les examens clinique et pharmacoéconomique

Le CCCEM a pris en considération une étude méthodique couvrant des essais cliniques, publiés ou inédits, préparée par le PCEM, et l'examen critique du PCEM de l'évaluation pharmacoéconomique présentée par le fabricant. Un aperçu de ces examens et la recommandation finale du CCCEM (la version technique et la version en langage clair), et ses motifs, paraissent dans la [base de données des médicaments du PCEM](#) et dans le site Web de l'ACMTS (www.acmts.ca).

L'exposé des membres du CCCEM, et la discussion subséquente, lors des réunions du CCCEM les 23 janvier et 19 mars 2008 ont porté sur les points suivants :

Justification et besoin thérapeutiques

L'alcoolisme est un trouble très courant et débilisant des points de vue personnel et social. Au Canada, il y a environ 18 000 morts reliés chaque année à cette maladie et à ses dommages. L'abus d'alcool engendre 7,52 milliards de dollars en frais de productivité perdue, de maintien de l'ordre et de coûts directs liés aux soins de santé. Les co-morbidités physiques et psychiatriques entraînent la détérioration, l'isolement, la toxicomanie et la violence chez les patients atteints de cette maladie. On pourrait s'attendre à ce que les interventions destinées à réduire la consommation d'alcool et/ou à faciliter le maintien de l'abstinence d'alcool réduisent la morbidité et la mortalité liées à l'alcool.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM — le 23 janvier 2008 ; réexamen du CCCEM — le 19 mars 2008

Avis de recommandation finale du CCCEM — le 27 mars 2008

© ACMTS, 2008

Essais cliniques

Une étude méthodique solide évaluant 17 essais cliniques comparatifs et randomisés à double insu (ECR DI) et 4 autres ECR DI (dont un qui était compris dans l'étude méthodique) ont été évalués. En tout, les essais ont pris compte environ 4 900 patients dépendants de l'alcool (principalement des hommes) et abstinents depuis peu. La taille des échantillons des études individuelles ont varié de 10 à 581 participants, avec des durées de traitement allant de 2 à 12 mois. Les périodes de suivi allaient de deux mois à deux ans. Il y a eu une hétérogénéité importante parmi les essais en ce qui concerne le site de traitement (le site de recrutement, la disponibilité d'un centre hospitalier de désintoxication, milieu de centre spécialisé pour malades externes), la population à l'étude (les antécédents familiaux, la consommation journalière moyenne d'alcool) et l'intervention comportementale.

Comparateurs ou autres solutions thérapeutiques disponibles

Les comparateurs étaient la naltrexone et le placebo, combinés à une intervention comportementale ou seuls. Un essai a évalué l'association de l'acamprosate et de la naltrexone. La comparaison à la naltrexone se complique en raison de la double utilisation de la naltrexone dans le maintien de l'abstinence d'alcool et dans la réduction de la consommation d'alcool chez les consommateurs excessifs d'alcool.

Critères de jugement

Le principal critère de jugement de l'efficacité de l'étude méthodique était le maintien de l'abstinence d'alcool à six mois. D'autres critères de jugement étaient le maintien de l'abstinence d'alcool à trois mois, le maintien de l'abstinence d'alcool à la fin de l'étude, la durée de l'abstinence cumulative, le délai de première consommation d'alcool et le délai de consommation d'alcool excessive. La validité des mesures de déclaration personnelle dans les études sur le traitement de l'alcoolisme est sujette à controverse. La plupart de la documentation laisse penser que ces mesures sont fiables en association avec des rapports de données de corroboration permettant l'analyse des biais. Des paramètres cliniques importants tels que la mortalité, le fonctionnement social ou la qualité de vie n'ont pas été étudiés.

Efficacité clinique

Une méta-analyse des essais dans l'étude méthodique a rapporté une variation statistiquement significative au niveau du maintien de l'abstinence d'alcool à six mois entre l'acamprosate (36,1 %) et le placebo (23,4 %). À titre individuel, environ la moitié des essais ont rapporté des résultats sans importance statistique et trois essais ont rapporté des effets larges du traitement. Néanmoins, tous les essais sauf un ont rapporté au moins une tendance en faveur d'une amélioration avec l'acamprosate. Trois des essais examinés individuellement ont rapporté des résultats hétérogènes sous l'angle du délai de première consommation d'alcool et du délai de consommation d'alcool excessive ; deux essais ont rapporté des résultats hétérogènes au niveau du maintien de l'abstinence d'alcool, tandis que d'autres n'ont pas publié ces résultats. Dans l'essai individuel ayant rapporté les résultats, il n'y a eu aucune incidence sur la durée de l'abstinence cumulative. Aucun ECR DI comparant l'acamprosate à la naltrexone ne prouve la supériorité en termes de maintien de l'abstinence de l'un des médicaments par rapport à l'autre. Les essais individuels ont rapporté des taux d'attrition élevés. Bien qu'on ait considéré les abandons comme étant des patients non abstinents, hypothèse qui peut produire des prévisions de l'efficacité faussement faibles, le motif d'abandon souvent cité lors des essais examinés individuellement a été la rechute documentée. D'autres limitations étaient la courte durée de l'étude/du suivi, l'auto-déclaration de l'abstinence (avec un manque de données objectives rapportées à l'appui) et une insuffisance de données sur des critères de jugement cliniques importants tels que la mortalité, le fonctionnement social ou la qualité de vie.

Deux essais n'ayant pas satisfait les critères de l'étude méthodique du PCEM mais dont les résultats étaient résumés dans le rapport d'évaluation, ont également été sujets à discussion en raison du fait qu'ils étaient menés à grande échelle en milieux de traitement nord-américains, ce qui pourrait être d'une plus grande pertinence pour le Canada que les nombreux essais de l'étude basés en Europe. Dans un essai utilisant des doses plus fortes d'acamprosate et de naltrexone qu'approuvées, l'acamprosate, seul ou combiné à la naltrexone ou une intervention comportementale ou les deux, n'exerce pas d'effet bénéfique démontré sur la consommation d'alcool par rapport au placebo. Néanmoins, le traitement par

Programme commun d'évaluation des médicaments

la naltrexone s'est montré plus bénéfique que le placebo chez les patients n'étant pas soumis à une intervention comportementale combinée. Une autre étude n'a rapporté aucun avantage du traitement par l'acamprosate par rapport au placebo, même si les participants n'étaient pas abstinents au début de l'essai.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Il n'y avait pas de différences remarquables entre les groupes quant à la mortalité et aux effets indésirables graves, mais on a rapporté une hausse statistiquement significative des événements indésirables de nature suicidaire (idées suicidaires, tentation de suicide et surdose intentionnelle). On a noté que ce groupe de patients est déjà très susceptible à ce genre d'événements. Même si les événements gastro-intestinaux (par ex. la diarrhée) étaient plus courants avec l'acamprosate que le placebo, il n'y a eu aucune variation au niveau de l'incidence globale des effets indésirables.

Coût et évaluation pharmacoéconomique

Le coût journalier de l'acamprosate est similaire à celui de la naltrexone (environ 5 \$ par jour). Cependant, l'analyse pharmacoéconomique présentée par le fabricant présente un certain nombre de limites. Ces dernières comprennent une hypothèse non prouvée d'une efficacité et d'une innocuité égales à celles de la naltrexone, un manque d'inclusion de programmes de prise en charge compréhensifs incluant le counseling, et l'utilisation de résultats d'études cliniques qui ne sont pas forcément applicables au contexte canadien.

Autres points

- L'efficacité du traitement serait influencée par le contexte du traitement. Les données probantes portant sur l'efficacité supérieure de l'acamprosate proviennent principalement d'études basées en Europe où les programmes hospitaliers de désintoxication ou de traitement de l'alcoolisme et les soins psychiatriques spécialisés sont très répandus. Ces résultats ne sont pas forcément applicables aux milieux moins spécialisés et plus courants, tels ceux au Canada.
- L'hétérogénéité considérable parmi les études en termes des caractéristiques des patients, du milieu du traitement et de l'intensité de l'intervention comportementale aurait pu contribuer aux grandes variations des effets du traitement démontrées.
- L'adhérence à un traitement de trois doses quotidiennes par ces patients à l'étude en milieu externe a été mise en question.
- Le Comité a observé que l'acamprosate est indiqué dans le maintien de l'abstinence tandis que la naltrexone peut servir à réduire la consommation excessive d'alcool et à soutenir le maintien de l'abstinence.
- Le Comité a souligné le manque relatif de solutions de traitement pour la dépendance à l'alcool et le retrait du disulfiram du marché, et a pris en compte le manque de solutions de traitement pour les patients chez qui la naltrexone est contre-indiquée.

Recommandation du CCCEM

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que l'acamprosate soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le maintien de l'abstinence d'alcool chez la personne abstinentes durant au moins quatre jours avant l'instauration du traitement et pour qui la naltrexone est contre-indiquée (prise d'un opiacé, hépatite aiguë ou insuffisance hépatique). Le traitement ne devrait pas durer plus longtemps qu'un an.

Motifs de la recommandation

- Des essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) et une méta-analyse d'essais cliniques de grande envergure démontrent que l'acamprosate est supérieur au placebo s'agissant d'améliorer l'abstinence d'alcool.
- Les données probantes sont insuffisantes pour affirmer que l'acamprosate est plus avantageux du point de vue thérapeutique que de la naltrexone, à l'exception des cas pour lesquels la naltrexone est contre-indiquée. Un ECR de grande envergure fait état que l'acamprosate, combiné à une

Programme commun d'évaluation des médicaments

intervention comportementale ou seul, n'exerce pas d'effet bénéfique démontré sur la consommation d'alcool, mais souligne que le traitement par la naltrexone est bénéfique.

- Le coût quotidien du traitement par l'acamprosate s'élève à 4,80 \$, un coût semblable à celui de la naltrexone (5 \$ par jour). L'évaluation économique présentée par le fabricant suppose que l'efficacité clinique de l'acamprosate est équivalente à celle de la naltrexone. Vu que les données probantes sont insuffisantes pour soutenir une telle hypothèse, le Comité préconise que l'acamprosate soit réservé aux cas pour lesquels la naltrexone est contre-indiquée.

Le résumé des délibérations du CCCEM

Le présent document résume les délibérations des membres du CCCEM en vue de formuler une recommandation quant à l'inscription du médicament examiné sur la liste des médicaments assurés, destinée aux régimes d'assurance médicaments participants. Le résumé ne constitue par le procès-verbal de la réunion du CCCEM au cours de laquelle les membres ont examiné le médicament en question.

L'information présentée ici ne saurait tenir lieu de jugement clinique dans la prise en charge d'un patient en particulier, ni se substituer à un avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMTS n'est pas responsable des dommages ou des préjudices découlant de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, contenue dans le résumé.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ni celle d'un laboratoire pharmaceutique.

Le fabricant a pris connaissance du présent document et n'a pas demandé à ce que de l'information soit tenue confidentielle.