

Canadian Agency for  
Drugs and Technologies  
in Health



Agence canadienne  
des médicaments et des  
technologies de la santé

APERÇU DES EXAMENS CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM

**PCEM**

août 2008

Acamprosate calcique  
Campral® – Prempharm Inc.

Indication – maintien de l'abstinence d'alcool



*Supporting Informed Decisions*

*À l'appui des décisions éclairées*

**Citer comme suit** : Programme commun d'évaluation des médicaments : *Aperçu des examens clinique et pharmacoéconomique du PCEM : acamprosate calcique (Campral® – Prempharm Inc.), indication – maintien de l'abstinence d'alcool* [août 2008]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2008.

Le présent aperçu reprend les grandes lignes des examens fondés sur des données probantes effectués par la Direction du programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) à l'intention du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) du PCEM, qui formule des recommandations quant au contenu de la liste des médicaments assurés, destinées aux régimes d'assurance médicaments participants. L'information présentée ici ne saurait se substituer au jugement clinique dans la prise en charge d'un patient, ni tenir lieu d'un avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMTS n'est pas responsable des dommages ou préjudices découlant de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, explicite ou implicite, que renferme le présent document.

L'ACMTS est un organisme canadien qui offre aux décideurs du secteur de la santé des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux du pays de l'information fiable et objective, fondée sur des données probantes, quant à l'efficacité clinique et à la rentabilité de médicaments et d'autres technologies de la santé.

La production du présent aperçu a été rendue possible grâce au soutien financier de Santé Canada et des gouvernements de l'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent aperçu. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, d'un gouvernement provincial ou territorial, ou d'un laboratoire pharmaceutique.

© ACMTS, 2008. La reproduction du document à des fins non commerciales est autorisée pourvu que l'ACMTS soit dûment mentionnée.

**Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)**

600-865, avenue Carling, Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8

Téléphone : 613-226-2553, télécopieur : 613-226-5392

[www.acmts.ca](http://www.acmts.ca)



Agence canadienne  
des médicaments et des  
technologies de la santé

## PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

**Aperçu des examens clinique et pharmacoéconomique du  
PCEM**

**Acamprosate calcique**

**Campral<sup>®</sup> — Prempharm Inc.**

Indication – maintien de l'abstinence d'alcool

août 2008

# TABLE DES MATIÈRES

<b>ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>i</b>
<b>L'EXAMEN EN BREF</b> .....	<b>ii</b>
<b>APERÇU</b> .....	<b>1</b>
Contexte.....	1
Introduction .....	1
Examen clinique.....	2
Examen pharmacoéconomique .....	9
Résumé des examens clinique et pharmacoéconomique.....	12
Recommandation finale du CCCEM — parue le 27 mars 2008.....	13
<b>ANNEXE I : MÉTHODOLOGIE DE L'EXAMEN CLINIQUE DU PCEM</b> .....	<b>14</b>
<b>ANNEXE II : ESSAI CLINIQUE COMBINÉ</b> .....	<b>18</b>
<b>ANNEXE III : VALIDITÉ DES INSTRUMENTS DE MESURE</b> .....	<b>22</b>
<b>ANNEXE IV : INTERVENTIONS PSYCHOSOCIALES</b> .....	<b>23</b>
<b>RÉFÉRENCES</b> .....	<b>24</b>

## ABRÉVIATIONS

<b>ACEI</b>	abandon pour cause d'effet indésirable
<b>DI</b>	double insu
<b>ECR</b>	essai clinique comparatif et randomisé
<b>EI</b>	effet indésirable
<b>EIG</b>	effet indésirable grave
<b>IC</b>	intervalle de confiance
<b>GABA</b>	acide gamma aminobutyrique
<b>GGT</b>	gamma glutamyle transpeptidase
<b>PDAT</b>	pourcentage de la durée d'abstinence totale
<b>TD</b>	transferrine désialylée

## L'EXAMEN EN BREF

*Le fabricant a demandé au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) d'examiner son médicament acamprosate calcique (Campral®) en vue de son inscription sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance médicaments publics participants. Le présent examen en bref renferme la recommandation du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM), et ses motifs, ainsi que l'information examinée par le CCCEM avant de formuler sa recommandation, dont le résumé des données probantes d'ordre clinique ou pharmacoéconomique les plus concluantes, passées en revue par le PCEM, ainsi que les renseignements transmis par le fabricant.*

### 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 abstinente 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

1. 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.
2. 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 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.
3. 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.

### Médicament

- Santé Canada a autorisé la commercialisation de l'acamprosate dans le maintien de l'abstinence d'alcool chez les personnes dépendantes de l'alcool qui sont abstinentes au début du traitement.
- La posologie recommandée est de 666 mg trois fois par jour.
- Le traitement par l'acamprosate devrait s'inscrire dans le cadre d'un programme de prise en charge global comportant du counseling.
- 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.

### Trouble

L'alcoolisme est une affection chronique récurrente qui comporte des facteurs génétiques, psychologiques et sociaux.

### Examen clinique

- Le PCEM a examiné l'étude méthodique de Mann couvrant 17 ECR à double insu contrôlés par placebo sur l'acamprosate administré à des adultes alcooliques.
- Il a également examiné trois ECR non couverts par l'étude méthodique de Mann. Un essai clinique se retrouve à la fois dans l'étude méthodique de Mann et parmi les essais individuels examinés.
- Un autre essai, où le médicament est employé à une dose plus élevée que la dose recommandée, a été examiné et a fait l'objet d'observations dans la section des autres sujets.

## Résultats

- Aucun des essais cliniques ne mentionne l'effet de l'acamprosate sur les conséquences de la consommation d'alcool, notamment la mortalité reliée à la consommation d'alcool, le fonctionnement social ou la qualité de vie.

### Acamprosate contre placebo

- Une méta-analyse des essais cliniques pris en considération dans l'étude méthodique de Mann constate que l'acamprosate augmente, dans une proportion statistiquement significative, la durée de l'abstinence et le maintien de l'abstinence allant jusqu'à 12 mois.
- Les résultats du traitement sont très disparates d'un essai à un autre, et près de la moitié des essais analysés dans l'étude méthodique de Mann ne détectent pas de différence statistiquement significative entre l'acamprosate et le placebo. Ainsi,
  - trois essais font état d'un effet de grande ampleur exercé par l'acamprosate;
  - trois essais cliniques qui comptent un grand nombre de personnes en désintoxication externe (hors d'un hôpital ou d'un centre de désintoxication) ne constatent pas de différences statistiquement significatives entre l'acamprosate et le placebo.

### Acamprosate contre naltrexone contre placebo

- Le PCEM a examiné deux ECR de 12 semaines, centrés sur l'analyse de la survie.
- L'un d'eux souligne que l'acamprosate et la naltrexone allongent dans une proportion statistiquement significative le délai de première consommation d'alcool et le délai de consommation d'alcool excessive comparativement au placebo ou à l'acamprosate seul. Il n'y a pas de différences remarquables entre l'acamprosate et la naltrexone ou entre l'acamprosate combiné avec la naltrexone et la naltrexone.
- L'autre essai clinique ne décèle pas de différence statistiquement significative entre l'acamprosate, la naltrexone et le placebo sur les plans du maintien de l'abstinence

durant 12 semaines, du délai de première consommation et du délai de consommation d'alcool excessive.

- Bien que l'acamprosate et la naltrexone exercent sensiblement les mêmes effets sur les paramètres de l'abstinence, il convient de souligner que le nombre de patients (93) traités par la naltrexone est petit.

### Acamprosate et naltrexone à une dose supérieure à la dose recommandée

- Un essai clinique évalue l'acamprosate et la naltrexone à une dose plus élevée que la dose approuvée au Canada (acamprosate à raison de 3 g par jour et naltrexone à la dose de 100 mg par jour).
- Il s'agit d'un essai de 16 semaines, comportant un suivi allant jusqu'à un an, qui compte 1 383 patients abstinentes depuis peu (6 % d'entre eux perdus de vue au suivi).
- Il compare neuf groupes d'intervention, soumis à une prise en charge médicale à l'aide de l'acamprosate, de la naltrexone, des deux médicaments ou du placebo, avec ou sans une intervention comportementale.
- Par rapport au placebo, l'acamprosate, seul ou combiné avec la naltrexone, avec l'intervention comportementale ou avec les deux, n'exerce pas d'effet dans une proportion statistiquement significative sur la consommation d'alcool.

### Effets indésirables

- Des effets indésirables de nature suicidaire (idées suicidaires, tentative de suicide, suicide) ont été plus fréquents dans les groupes sous acamprosate que dans les groupes sous placebo (1,4 % contre 0,5 % dans les études de six mois ou moins; 2,4 % contre 0,8 % dans les études de 12 mois).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative sous l'angle des décès par suicide.
- L'incidence des effets indésirables touchant le système digestif est plus élevée, dans une proportion statistiquement significative, dans les groupes sous acamprosate que dans les groupes sous placebo.

## Examen pharmacoéconomique

L'analyse pharmacoéconomique présentée par le fabricant a fait l'objet d'un examen critique.

### Points saillants

- Le coût quotidien du traitement par l'acamprosate s'élève à 4,80 \$, un coût semblable à celui de la naltrexone (5 \$ par jour).
- Dans son évaluation économique, le fabricant indique que le coût annuel total de l'acamprosate s'élève à 2 384 \$, un coût moindre que le coût annuel de la naltrexone,

- à savoir 2 606 \$, ou que celui de la thérapie comportementale intensive, soit 4 309 \$.
- L'évaluation économique présentée par le fabricant suppose que l'efficacité clinique et l'innocuité de l'acamprosate sont équivalentes à celles de la naltrexone et de la thérapie comportementale intensive, d'après les données probantes issues des essais cliniques, notamment l'essai COMBINE. Des données probantes cliniques de nature comparative, limitées, confirment l'absence de différences notables quant à l'abstinence.

#### Qu'est-ce que le PCEM ?

Le PCEM procède à des examens objectifs et rigoureux de l'efficacité clinique et de la rentabilité de médicaments afin d'offrir des recommandations quant au contenu de la liste des médicaments assurés aux régimes d'assurance médicaments publics (sauf celui du Québec).



## APERÇU

### Contexte

L'aperçu englobe deux rapports du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : le rapport d'examen clinique (étude méthodique des données probantes d'ordre clinique) et le rapport d'examen pharmacoéconomique (examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique présentée par le fabricant). Le PCEM destine ces rapports au Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM); celui-ci les examine avant de formuler sa recommandation quant à la couverture du médicament, à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics participants. Les examens ont pour but d'évaluer les données probantes les plus concluantes relevées par le PCEM, y compris les données transmises par le fabricant.

Le présent aperçu reprend les grandes lignes du rapport d'examen clinique du PCEM sur l'acamprosate, comptant 102 pages et 87 sources de référence, et le rapport d'examen pharmacoéconomique du PCEM sur l'acamprosate, comptant 16 pages et 9 sources de référence. Le PCEM a fait parvenir les deux rapports, ainsi que l'aperçu, au fabricant, qui a eu le loisir d'exprimer ses observations à leur sujet. Le PCEM a tenu compte de cette rétroaction dans la rédaction de la version définitive de ces documents. Ceux-ci ont été rédigés à la lumière, le cas échéant, des renseignements confidentiels provenant du fabricant (voir [CDR Confidentiality Guidelines](#)), que le CCCEM a pris en considération avant de formuler sa recommandation. Après avoir pris connaissance du présent document, le fabricant n'a pas demandé que de l'information soit tenue confidentielle.

### Introduction

L'acamprosate (Campral), antagoniste des récepteurs du N-méthyl D-aspartate (NMDA) et des récepteurs métabotropes du glutamate, module la neurotransmission glutamatergique et GABAergique et modifie l'excitabilité neuronale; son mécanisme d'action n'est toutefois pas élucidé. Il est d'usage autorisé au Canada dans le maintien de l'abstinence d'alcool chez les personnes dépendantes de l'alcool qui sont abstinentes au début du traitement. Le traitement par l'acamprosate devrait s'inscrire dans le cadre d'un programme de prise en charge global comportant du counseling. La posologie recommandée chez l'adulte est de 666 mg trois fois par jour; la dose devrait être réduite de moitié dans l'insuffisance rénale (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL la minute), et l'emploi du médicament devrait être évité lorsque la clairance de la créatinine est < 30 mL la minute.

L'alcoolisme est une affection chronique récurrente dans laquelle des facteurs génétiques, psychologiques et sociaux entrent en jeu<sup>1</sup>. La plus récente Enquête sur les toxicomanies au Canada, publiée en 2005<sup>2</sup>, indique que le pourcentage des buveurs d'alcool qui consomment en quantité dépassant le niveau de risque faible établi dans les lignes directrices va de 21,4 % à 27,3 % selon la province. Dans une proportion de 24,2 %, les buveurs, actuels ou anciens, affirment que leur consommation d'alcool a été néfaste pour eux ou autrui. Le taux de mortalité liée à l'alcool est substantiel au Canada<sup>3</sup>. Le jeune âge, le sexe masculin et des antécédents familiaux d'alcoolisme sont des facteurs de risque d'abus d'alcool. L'usage illicite de drogues et la comorbidité mentale sont hautement prévalents chez les personnes qui abusent de l'alcool.

En règle générale, le traitement de l'abus et de la dépendance à l'alcool se déroule en deux phases : l'instauration de l'abstinence (cessation de la consommation et désintoxication médicale) et la prévention de la rechute (apaiser l'état de besoin). La thérapie comportementale

et la pharmacothérapie peuvent intervenir dans l'une ou l'autre ou les deux phases. Les interventions comportementales comprennent l'adhésion à un groupe d'entraide, dont Les Alcooliques Anonymes, et des techniques motivationnelles cliniques, brèves ou intensives, appliquées par un professionnel de la santé. Jusqu'à tout récemment, la naltrexone (ReVia<sup>®</sup>), antagoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$ , était le seul médicament d'usage autorisé par Santé Canada dans le traitement de l'alcoolisme

---

## ***Examen clinique***

---

### ***Objectif***

Évaluer l'effet de l'acamprosate calcique, seul ou associé au counseling, dans le traitement de l'alcoolisme chez l'adulte, comparativement aux traitements standard ou au placebo.

### ***Méthode***

L'annexe I précise la méthodologie de l'examen clinique de l'acamprosate par le PCEM.

### ***Critères de sélection***

Les études conformes aux critères énumérés au tableau 1 ont été retenues pour les besoins de l'examen clinique.

**Tableau 1 : Critères de sélection\*\***

Structure de l'essai clinique	Population à l'étude	Interventions	Comparateurs appropriés*	Paramètres d'intérêt
<p>ECR à DI, publié ou inédit, où le traitement dure au moins 3 mois</p> <p>Étude méthodique (réputée de haute qualité)**</p> <p>Rapports sur les effets néfastes de la FDA et de Santé Canada**</p>	<p>Adultes non hospitalisés, alcooliques ou abusant de l'alcool, abstinents depuis peu</p>	<p>L'acamprosate à la posologie recommandée, seul ou avec du counseling, avec ou sans autres interventions de cessation de la consommation</p> <p>Analyse de sous-groupe potentielle en fonction du type de counseling</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placébo</li> <li>• Naltrexone</li> </ul>	<p><b>Principaux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalité toutes causes confondues</li> <li>• Mortalité liée à l'alcool</li> <li>• QdeV</li> <li>• Conduite avec facultés affaiblies ou violence familiale</li> <li>• Absentéisme au travail ou incapacité d'exécuter les tâches courantes</li> <li>• EIG</li> <li>• ACEI</li> <li>• Abandons en général</li> <li>• Interruption du traitement</li> </ul> <p><b>Secondaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prévalence générale et prévalence à un moment donné de l'abstinence</li> <li>• Délai de première consommation</li> <li>• Durée de l'abstinence totale</li> <li>• Marqueurs biologiques de la consommation d'alcool (GGT, TD, VGM)</li> <li>• Admission en désintoxication</li> <li>• EI globaux</li> </ul>

EI=effet indésirable; TD=transferrine désialylée; DI=double insu; GGT=gamma-glutamyle transpeptidase; VGM=volume globulaire moyen; QdeV=qualité de vie; ECR=essai clinique comparatif et randomisé; EIG=effet indésirable grave; ACEI=abandon pour cause d'effet indésirable.

\*La prise en charge standard au Canada, qui peut comprendre des médicaments et d'autres interventions.

\*\* Le protocole a été modifié le 2 novembre 2007 – voir l'annexe I.

**Résultats****Recherche documentaire****Figure 1** : Études retenues (L'ordinogramme de la sélection des études selon le protocole initial paraît à l'annexe I.)

À la suite de la modification du protocole, l'étude méthodique du PCEM englobe :	
1 étude méthodique publiée et 3 essais cliniques distincts (l'essai de Kiefer est pris en considération dans l'étude méthodique publiée et dans le groupe des essais individuels).	
<b>Mann (étude méthodique), 2004<sup>4</sup></b>	<b>Kiefer, 2003<sup>14</sup></b>
<b>Lhuintre, 1990<sup>5</sup></b>	Kiefer, 2004 <sup>15</sup>
Hillemand, 1989 <sup>6</sup>	Kiefer, 2002 (résumé) <sup>16</sup>
	Kiefer, 2003 <sup>17</sup>
<b>Baltieri, 2003<sup>7</sup></b>	<b>Autres rapports</b>
Baltieri, 2004 <sup>8</sup>	Examen médical de la FDA <sup>18</sup>
	Analyse statistique de la FDA <sup>19</sup>
<b>Morley, 2006<sup>9</sup></b>	Dossier de présentation du fabricant <sup>20</sup>
Richardson, 2006 (résumé) <sup>10</sup>	Rapport d'examen de Santé Canada <sup>21</sup>
Teesson, 2006 (résumé) <sup>11</sup>	
Morley, 2006 (résumé) <sup>12</sup>	
Morley, 2006 (résumé) <sup>13</sup>	

**Notes :**

(1) L'étude Combined Pharmacotherapies and Behavioural Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE)<sup>22</sup> est résumée dans la section des autres sujets de l'examen clinique du PCEM et est décrite à l'annexe II du présent aperçu bien qu'elle ne satisfasse pas les critères de sélection de l'étude méthodique du PCEM du fait que le médicament est employé à une dose plus élevée que la posologie recommandée.

(2) L'étude méthodique de Mann ne renferme pas d'information sur l'innocuité et les effets néfastes. Pour combler cette lacune, le PCEM a synthétisé les renseignements sur l'innocuité provenant de 13 essais cliniques des rapports d'examen de Santé Canada et de la FDA. De l'information sur l'innocuité et les effets néfastes a également été tirée des essais cliniques conformes aux critères de sélection du PCEM qui ne sont pas couverts par l'étude méthodique de Mann.

**Recension des essais cliniques**

De nombreux essais cliniques relevés par le PCEM en fonction de ses critères de sélection sont couverts par l'étude méthodique de Mann et ont également été soumis aux organismes de réglementation [Santé Canada et la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis]. Le tableau A1 de l'annexe I présente les études recensées par le PCEM, les études examinées dans l'étude méthodique de Mann et les études soumises aux organismes de réglementation.

**Résumé des données probantes***Caractéristiques des essais cliniques examinés*

L'étude méthodique du PCEM porte sur une étude méthodique (celle de Mann comportant 16 essais cliniques contre placebo et un essai clinique comparant le placebo, la naltrexone et

l'acamprosate associé à la naltrexone) et trois autres essais cliniques distincts (deux essais contre placebo et un essai contre naltrexone et placebo). L'un des essais est présent à la fois dans l'étude méthodique de Mann (groupe sous placebo) et dans le groupe des essais individuels examinés par le PCEM (groupes sous naltrexone et sous acamprosate associé à la naltrexone). Le principal critère de jugement de l'efficacité dans l'étude méthodique de Mann est l'abstinence sans faille durant six mois, tandis que les essais individuels se concentrent soit sur l'abstinence durant trois ou six mois, la durée de l'abstinence totale, le délai de première consommation ou le délai de consommation excessive. Dans ces derniers essais, la dose d'acamprosate est de 1 998 mg par jour (trois essais) ou de 1 332 mg par jour (un essai), alors que la dose de la naltrexone est de 50 mg par jour (deux essais). Le taux d'attrition est élevé, tant dans les essais individuels que dans les essais couverts par l'étude de Mann (de 23 % à 53 %).

Pour évaluer les effets néfastes de l'acamprosate par rapport aux comparateurs, le PCEM a synthétisé l'information sur l'innocuité et les effets néfastes issue de 13 essais cliniques, contenue dans les rapports d'examen de Santé Canada et de la FDA, ainsi que les renseignements sur ce sujet provenant des autres essais cliniques.

Dans l'ensemble, l'examen clinique porte sur les données provenant de 20 essais cliniques distincts (N=4 900). La population à l'étude est formée d'alcooliques sobres depuis peu. La taille de l'échantillon varie de 10 à 581. Les participants sont des hommes pour la plupart (dans une proportion allant de 64 % à 100 %). La durée du traitement va de deux à 12 mois, et le suivi dure de deux mois à deux ans. Aucune des études ne s'est déroulée en Amérique du Nord.

## Résumé des résultats

Le tableau 2 résume les résultats en fonction du critère de jugement (abstinence continue) de l'étude méthodique de Mann et le tableau 3 présente le résumé des résultats en fonction de ce critère des trois autres essais cliniques examinés par le PCEM.

### *Efficacité*

Résultats de l'étude méthodique de Mann (17 ECR)

- Le principal paramètre d'intérêt est l'abstinence continue durant six mois.
- Le traitement par l'acamprosate se traduit par un taux d'abstinence continue supérieur, dans une proportion statistiquement significative, à celui du placebo après trois, six et douze mois [avantage relatif à six mois=1,47; intervalle de confiance (IC) de 95 %=1,29 -1,69 et avantage relatif à 12 mois=1,95 (IC de 95 %=1,58-2,42)].
- Le pourcentage de la durée d'abstinence totale (PDAT) après trois, six et douze mois est beaucoup plus élevé dans les groupes sous acamprosate que dans les groupes sous placebo. Après six mois, la différence entre les groupes est de 11,15 % (IC de 95 % de 6,91 à 15,38) en faveur de l'acamprosate.

Examen des quatre essais cliniques individuels

- L'un des deux essais cliniques examinant l'abstinence continue fait état d'une différence remarquable en faveur de l'acamprosate par rapport au placebo après 24 semaines [respectivement 43 % et 20 %; avantage relatif=2,13 (IC de 95 % : 1,00 – 4,52)], alors que l'autre ne constate pas de différence notable entre l'acamprosate et le placebo après 12 semaines [20 % contre 18 %; avantage relatif=1,11 (IC de 95 % : 0,52-2,35)].
- L'essai clinique qui étudie le nombre de jours d'abstinence total ne détecte pas de différence remarquable sur le plan du nombre de jours moyen [écart-type (ÉT)] entre l'acamprosate, soit 66,3 jours (25,2), la naltrexone, soit 57,8 jours (29,2) et le placebo, soit 56,7 jours (31,4).

- Deux des trois essais cliniques examinant le délai de première consommation mentionnent que l'acamprosate allonge pour la peine ce délai en comparaison avec le placebo (le nombre de jours moyen du délai et les ratios de risque ne sont pas indiqués). Un essai clinique ne constate pas de différences notables du point de vue du délai moyen (ÉT) entre l'acamprosate, soit 24,1 jours (32,9), le placebo, soit 24,6 jours (32,1), et la naltrexone, soit 24,3 jours (31,7);  $p=0,81$ .
- L'un des deux essais qui étudient le délai de consommation excessive révèle que l'acamprosate prolonge ce délai de façon remarquable comparativement au placebo, selon une analyse de survie (le nombre de jours moyen du délai et le ratio de risque ne sont pas indiqués), tandis que l'autre ne détecte pas de différences notables sur ce plan entre l'acamprosate, soit 33,6 jours (ÉT=34,6), la naltrexone, soit 39,2 jours (ÉT=32,3), et le placebo, soit 33,4 jours (ÉT=34,9);  $p=0,23$ .
- Rien ne précise si le traitement par l'acamprosate atténue les conséquences de la consommation d'alcool des points de vue de la mortalité, du fonctionnement social et de la qualité de vie, puisque ces paramètres n'ont pas été évalués.

**Tableau 2 : Proportion des participants sobres pendant six mois\* dans les essais cliniques couverts par l'étude méthodique de Mann**

Essai clinique	Abstinence continue durant six mois (%)		AR (IC 95 %)
	CAM	PL	
Pelc, 1992	27,3	6,4	4,27 (3,04-5,50)
Ladewig, 1993	34,5	9,4	3,68 (2,44-4,92)
Borg (inédit)	40,0	40,0	1,00 (0,56-2,56)
Paille, 1995	31,0	20,9	1,48 (1,00-1,97)
Roussaux, 1996 <sup>†</sup>	28,6	32,8	0,87 (0,24-1,51)
Sass, 1996	42,6	26,5	1,61 (1,12-2,11)
Whitworth, 1996	28,1	20,1	1,40 (0,91-1,89)
Barrias, 1997	44,7	30,9	1,45 (0,98-1,91)
Geerlings, 1997	22,7	11,2	2,02 (1,35-2,70)
Pelc, 1997 <sup>†</sup>	44,4	21,0	2,12 (1,49-2,75)
Polodruogo, 1997	46,7	25,8	1,81 (1,29-2,34)
Besson, 1998	34,5	7,3	4,75 (3,68-5,82)
Chick, 2000	14,2	13,7	1,04 (0,50-1,58)
Tempesta, 2000	48,2	34,9	1,38 (0,94-1,82)
Gual, 2001	48,9	40,8	1,20 (0,76-1,64)
Kiefer, 2003 <sup>†</sup>	40,0	25,0	1,60 (0,84-2,36)
Namkoong, 2003 <sup>†</sup>	37,5	31,4	1,16 (0,56-1,75)
<b>Valeur globale</b>	<b>36,1</b>	<b>23,4</b>	<b>1,47 (1,29-1,69)</b>

CAM=acamprosate; IC=intervalle de confiance; PL=placebo; AR=avantage relatif.

\* L'avantage relatif quant à l'abstinence continue durant six mois tel qu'il est indiqué dans l'étude méthodique de Mann<sup>4</sup>; principe de l'intention de traiter dans le pire des cas tout en tenant compte de la dernière observation lorsque la durée de l'essai est inférieure à six mois.

<sup>†</sup> Durée de l'essai inférieure à six mois

**Tableau 3 : Proportion des participants sobres dans les essais cliniques individuels**

Essai clinique	Comparateur	Abstinence continue (%)		AR (IC 95 %)
		CAM	Comparateur	
Baltieri, 2003*	PL	43	20	2,13 (1,00-4,52)
Morley, 2006*	PL	20	18	1,11 (0,52-2,35)
Morley, 2006*	NAL	20	17	1,18 (0,53-2,61)
Lhuintre, 1990	NE	NE	NE	NE

CAM=acamprosate; IC=intervalle de confiance; NAL=naltrexone; NE=comparaison non établie dans l'essai; PL=placébo; AR=avantage relatif.

\* Le PCEM a calculé l'avantage relatif sur le plan de l'abstinence continue durant trois mois (Morley) et durant six mois (Baltieri).

### Effets néfastes

L'information qui suit est extraite de 13 essais cliniques contrôlés par placebo soumis à Santé Canada et à la FDA. Les constatations à ce sujet des quatre essais individuels examinés par le PCEM n'aboutissent pas à des différences statistiquement significatives entre l'acamprosate et le placebo, et elles s'inscrivent dans le droit fil des données globales.

**Mortalité** : Le taux de mortalité liée au traitement est de 0,55 % en ce qui concerne l'acamprosate contre 0,46 % pour ce qui est du placebo (pas de signification statistique).

**Effets indésirables graves (EIG)** : L'incidence des EIG apparaissant à la suite du traitement est supérieure numériquement dans les groupes sous acamprosate, par rapport aux groupes sous placebo. Les EIG les plus courants sont la rechute, la dépression, les procédures (non précisées) et la tentative de suicide. Il n'y a pas de différences remarquables entre l'acamprosate et le placebo quant à l'un ou l'autre des EIG.

**Suicidalité** : L'incidence des effets indésirables de nature suicidaire (1,62 % contre 0,59 %;  $p=0,006$ ) et des idées suicidaires (0,59 % contre 0,12 %;  $p=0,04$ ) est plus élevée, dans une proportion statistiquement significative, dans les groupes sous acamprosate que dans les groupes sous placebo, et les tentatives de suicide et les surdoses intentionnelles sont plus nombreuses dans les premiers que dans les derniers. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives quant au nombre de décès entre ces groupes, ce qui indique que l'incidence des suicides est sensiblement la même.

**Effets indésirables (EI)** : Il n'y a pas de différence notable entre l'acamprosate et le placebo du point de vue de l'incidence globale des EI, mais l'acamprosate à la dose de 1 998 ou de 2 000 mg par jour occasionne plus d'EI au système digestif [RR=1,42 (1,25 à 1,60),  $p<0,0001$ ] que le placebo. Les EI les plus fréquemment mentionnés sont la diarrhée, la céphalée, l'insomnie, la douleur abdominale, l'asthénie, l'infection et la dépression. Dans les groupes sous acamprosate, l'incidence de la diarrhée [RR=1,72 (1,43 à 2,06);  $p<0,0001$ ] et de la flatulence [RR=2,18 (1,39 à 3,41);  $p=0,0007$ ] est beaucoup plus élevée que dans les groupes sous placebo.

**Abandons pour cause d'effet indésirable (ACEI)** : Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre l'acamprosate et le placebo sur le plan des ACEI. Les effets indésirables digestifs, particulièrement la diarrhée, sont la cause principale de l'interruption du traitement.

### Discussion

Pour la plupart, les essais cliniques définissent l'abstinence comme étant une période d'abstinence continue ou par le pourcentage des jours d'abstinence (durée d'abstinence totale).

Le cadre du traitement et l'intensité de l'intervention comportementale (voir l'annexe IV) diffèrent d'une étude à une autre, et ont sans doute une influence sur l'efficacité thérapeutique. Les essais ne mesurent pas l'efficacité sous l'angle de l'atténuation des conséquences de la consommation d'alcool, dont la mortalité, le fonctionnement social et la qualité de vie. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives des points de vue de la mortalité et des EIG entre l'acamprosate et le placebo. Ce qui préoccupe le plus est l'incidence statistiquement supérieure d'EI de nature suicidaire et d'idées suicidaires attribuables à l'acamprosate. Toutefois, le nombre de décès par suicide n'est pas statistiquement différent entre les groupes sous acamprosate et les groupes sous placebo.

### *Efficacité*

- Le gros des données probantes de l'étude méthodique de Mann indique que l'acamprosate produit une durée d'abstinence totale et une période d'abstinence continue, allant jusqu'à 12 mois dans certains cas, remarquablement plus longues que le placebo. Cependant, le taux d'attrition est important dans tous les essais (de 23 % à 53 %), et souvent il n'est pas le même dans les groupes d'intervention. De plus, près de la moitié des essais cliniques font état de résultats négatifs, alors que trois essais constatent que l'acamprosate exerce un effet thérapeutique de grande ampleur par rapport au placebo (avantage relatif >3). L'hétérogénéité entre les essais est grande et tient au lieu du traitement, à la population à l'étude et aux interventions comportementales; l'influence de ces variables sur les résultats de l'étude reste incertaine dans une grande mesure.
- La majorité des essais dont les participants sont traités en clinique externe ne détectent pas de différences entre l'acamprosate et le placebo; néanmoins, un essai ayant recruté des personnes traitées aux consultations externes indique en fait que l'acamprosate se traduit par un taux d'abstinence plus élevé.
- Les essais cliniques examinant des interventions comportementales et intensives et brèves en arrivent à des résultats positifs et des résultats négatifs.
- Le taux d'attrition est élevé dans nombre des essais cliniques examinés, mais ce n'est que rarement qu'il n'est pas sensiblement le même dans les groupes d'intervention. Les participants qui ont abandonné avant la fin de l'essai sont rangés dans la catégorie des non-abstinents. La rechute avérée est souvent mentionnée comme étant la cause de l'abandon dans les essais examinés par le PCEM. À l'opposé, l'étude COMBINE (voir l'annexe II), qui ne satisfait pas les critères de sélection pour les besoins du présent examen en raison des doses d'acamprosate et de naltrexone plus élevées que la posologie recommandée, fait état d'un bas taux d'attrition (6 %) et ne constate pas de différences notables entre l'acamprosate et le placebo. Cet essai s'est déroulé en Amérique du Nord.
- Les autres limites que présentent les essais cliniques sont leur courte durée (six mois au plus pour la majorité), le fait de prêter foi à l'autoévaluation de l'abstinence du participant (voir l'annexe IV) et l'absence d'information sur des paramètres cliniques importants tels la mortalité, le fonctionnement social et la qualité de vie.
- Bien qu'un certain nombre d'essais et la méta-analyse de Mann concluent que l'acamprosate est plus efficace que le placebo s'agissant de maintenir l'abstinence, cette constatation ne fait pas l'unanimité. En outre, aucun ECR à DI comparant l'acamprosate et la naltrexone ne confirme de façon probante la supériorité d'un traitement sur l'autre dans le maintien de l'abstinence.
- L'essai clinique de Mason<sup>23</sup>, mené en Amérique du Nord, que le PCEM a écarté parce qu'il ne répond pas à ses critères de sélection du fait que les participants n'étaient pas sobres au début de l'essai, souligne que l'acamprosate n'est pas plus avantageux que le placebo.



*Effets néfastes*

- L'information sur les effets néfastes provient surtout des rapports d'examen de Santé Canada et de la FDA, qui prennent en considération les données de 13 ECR à DI, de courte ou de longue durée, qui étudient l'expérience de 1 280 personnes traitées par l'acamprosate. L'incidence des EIG chez les personnes traitées par l'acamprosate est basse et n'est pas remarquablement différente de celle dans les groupes du placebo; ces EIG sont des incidents prévisibles dans de tels groupes de patients (rechute, dépression, par exemple).
- L'incidence d'idées suicidaires, de tentation de suicide et de surdose intentionnelle plus élevée dans les groupes sous acamprosate que dans les groupes sous placebo soulève des préoccupations; la monographie du médicament renferme une mise en garde sur ce risque. L'information sur l'éventualité d'accroître le risque d'idées suicidaires chez des personnes souffrant de dépression ou sous traitement psychiatrique est limitée vu que les essais ont délibérément écarté la possibilité de recruter des personnes atteintes de ces troubles.

*Autres considérations*

- L'efficacité, théorique et réelle, du traitement peut être fonction du cadre de traitement ou de l'intensité de l'intervention comportementale; cependant, l'effet de ces aspects n'a pas été étudié beaucoup.
- Dans le groupe d'essais couverts par l'étude méthodique de Mann, l'ampleur de l'effet varie grandement d'un essai à un autre, allant de l'effet non significatif à l'effet très important. La cause de cette variabilité reste incertaine

**Examen pharmacoéconomique****Contexte**

Le PCEM procède à l'examen critique de l'évaluation économique présentée par le fabricant, notamment sur les plans de la qualité et de la validité, dont le caractère approprié de la méthode, des hypothèses et des éléments pris en compte, et des résultats. Le cas échéant, le PCEM peut ajouter de l'information sur la rentabilité du médicament, provenant d'autres sources ou découlant de l'application du modèle économique à d'autres scénarios.

**Objectif de l'évaluation économique du fabricant**

L'objectif consiste à exécuter une analyse de minimisation des coûts afin d'offrir des données économiques sur l'acamprosate aux comités provinciaux de gestion de la liste des médicaments assurés et au PCEM.

**Résumé de l'exposé pharmacoéconomique du fabricant**

Le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts comparant trois modalités de traitement de l'alcoolisme – l'acamprosate, la naltrexone et la thérapie comportementale intensive seule – dans une période de 12 mois. L'analyse de minimisation des coûts se justifie du fait de l'équivalence de l'effet thérapeutique de l'intervention à l'étude et des comparateurs, de sorte que seuls les coûts sont à prendre en considération dans l'évaluation de la rentabilité. Les auteurs de l'évaluation pharmacoéconomique ont procédé à une méta-analyse d'essais cliniques pour étayer l'hypothèse mise de l'avant de l'équivalence d'efficacité et d'innocuité entre l'acamprosate et la

naltrexone. Dans la comparaison entre l'acamprosate et la thérapie comportementale intensive, ils ont tenu compte des résultats de l'étude COMBINE<sup>22</sup> et de ceux d'une méta-analyse publiée<sup>24</sup>. Par suite de leur examen de la documentation clinique, les auteurs concluent que l'acamprosate est tout aussi efficace et sûr que les comparateurs.

### Comparaison de coûts

Le PCEM a produit le tableau 4 pour illustrer la comparaison, sous l'angle du coût du traitement, entre le médicament examiné et les traitements comparateurs jugés appropriés par des cliniciens experts. Les comparateurs sont ce qui est recommandé ou en usage dans la pratique; ce ne sont pas que des médicaments, il peut s'agir d'appareils ou d'autres interventions. Les coûts sont les prix courants des fabricants, à moins d'indication contraire.

Tableau 4 : Comparaison de coût entre l'acamprosate et la naltrexone					
Médicament / comparateur	Teneur	Présentation	Prix (\$)	Posologie quotidienne moyenne	Coût quotidien moyen (\$)
Acamprosate calcique (Campral)*	333 mg	Comprimé	0,8000	666 mg trois fois par jour	4,80 \$
Chlorure de naltrexone (ReVia)	50 mg	Comprimé	5,0000	50 mg par jour	5,00 \$

Source : Index comparatif des médicaments (en vigueur le 4 septembre 2007) du Programme de médicaments gratuits de l'Ontario  
\*Dossier de présentation du fabricant (Prempharm Inc.)

Note : Le topiramate (Topamax et génériques) dans le traitement de l'alcoolisme pour maintenir l'abstinence est utilisé hors indications. Il est disponible en comprimés de 25 mg au prix de 0,5250 \$ (version générique), de 100 mg au prix de 0,9950 \$ et de 200 mg au prix de 1,5750 \$. A la posologie usuelle de 25 mg à 300 mg par jour<sup>25</sup>, le coût quotidien du traitement va de 0,53 \$ à 2,57 \$.

### Résultats (présentés par le fabricant)

Dans la perspective du système de santé payeur :

- Les auteurs affirment que l'acamprosate, la naltrexone et la thérapie comportementale intensive sont équivalents sous les angles de l'effet thérapeutique et de l'innocuité.

Le coût annuel de l'acamprosate, de la naltrexone et de la thérapie comportementale intensive est respectivement de 2 384 \$, de 2 606 \$ et de 4 039 \$ (voir le tableau 5).

**Tableau 5 : Analyse de minimisation des coûts (horizon temporel de 12 mois)**

Ressource	Acamprosate	Naltrexone	Thérapie comportementale intensive
Ordonnances mensuelles	1 900,80 \$	2 123,88 \$	0 \$
Honoraires du pharmacien	132,88 \$	131,88 \$	0 \$
Honoraires du médecin	350,40 \$	350,40 \$	350,40 \$
Séances en thérapie comportementale	0 \$	0 \$	3 689,28 \$
<b>Coût total par patient</b>	<b>2 384,08 \$</b>	<b>2 606,16 \$</b>	<b>4 039,68 \$</b>

Source : extrait en partie du dossier de présentation du fabricant (Prempharm Inc.) (évaluation pharmacoéconomique)

## Discussion sur l'analyse pharmacoéconomique

En examinant l'exposé du fabricant, les examinateurs ont noté ce qui suit :

- *Hypothèse de l'équivalence des points de vue de l'efficacité et de l'innocuité — acamprosate contre naltrexone.* Pour les besoins de la comparaison entre l'acamprosate et la naltrexone, les auteurs fondent leur examen de la documentation clinique sur trois essais cliniques<sup>9,15,26</sup>. Les trois essais ont recours à différentes modalités de thérapie comportementale d'appoint (une intervention brève de quatre à six séances, une séance hebdomadaire de thérapie collective de durée et d'intensité variables) et ils évaluent différents paramètres du traitement. Cela complique le regroupement des résultats aux fins d'analyse. Les résultats agrégatifs ne révèlent pas de différences statistiquement significatives entre les deux médicaments quant aux paramètres choisis; il convient de souligner toutefois que deux des études penchent en faveur de la naltrexone dans leur analyse de sous-groupe en fonction de la dépression et du degré de dépendance<sup>9,26</sup>, malgré qu'il s'agisse là d'une analyse secondaire. Pour justifier une analyse de minimisation des coûts, les résultats cliniques de l'acamprosate et ceux de la naltrexone doivent être du même ordre.
- *Hypothèse de l'équivalence des points de vue de l'efficacité et de l'innocuité — acamprosate contre thérapie comportementale intensive.* Aux fins de comparaison entre l'acamprosate et la thérapie comportementale intensive, les auteurs ont pris en considération l'étude COMBINE<sup>22</sup> ainsi que l'étude méthodique de Bouza<sup>24</sup>. Dans l'étude COMBINE, la posologie quotidienne des médicaments est plus élevée que celle recommandée dans la monographie des médicaments : 3 000 mg d'acamprosate (plutôt que 1 998 mg) et 100 mg de naltrexone (plutôt que 50 mg). Cette façon de faire peut favoriser le traitement médicamenteux. L'étude COMBINE aboutit, cependant, à des résultats négatifs pour l'acamprosate; l'auteur ne dit rien à ce sujet. Étant donné que le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts, les résultats de l'étude COMBINE, qui indiquent que l'acamprosate et le placebo exercent un effet semblable, ne pouvaient pas être examinés de façon approfondie pour en déterminer l'impact sur la rentabilité estimative.
- *Posologie.* La monographie de la naltrexone<sup>27</sup> recommande que la durée du traitement par ce médicament soit de trois mois, tandis que l'acamprosate serait administré durant un an<sup>28</sup>. Dans l'analyse du fabricant, les auteurs posent comme hypothèse que tant l'acamprosate que la naltrexone sont utilisés tout au long de l'année que couvre l'analyse, pour aboutir à un coût de médicament (et coût total) du même ordre – à savoir un écart d'environ 200 \$. Alors que si la naltrexone n'est pas administrée toute l'année, le coût annuel sera moindre (~900 \$) que celui de l'acamprosate (2 384 \$). Dans ses analyses de sensibilité, le fabricant n'étudie pas diverses posologies.
- *Définition de la thérapie comportementale intensive.* Le fabricant définit la thérapie comportementale intensive comme suit : une séance hebdomadaire de 50 minutes; une heure de préparation rétribuée du thérapeute, en plus de la consultation rémunérée; la perte de salaire occasionnée par la présence aux séances. En vertu de cette définition, le coût annuel de la thérapie comportementale intensive est plus élevé que celui des traitements médicamenteux, dans une proportion de près de 1 700 \$. Le fabricant mentionne l'étude COMBINE comme principale source d'information justifiant le recours à l'analyse de minimisation des coûts (à savoir que les modalités en jeu sont équivalentes). Cependant, les résultats de cette étude démontrent que l'effet clinique de la thérapie comportementale est le même que celui des deux médicaments et semblable à celui du placebo (qui prend la forme de la consultation médicale seule). Il s'ensuit que la consultation médicale périodique devrait être prise en considération dans la modélisation de minimisation des coûts; elle

serait dans le cas qui nous occupe l'option la moins coûteuse. L'étude ne tient pas vraiment compte du coût de diverses interventions comportementales susceptibles d'être bénéfiques dans le traitement de l'alcoolisme.

- *La thérapie comportementale en tant que partie intégrante du régime thérapeutique.* Il importe de souligner que l'on préconise d'utiliser l'acamprosate dans le cadre d'un programme de prise en charge global qui comprend du counseling. De plus, toutes les études examinant un traitement médicamenteux lui ont adjoint une forme quelconque de thérapie comportementale; il ne s'agit donc pas d'options mutuellement exclusives. Le calcul des coûts écarte la consultation d'un thérapeute autorisé pour ne prendre en considération que la consultation médicale mensuelle. Lorsque le counseling fait partie du régime thérapeutique, l'écart de coût entre le traitement médicamenteux et la thérapie comportementale s'en trouve réduit. Les analyses de sensibilité ne se penchent pas sur cet aspect.

---

## **Résumé des examens clinique et pharmacoéconomique**

---

### **Acamprosate contre placebo**

- Les données probantes d'ordre clinique indiquent que l'acamprosate se traduit par un taux d'abstinence de l'alcool, dans une période allant jusqu'à 12 mois, supérieur à celui que produit le placebo.
- Le pourcentage de la durée d'abstinence totale, après trois mois, six mois et 12 mois, est plus élevé sous l'effet de l'acamprosate que sous l'effet du placebo.
- Les essais individuels ne concordent pas sur la question des résultats du traitement :
  - près de la moitié des essais ne constatent pas de différences statistiquement significatives;
  - trois essais concluent que l'acamprosate exerce un effet d'assez grande ampleur;
  - trois essais dont les participants sont traités aux consultations externes (pas dans un hôpital ou un centre de désintoxication) s'entendent pour dire qu'il n'y a pas de différences entre l'acamprosate et le placebo.

### **Acamprosate contre naltrexone**

- Les deux essais cliniques examinés ne détectent pas de différences notables entre l'acamprosate et la naltrexone; à noter que le nombre de patients exposés à la naltrexone est bas, soit 93.

### **Effets indésirables (dont ceux de nature suicidaire)**

- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre l'acamprosate et le placebo quant à la mortalité ou aux EIG.
- Les EI de nature suicidaire et les idées suicidaires sont plus nombreux, dans une proportion statistiquement significative, dans le groupe sous acamprosate que dans le groupe sous placebo. Le nombre de décès par suicide n'est pas statistiquement différent entre les deux groupes.
- L'incidence des EI au système digestif attribuables à l'acamprosate est supérieure, de façon statistiquement significative, à celle imputable au placebo.

### Évaluation pharmacoéconomique

- Le coût quotidien du traitement par l'acamprosate s'élève à 4,80 \$, un coût semblable à celui de la naltrexone (5 \$ par jour).
- Dans son évaluation économique, le fabricant indique que le coût annuel total de l'acamprosate est de 2 384 \$, inférieur au coût annuel total de la naltrexone, soit 2 606 \$, ou à celui de la thérapie comportementale intensive, à savoir 4 309 \$.
- L'évaluation économique du fabricant suppose que l'acamprosate, la naltrexone et la thérapie comportementale intensive sont équivalents des points de vue de l'efficacité clinique et de l'innocuité, en se fondant sur les données probantes issues d'essais cliniques, dont l'essai COMBINE. Des données probantes de nature comparative, limitées, confirment l'absence de différences remarquables sur le plan de l'abstinence entre ces interventions.

### **Recommandation finale du CCCEM — parue le 27 mars 2008**

---

À la suite de l'examen minutieux des rapports clinique et pharmacoéconomique du PCEM, et des délibérations à ce sujet, le CCCEM a recommandé que l'acamprosate soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le maintien de l'abstinence d'alcool chez la personne abstinente 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.

## ANNEXE I : MÉTHODOLOGIE DE L'EXAMEN CLINIQUE DU PCEM

### Méthode

#### Examineurs

- Deux examinateurs du PCEM possédant de l'expertise clinique ont procédé à l'évaluation critique de l'étude méthodique publiée.
- L'étude méthodique d'essais cliniques a été effectuée par deux examinateurs du PCEM possédant de l'expertise clinique, en collaboration avec un médecin clinicien expert externe, spécialiste de la toxicomanie.
- Des examinateurs du PCEM ont rédigé la section des autres sujets.
- La section des renseignements généraux sur le trouble (qui ne figure pas dans le présent aperçu) a été rédigée par un médecin clinicien expert externe, spécialiste de la toxicomanie.

#### Étude méthodique

##### Protocole

- Le protocole a été élaboré par les deux examinateurs du PCEM possédant de l'expertise clinique et le clinicien expert externe en consultation avec les examinateurs, internes et externes, spécialistes en pharmacoeconomie. Des membres du CCEM ont également participé à la mise au point du protocole.

##### Recherche documentaire

- La recherche documentaire a été exécutée par un spécialiste de l'information du PCEM en vertu d'une stratégie de recherche normalisée.
- La documentation publiée a été relevée en consultant les bases de données bibliographiques suivantes : BIOSIS Previews, EMBASE, PsycINFO et Medline par l'intermédiaire d'OVID, et la Bibliothèque Cochrane (numéro 3, 2007) par l'entremise de Wiley InterScience.
- Dans la mesure du possible, la recherche a été limitée aux essais chez l'humain. Aucune restriction d'année ou de langue de publication n'a été imposée. La recherche initiale a pris fin le 19 septembre 2007. Un système d'alerte a été établi pour actualiser la recherche jusqu'à la réunion du CCEM le 23 janvier 2008.
- La littérature grise a été recensée en consultant le site Web d'organismes de réglementation, d'organismes d'évaluation de technologies de la santé et d'organismes connexes, et des registres d'essais cliniques. Google et d'autres moteurs de recherche ont été mis à contribution pour repérer de l'information dans le Web, notamment des actes de conférence.
- En outre, le PCEM a communiqué avec le fabricant du médicament pour obtenir de l'information supplémentaire sur des essais cliniques.

##### Choix des études

- En toute indépendance l'un de l'autre, les examinateurs du PCEM ont sélectionné les études en appliquant les critères de sélection déterminés au préalable. Les articles jugés potentiellement pertinents par l'un ou l'autre des examinateurs ont été rassemblés.

Les examinateurs ont procédé, chacun de son côté, au choix final, et les divergences d'opinion ont été réglées par la discussion.

### **Critères de sélection**

- Les études conformes aux critères de sélection, déterminés pour les besoins de l'étude méthodique (énumérés au tableau 1 dans le corps du présent document), ont été retenues.
- Le protocole de l'étude a été modifié le 2 novembre 2007. Voilà 10 ans que l'acamprosate est présent sur le marché européen, et son usage a été autorisé en 2004 aux États-Unis. De nombreux essais cliniques comparent l'acamprosate et le placebo, les plus anciens remontant aux années 1980. Une fois que 16 ECR distincts ont été recensés (ordinogramme QUOROM à la figure A1 de la présente annexe), les examinateurs du PCEM ont constaté que des études méthodiques portant sur la comparaison entre l'acamprosate et le placebo avaient été publiées. Le grand nombre d'études primaires sur l'acamprosate, l'existence d'un certain nombre d'études méthodiques et la volonté d'éviter de refaire ce qui a déjà fait ont incité les examinateurs à choisir une étude méthodique publiée, celle de Mann, à titre de principale source de données probantes sur la comparaison entre l'acamprosate et le placebo pour les besoins du présent examen.

### **Évaluation de la qualité**

- Les deux examinateurs du PCEM possédant une expertise clinique ont évalué de façon critique les biais dans les essais cliniques.

### **Technique analytique**

- Les données proviennent de la documentation publiée et de la documentation inédite transmise par le fabricant. Pour ce qui est des paramètres binaires, les examinateurs cliniciens ont eu recours au logiciel Review Manager v4.2.10 pour calculer le risque relatif et l'intervalle de confiance de 95 %. Les données n'ont pas été regroupées aux fins d'analyse.

### **Autres sujets**

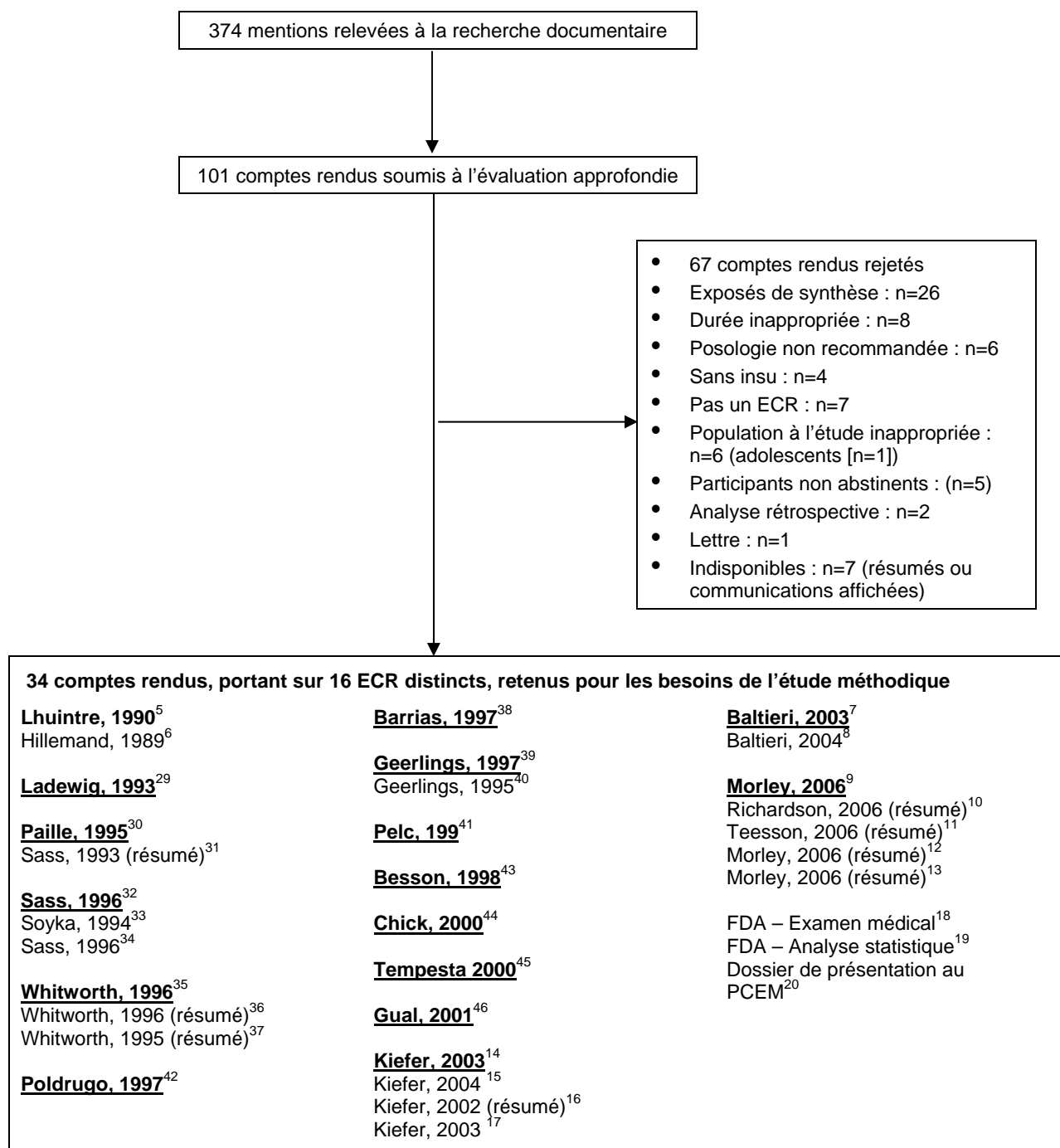
Outre l'étude méthodique, les examinateurs se sont penchés de façon approfondie sur certains autres sujets; leurs observations et leurs constatations sur ces sujets forment une section particulière de 18 pages du rapport d'examen clinique du PCEM.

Sujets :

- Autres essais cliniques – voir l'annexe II
- Information supplémentaire sur les effets néfastes
- Information sur le comparateur
- Validité des instruments de mesure – voir l'annexe III
- Interventions psychosociales – voir l'annexe IV.

Résultats de la recherche documentaire dans le cadre du protocole initial du PCEM

Figure A1 : Ordinoigramme QUOROM de la sélection des études



ECR=essai clinique comparatif et randomisé



**Tableau A1 : Essais cliniques relevés par le PCEM, couverts par l'étude méthodique de Mann et soumis à Santé Canada et à la Food and Drug Administration (FDA)**

Tous les essais cliniques recensés	Relevés par le PCEM	Couverts par l'étude méthodique	Soumis à Santé Canada ou à la FDA pour le contenu sur l'innocuité
Lhuintre, 1990	X		
Pelc, 1992		X	
Ladewig, 1993	X	X	X
Borg (inédit)		X	
Paille, 1995	X	X	X
Roussaux, 1996		X	
Sass, 1996	X	X	X
Whitworth, 1996	X	X	X
Barrias, 1997	X	X	X
Geerlings, 1997	X	X	X
Pelc, 1997	X	X	X
Polodrugo, 1997	X	X	X
Besson, 1998	X	X	X
Chick, 2000	X	X	X
Tempesta, 2000	X	X	X
Gual, 2001	X	X	X
Kiefer, 2003	X	X	
Namkoong		X	
Baltieri, 2003	X		
Morley, 2006	X		
Mason, 2006			X

## ANNEXE II : ESSAI CLINIQUE COMBINE

L'étude COMBINE (Combined Pharmacotherapies and Behavioural Interventions for Alcohol Dependence)<sup>22</sup> a pour objectif d'évaluer l'efficacité de la prise en charge médicale (PCM), du traitement médicamenteux (acamprosate, naltrexone) et d'une intervention comportementale mixte (ICM), seuls ou associés entre eux, dans le traitement de l'alcoolisme et d'évaluer l'effet du placebo dans une perspective générale. L'essai clinique comparatif et randomisé (ECR) prévoit 16 semaines de traitement et un suivi subséquent allant jusqu'à un an. Il a recruté 1 383 volontaires abstinents depuis peu par l'entremise d'annonces et d'aiguillages cliniques.

La PCM prend la forme de neuf consultations d'un professionnel de la santé autorisé, centrées sur l'observance thérapeutique et l'abstinence, en vertu d'un modèle qui pourrait être appliqué en milieux de soins primaires.

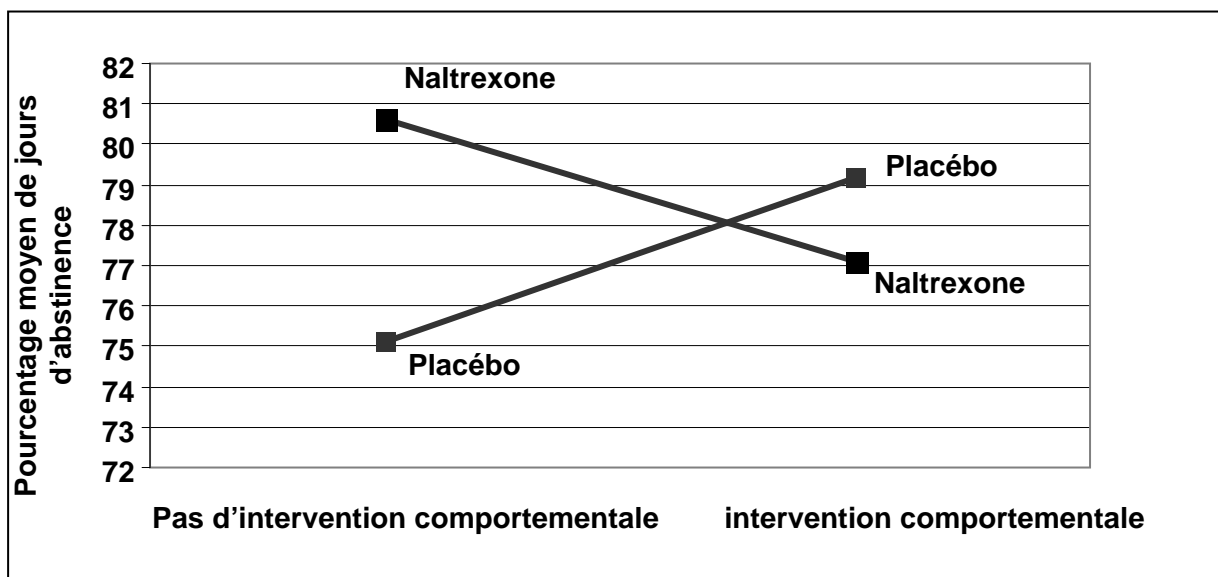
Quant à l'ICM, il s'agit de counseling intensif dispensé par des spécialistes de la santé comportementale autorisés, qui comporte des éléments de la thérapie cognitivocomportementale, des entretiens motivationnels de facilitation en 12 étapes et la participation à un système de soutien externe.

Les huit combinaisons thérapeutiques ont été choisies pour former une structure factorielle de paires de modalités, à savoir acamprosate et placebo, naltrexone et placebo et ICM et pas d'ICM. Un neuvième groupe est soumis à l'ICM seulement, sans PCM ou médicaments. Les médicaments sont dispensés selon un protocole à double insu en vertu de la technique du double placebo, décrite ci-dessous, sauf en ce qui concerne le groupe de l'ICM seule (pas de PCM ni de médicaments). Nous n'examinons ici que les données sur les huit groupes dont le traitement est administré en double insu. L'étude a déterminé deux critères de jugement principaux : le pourcentage de jours d'abstinence et le délai de première consommation excessive durant la période de traitement de 16 semaines.

**Résumé des résultats :** Les groupes ont été comparés entre eux selon 76 caractéristiques précisées avant le traitement, et la seule différence significative entre les groupes est le nombre de symptômes de dépendance alcoolique conformément au *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux IV* [soit,  $5,4 \pm 1,3$  dans les groupes combinés de la PCM et de l'ICM contre  $5,6 \pm 1,3$  dans les groupes de la PCM sans ICM;  $P < 0,05$ ]. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives de rétention entre les groupes, et le taux moyen de collecte de données sur la consommation un an après le traitement est de 82,3 %, sans différences notables entre les groupes de ce point de vue. Le taux moyen de fidélité thérapeutique pendant les 16 semaines est de 86 % (médiane de 96 %). En tout et pour tout, 6 % des participants ont été perdus de vue au suivi et l'on suppose qu'ils se sont remis à boire excessivement. Quant à la proportion de la diminution de la dose, continue ou périodique, elle est respectivement de 7,8 % pour le placebo, de 11,9 % pour l'acamprosate, de 12,1 % pour la naltrexone et de 20,9 % pour l'acamprosate combiné avec la naltrexone. La fidélité au counseling est élevée et jugée acceptable. La vérification biochimique [% du niveau de transferrine désialylée (TD)] corrobore la consommation ou l'abstinence des participants. Les taux d'EIG et d'ACEI sont semblables dans les groupes, bien qu'il y ait des différences remarquables entre des groupes pour ce qui est de certains EI (p. ex., nausée, vomissement, diarrhée et somnolence).

**Paramètres de la consommation durant le traitement dans les groupes soumis à un traitement médicamenteux :** Sous l'angle du pourcentage du nombre de jours d'abstinence, il n'y a pas de différences notables entre l'acamprosate ou la naltrexone et le placebo, ni entre

l'ICM et l'absence d'ICM (effets principaux). Toutefois, les chercheurs constatent que la naltrexone exerce un effet statistiquement significatif, par rapport au placebo, dans l'analyse stratifiée en fonction de l'ICM (interaction);  $p=0,009$ . Plus précisément, le pourcentage moyen ajusté de jours d'abstinence sous l'effet de la naltrexone et du placebo est respectivement de 80,6 % et 75,1 % chez les participants non soumis à l'ICM, tandis qu'il est respectivement de 77,1 % et de 79,2 % chez les participants soumis à l'ICM. Le diagramme ci-après illustre cette interaction. Il semble donc que la naltrexone se traduise par un nombre de jours d'abstinence remarquablement plus élevé que le placebo, seulement chez les personnes non soumises à l'ICM; Cohen  $d=0,22$  (IC de 95 % de 0,03 à 0,40).



Pour ce qui est du « délai de reprise de la consommation excessive », il n'y a pas de différences remarquables entre l'acamprosate et le placebo ou entre l'ICM et l'absence d'ICM. La comparaison entre la naltrexone et le placebo donne lieu à une valeur  $p$  significative; toutefois, en raison de l'interaction d'importance avec l'ICM, l'effet de la naltrexone ne peut être interprété qu'en prenant en considération l'adjonction de l'ICM. Pour être plus précis, la naltrexone accroît le « délai de reprise de la consommation excessive », par rapport au placebo, que chez les participants non soumis à l'ICM; ratio d'effets néfastes = 0,78 (IC de 95 % de 0,63 à 0,97).

Du point de vue des participants pour qui le nombre de jours de consommation excessive est  $\geq 1$  durant le traitement, la seule différence significative réside dans la comparaison des effets principaux entre la naltrexone et le placebo, à savoir 71,4 % contre 68,2 % ( $p=0,02$ ). À souligner que l'interaction entre la naltrexone et l'ICM n'exerce pas vraiment d'influence sur ce plan ( $p=0,15$ ). Il n'y a pas de différences statistiquement significatives quant aux effets principaux ou aux interactions pour ce qui est de l'acamprosate, seul ou associé avec la naltrexone, l'ICM ou les deux. Les analyses secondaires du nombre de consommations par jour de consommation ( $p=0,03$ ), du nombre de consommations par jour ( $p=0,03$ ) ou du nombre de jours de consommation excessive par mois ( $p=0,006$ ) vont dans le même sens que les analyses primaires (c.-à-d., les seuls résultats statistiquement significatifs sont ceux concernant l'interaction entre la naltrexone et l'ICM). Les taux de GGT ou du % de TD ne révèlent pas de différence dans l'effet thérapeutique.

**Évaluation des paramètres dans le suivi subséquent :** Il n'y a pas de différences entre les groupes quant à l'hospitalisation (11 %), à la prise en charge aux urgences de problèmes liés à l'alcool (6 %), à l'utilisation de médicaments en raison de la consommation d'alcool (11 %) ou de problèmes émotionnels (17 %) et quant à la désintoxication (6 %). En général, le pourcentage de jours d'abstinence diminue après le traitement dans tous les groupes, et même si la tendance des différences observées durant le traitement se maintient, l'interaction entre la naltrexone et l'ICM n'est plus significative. Dans l'ensemble, les participants qui traversent une journée de consommation excessive sont plus nombreux après le traitement que durant. La tendance, du point de vue des effets, persiste, et seulement les personnes traitées par la naltrexone présentent un risque moindre dans la comparaison des effets principaux [c.-à-d., ratio d'effets néfastes = 0,77 (IC de 95 % de 0,58 à 1,02); p=0,04] il n'y a pas de différences notables pour ce qui des interactions.

**Observations du PCEM :** Près de 5 000 personnes étaient des participants potentiels à l'étude COMBINE, mais seulement 1 383 (28 %) d'entre elles ont été réparties de façon aléatoire dans les groupes d'intervention. Outre la mention « non conforme aux critères de sélection », rien n'explique le taux de rejet élevé; la population ainsi formée constitue un groupe trié sur le volet, teinté possiblement d'un biais de sélection. D'autre part, l'essai ne se déroule pas entièrement à double insu. Il est vrai que le personnel (chercheurs, personnel de recherche, évaluateurs, professionnels de la santé et psychothérapeutes) et les participants ne savent rien de l'attribution des médicaments; toutefois, les adjoints à la recherche qui évaluent la consommation d'alcool et l'état de besoin aux neufs séances de PCM connaissent le traitement psychosocial (mais n'y participent pas). En fonction des signes de tolérabilité, le clinicien chargé de la PCM peut diminuer la dose d'acamprosate; on ne sait pas, cependant, si la dose de naltrexone ou de placebo est alors réduite, quoiqu'il soit indiqué que l'objectif consiste à restaurer la pleine dose dans la mesure du possible. Malgré ces préoccupations, la composition équilibrée des groupes (selon les caractéristiques de référence), les taux élevés d'observance thérapeutique (médicaments et thérapie comportementale), la collecte de données sur la consommation d'alcool durant les 16 semaines pour près de 94 % de l'échantillon et la vérification biochimique de l'autoévaluation personnelle de la consommation sont tous des éléments qui militent en faveur d'une bonne validité interne. Les limites du point de vue de la validité externe tiennent à l'intensité de l'évaluation aux fins de la recherche (jusqu'à 12 heures), au recrutement, au traitement hors d'un établissement universitaire de soins primaires, à l'exclusion des personnes aux prises avec d'importants troubles de santé mentale ou d'abus de drogues ou de médicaments, et à la brève durée de traitement (16 semaines).

Les doses d'acamprosate (3 g par jour) et de naltrexone (100 mg par jour) dans l'étude COMBINE sont plus élevées que ce que préconise la posologie habituelle recommandée, à savoir 2 g par jour d'acamprosate et 50 mg par jour de naltrexone. Les chercheurs justifient ces doses élevées par leur plus grande efficacité et par le fait qu'il est ainsi plus facile de parer l'éventualité de l'oubli de prendre le médicament; cela compromet toutefois la validité externe et doit être pris en considération dans la comparaison avec les résultats d'autres essais cliniques. Les chercheurs expriment leur étonnement devant l'absence d'efficacité de l'acamprosate, particulièrement à cette dose élevée. Ils soulignent certaines différences entre l'essai COMBINE et des études qui aboutissent à des résultats favorables à l'acamprosate, notamment le critère d'abstinence de quatre jours seulement, en milieu de soins ambulatoires pour la plupart des participants, de l'essai COMBINE, tandis que les autres études sur l'acamprosate exigent une période d'abstinence plus longue et ce durant le traitement hospitalier. Dans les autres essais, l'évaluation est moins fréquente, le counseling non normalisé et les patients ont été recrutés dans des milieux cliniques (surtout à l'hôpital). Selon d'autres observations, l'absence d'efficacité de l'acamprosate relèverait de différences quant à la population à l'étude, à la

structure de l'étude, à la stratégie de rétention, rigoureuse dans l'essai COMBINE, et peut-être de l'effet modeste des traitements et de l'absence de synergie ou de cumul de l'effet des modalités thérapeutiques combinées<sup>47</sup>. Une autre hypothèse veut que les études antérieures sur l'acamprosate aient recruté des personnes alcooliques en désintoxication sous supervision médicale (des personnes hospitalisées pour la plupart), tandis que seulement 2,3 % des participants de l'étude COMBINE ont dû être soumis à un traitement médicamenteux durant la désintoxication, laissant sous-entendre que 98 % des participants de l'essai ne présentaient pas de symptômes de sevrage notables. Et c'est à ce chapitre que l'acamprosate agirait, à savoir en atténuant l'état hyperglutamatergique qui caractérise le sevrage alcoolique aigu et prolongé<sup>48</sup>.

## ANNEXE III : VALIDITÉ DES INSTRUMENTS DE MESURE

### Autoévaluation

Il y a de nombreuses formes d'autoévaluation de la consommation d'alcool; les deux méthodes générales les plus courantes sont :

- la méthode de la quantité et de la fréquence (Q/F);
- l'estimation quotidienne rétrospective ou prospective.

En vertu de la méthode Q/F, la personne compile la quantité d'alcool consommée et la fréquence de consommation soit durant une période déterminée (p. ex., un semaine, dans le dernier mois ou la dernière année), soit selon leurs habitudes de consommation « types » ou « usuelles ». Quant à l'estimation quotidienne, la personne consigne la quantité consommée chaque jour durant une période précise.

La validité de l'autoévaluation en tant qu'instrument de mesure dans les études sur le traitement de l'alcoolisme est controversée, et l'autoévaluation suscite toujours un débat malgré son usage répandu. Néanmoins, la majorité des études concluent que l'autoévaluation, sous diverses formes, est valide et fiable par comparaison avec le compte rendu de proches, les ventes d'alcool ou d'autres mesures objectives de la consommation d'alcool, la concentration sanguine ou urinaire d'éthanol et le comportement des marqueurs biologiques. L'inexactitude de l'autoévaluation peut tenir à des facteurs qui ont trait au patient (p. ex., déni, démotivation, trouble cognitif ou de la mémoire) ou à des problèmes d'ordre méthodologique (p. ex., petite taille de l'échantillon, Q/F de la consommation, spécificité des critères de validation ou période de l'autoévaluation). Un exposé de synthèse récent<sup>49</sup> à propos de la fiabilité, de la validité et de l'utilité de l'autoévaluation de la consommation d'alcool conclut que l'autoévaluation est suffisamment valide et fiable, tout en précisant qu'aucune mesure de la consommation d'alcool n'est appropriée à elle seule pour les besoins de la recherche et dans toutes les populations étudiées. Pour ce qui est des études, les auteurs préconisent de corroborer les résultats de l'autoévaluation en recourant à d'autres sources d'information, d'autant que ces sources permettront aux chercheurs d'évaluer la présence de biais selon les troubles, les moments d'évaluation ou les groupes de répondants.

## ANNEXE IV : INTERVENTIONS PSYCHOSOCIALES

**Intervention brève :** En général, l'intervention brève est une consultation, thérapeutique ou prophylactique, de courte durée (soit, de une à cinq séances) offerte par un professionnel de la santé, un médecin ou une infirmière dans le but de réduire la consommation d'alcool<sup>50</sup>.

L'intensité est variable, et l'intervention brève comprend habituellement une séance de counseling initiale de 10 à 15 minutes faisant appel à la rétroaction, à la prestation de conseils et à l'établissement d'objectifs, et des séances de suivi pour évaluer le changement et garder le cap sur les objectifs<sup>51</sup>. Plusieurs études méthodiques et méta-analyses<sup>52-55</sup> concluent à l'efficacité de l'intervention brève pour ce qui est de diminuer la consommation d'alcool. Une étude Cochrane<sup>53</sup> de 2007 (21 ECR, n=7 286) constate une baisse de la consommation d'alcool de 41 g par semaine (IC de 95 % : -57 à -25) chez les personnes ayant bénéficié d'une intervention brève, par rapport aux témoins, malgré la grande hétérogénéité qui caractérise les essais entre eux. Une analyse de sous-groupe selon le sexe révèle un effet bénéfique de taille chez l'homme, mais pas chez la femme. L'intervention longue ne semble pas plus avantageuse que l'intervention brève.

**Thérapie motivationnelle :** L'entretien de motivation (EM) est une technique de counseling destinée à favoriser un changement comportemental en aidant le patient à dissiper son ambivalence quant à la nécessité de changer<sup>51</sup>. Une méta-analyse<sup>50</sup> couvrant 15 études (n=2 767, neuf études comparant l'EM et l'abstention thérapeutique et neuf études comparant l'EM avec un autre traitement; trois des études établissent les deux comparaisons). Au nombre des autres traitements figurent les soins usuels accompagnés des conseils types; du counseling directif de confrontation; une intervention éducative; du counseling axé sur les aptitudes et une thérapie cognitivocomportementale. Le principal critère de jugement est la différence entre les groupes du point de vue de l'ampleur de l'effet (une mesure de la consommation d'alcool). Une valeur positive de l'ampleur de l'effet indique que l'EM est plus efficace. La méta-analyse démontre que l'ampleur de l'effet globale de l'EM est de 0,18 (IC de 95 % de 0,07 à 0,29), quand il est comparé avec l'abstention thérapeutique, et de 0,43 (IC de 95 % de 0,17 à 0,70) quand il est comparé avec un autre traitement.

**Thérapie cognitivocomportementale :** Il s'agit d'une psychothérapie structurée, orientée vers des objectifs, dans le cadre de laquelle le patient découvre l'influence de son processus de pensée sur son comportement<sup>51</sup>. Cette sensibilisation cognitive s'accompagne de techniques destinées à favoriser l'adoption par le patient de nouveaux comportements adaptés et la modification par celui-ci de son environnement social, ce qui conduira à un changement des pensées et des émotions.

**Alcooliques Anonymes et autres programmes en 12 étapes :** Les Alcooliques Anonymes (AA) est un groupe d'entraide issu d'un organisme international formé d'alcooliques sobres. Le groupe offre du soutien émotionnel et une méthode d'abstinence selon une démarche en 12 étapes<sup>56</sup>. Bien que les AA soit le mouvement le plus connu, d'autres programmes en 12 étapes existent (les Douze étapes de facilitation). Une étude méthodique Cochrane<sup>56</sup> de 2006, couvrant huit essais cliniques (n=3 417), évalue l'efficacité clinique des AA ou d'un programme en 12 étapes, comparativement à d'autres formes d'intervention psychosociale. Ses résultats ne sont pas concluants.

## RÉFÉRENCES

1. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA* 2000;284(13):1689-95.
2. Adlaf EM, Begin P, Sawka E, editors. *Canadian Addiction Survey (CAS). A national survey of Canadians' use of alcohol and other drugs: Prevalence of use and related harms: Detailed report*. Ottawa: Canadian Centre on Substance Abuse; 2005. Accessible au : <http://www.ccsa.ca/NR/rdonlyres/6806130B-C314-4C96-95CC-075D14CD83DE/0/ccsa0040282005.pdf> (consulté le 20 mai 2008).
3. Rehm J, Giesbrecht N, Patra J, Roerecke M. Estimating chronic disease deaths and hospitalizations due to alcohol use in Canada in 2002: implications for policy and prevention strategies. *Prev Chronic Dis* 2006;3(4):A121.
4. Mann K, Lehert P, Morgan MY. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28(1):51-63.
5. Lhuintre JP, Moore N, Tran G, Steru L, Langrenon S, Daoust M, *et al.* Acamprosate appears to decrease alcohol intake in weaned alcoholics. *Alcohol Alcohol* 1990;25(6):613-22.
6. Hillemond B, Lhuintre JP, Steru L, Boismare F, Daoust M, Moore N, *et al.* Essai thérapeutique multicentrique du N bis acétylhomotaurinate de calcium (AOTA Ca) dans le traitement de l'alcoolodépendant. *Revue de l'Alcoolisme* 1989;34(1):9-28.
7. Baltieri DA, De Andrade AG. Efficacy of acamprosate in the treatment of alcohol-dependent outpatients = Eficácia do acamprosato no tratamento ambulatorial de dependentes de álcool. *Rev Bras Psiquiatr* 2003;25(3):156-9. Accessible au : <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v25n3/a07v25n3.pdf> (consulté le 20 mai 2008).
8. Baltieri DA, De Andrade AG. Acamprosate in alcohol dependence: a randomized controlled efficacy study in a standard clinical setting. *J Stud Alcohol* 2004;65(1):136-9.
9. Morley KC, Teesson M, Reid SC, Sannibale C, Thomson C, Phung N, *et al.* Naltrexone versus acamprosate in the treatment of alcohol dependence: A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction* 2006;101(10):1451-62.
10. Richardson K, Reid S, Morley K, Teesson M, Sannibale C, Weltman M, *et al.* The effects of alcohol and naltrexone on craving and alcohol consumption [résumé]. ISBRA (International Society for Biomedical Research on Alcoholism) World Congress on Alcohol Research; 2006 Sep 10; Sydney. Accessible au : <http://www.isbra2006.com/abstract/448.htm> (consulté le 20 mai 2008).
11. Teesson M, Morley K, Sannibale C, Thomson C, Richardson K, Haber P. The influence of depression on pharmacotherapy for alcohol dependence [résumé]. ISBRA (International Society for Biomedical Research on Alcoholism) World Congress on Alcohol Research; 2006 Sep 10; Sydney. Accessible au : <http://www.isbra2006.com/abstract/435.htm> (consulté le 20 mai 2008).
12. Morley K, Teesson M, Reid S, Sannibale C, Thomson C, Phung N, *et al.* Naltrexone versus acamprosate for alcohol dependence in Australia: a randomised controlled trial [résumé]. ISBRA (International Society for Biomedical Research on Alcoholism) World Congress on Alcohol Research; 2006 Sep 10; Sydney. Accessible au : <http://www.isbra2006.com/abstract/550.htm> (consulté le 20 mai 2008).
13. Morley K, Teesson M, Reid S, Sannibale C, Thomson C, Phung N, *et al.* Naltrexone versus acamprosate for alcohol dependence in Australia: a randomised controlled trial [résumé]. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30(9 Suppl):47A.
14. Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, Helwig H, Briken P, Holzbach R, *et al.* Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(1):92-9.



15. Kiefer F, Andersohn F, Otte C, Wolf K, Jahn H, Wiedemann K. Long-term effects of pharmacotherapy on relapse prevention in alcohol dependence. *Acta Neuropsychiatr* 2004;16(5):233-8.
16. Kiefer F, Jahn H, Briken P, Kämpf P, Holzbach R, Naber D, *et al.* Naltrexone versus acamprosate in the relapse prevention of alcoholism: a randomized placebo controlled trial [résumé]. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12 Suppl 3:S391.
17. Kiefer F, Jahn H, Holzbach R, Briken P, Stracke R, Wiedemann K. The NALCAM-study: efficacy, tolerability, outcome = Die NALCALM-Studie: Wirksamkeit, Verträglichkeit, Outcome. *Sucht* 2003;49(6):342-51.
18. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. Medical review(s). In: *Campral (Acamprosate Calcium) Delayed-Release Tablets. Company: Liplha Pharmaceuticals, Inc. Application no.: 021431. Approval date: 7/29/2004* [FDA approval package]. Rockville (MD): The Center; 2004. Accessible au : [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-431\\_Campral.htm](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-431_Campral.htm) (consulté le 20 mai 2008).
19. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. Statistical review(s). In: *Campral (Acamprosate Calcium) Delayed-Release Tablets. Company: Liplha Pharmaceuticals, Inc. Application no.: 021431. Approval date: 7/29/2004* [FDA approval package]. Rockville (MD): The Center; 2004. Accessible au : [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-431\\_Campral\\_Statr.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-431_Campral_Statr.pdf) (consulté le 20 mai 2008).
20. *CDR submission binder: Campral® (acamprosate calcium) 333 mg; Company: Prempharm Inc. [CONFIDENTIAL internal manufacturer's report]*. Etobicoke (ON): Prempharm Inc.; 2007 Aug.
21. *Health Canada reviewer's report: Campral® (acamprosate calcium) [CONFIDENTIAL internal report]*. Ottawa: Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada; 2007.
22. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, *et al.* Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295(17):2003-17. Accessible au : <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/295/17/2003> (consulté le 20 mai 2008).
23. Mason BJ, Goodman AM, Chabac S, Lehert P. Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: the role of patient motivation. *J Psychiatr Res* 2006;40(5):383-93.
24. Bouza C, Angeles M, Munoz A, Amate JM. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction* 2004;99(7):811-28.
25. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, *et al.* Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9370):1677-85.
26. Rubio G, Jimenez-Arriero MA, Ponce G, Palomo T. Naltrexone versus acamprosate: one year follow-up of alcohol dependence treatment. *Alcohol Alcohol* 2001;36(5):419-25. Accessible au : <http://alcalc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/36/5/419> (consulté le 20 mai 2008).
27. *Revia™ (naltrexone hydrochloride) tablets: 50 mg* [monographie de produit]. Pomona (NY): Duramed Pharmaceuticals, Inc.; 2003 May 9.
28. *Campral (acamprosate calcium) delayed release tablets 333 mg* [monographie de produit]. Etobicoke (ON): Prempharm Inc.; 2007 Jul 5.
29. Ladewig D, Knecht T, Leher P, Fendl A. Acamprosate - ein Stabilisierungsfaktor in der Langzeitentwöhnung von Alkoholabhängigen [Acamprosate - a stabilizing factor in the long-term treatment of alcoholics]. *Therapeutische Umschau* 1993;50(3):182-8.
30. Paille FM, Guelfi JD, Perkins AC, Royer RJ, Steru L, Parot P. Double-blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. *Alcohol Alcohol* 1995;30(2):239-47.

31. Sass H. Calcium acetylhomotaurinate: results of multicenter studies [résumé]. *Pharmacopsychiatry* 1993;26(5):194.
32. Sass H, Soyka M, Mann K, Zieglgansberger W. Relapse prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(8):673-80.
33. Soyka M, Sass H. Acamprosate: a new pharmacotherapeutic approach to relapse prevention in alcoholism--preliminary data. *Alcohol Alcohol Suppl* 1994;2:531-6.
34. Saß H, Mann K, Soyka M. Medikamentöse unterstützung der rückfallprohylaxe bei alkoholkranken patienten mit acamprosat - Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten studie [Drug support for prevention of relapse in alcoholic patients with acamprosate: results of a double blind, randomized, placebo controlled study]. *Sucht* 1996;42(5):316-22.
35. Whitworth AB, Fischer F, Lesch OM, Nimmerichter A, Oberbauer H, Platz T, *et al.* Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. *Lancet* 1996;347(9013):1438-42.
36. Whitworth AB, Fleischhacker WW. Acamprosate in the relapse prevention of alcohol dependence [résumé]. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6 Suppl 3:43-4.
37. Whitworth AB, Fischer F, Lesch OM, Platz T, Fleischhacker WW. Acamprosate versus placebo in the longterm treatment of patients with alcohol dependence [résumé]. *Psychopharmacol Bull* 1995;31(3):537.
38. Barrias JA, Chabac S, Ferreira L, Fonte A, Potgieter AS, Teixeira de SE. Acamprosate: Estudo portugues mutlicentrico de avaliacao da eficacia e tolerancia [Acamprosate: multicenter Portuguese efficacy and tolerance evaluation study]. *Psiquiatria Clinica* 1997;18:149-60.
39. Geerlings PJ, Ansoms C, van den Brink W. Acamprosate and prevention of relapse in alcoholics. Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study in out-patient alcoholics in the Netherlands, Belgium and Luxembourg. *Eur Addict Res* 1997;3(3):129-37.
40. Geerlings P, Ansoms C, van den Brink W. Acamprosaat en terugvalpreventie bij alcoholisten: resultaten van een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbel-blind experiment bij ambulante alcoholisten uit Nederland, België en Luxemburg [Acamprosate and relapse prevention in outpatient alcoholics: results from a randomized, placebo-controlled double-blind study in the Benelux]. *Tijdschrift Voor Alcohol, Drugs En Andere Psychotrope Stoffen* 1995;21(3):129-41.
41. Pelc I, Verbanck P, LeBon O, Gavrilovic M, Lion K, Lehert P. Efficacy and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependent patients. A 90-day placebo-controlled dose-finding study. *Br J Psychiatry* 1997;171:73-7.
42. Poldrugo F. Acamprosate treatment in a long-term community-based alcohol rehabilitation programme. *Addiction* 1997;92(11):1537-46.
43. Besson J, Aeby F, Kasas A, Lehert P, Potgieter A. Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22(3):573-9.
44. Chick J, Howlett H, Morgan MY, Ritson B, UKMAS Investigators. United Kingdom Multicentre Acamprosate Study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol Alcohol* 2000;35(2):176-87. Accessible au : <http://alcalc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/35/2/176> (consulté le 20 mai 2008).
45. Tempesta E, Janiri L, Bignamini A, Chabac S, Potgieter A. Acamprosate and relapse prevention in the treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol* 2000;35(2):202-9. Accessible au : <http://alcalc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/35/2/202> (consulté le 20 mai 2008).
46. Gual A, Lehert P. Acamprosate during and after acute alcohol withdrawal: a double-blind placebo-controlled study in Spain. *Alcohol Alcohol* 2001;36(5):413-8. Accessible au : <http://alcalc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/36/5/413> (consulté le 20 mai 2008).

47. Kranzler HR. Evidence-based treatments for alcohol dependence: new results and new questions [editorial]. *JAMA* 2006;295(17):2075-6.
48. Kiefer F, Mann K. Pharmacotherapy and behavioral intervention for alcohol dependence [letter]. *JAMA* 2006;296(14):1727-8.
49. Del Boca FK, Darkes J. The validity of self-reports of alcohol consumption: state of the science and challenges for research. *Addiction* 2003;98 Suppl 2:1-12.
50. Vasilaki EI, Hosier SG, Cox WM. The efficacy of motivational interviewing as a brief intervention for excessive drinking: a meta-analytic review. *Alcohol Alcohol* 2006;41(3):328-35. Accessible au : <http://alcalc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/41/3/328> (consulté le 20 mai 2008).
51. Gold MS, Aronson MD. Treatment of alcohol abuse and independence. In: *UpToDate [database online]*. 15.2. Waltham (MA): UpToDate; 2007.
52. Whitlock EP, Polen MR, Green CA, Orleans T, Klein J. Behavioral counseling interventions in primary care to reduce risky/harmful alcohol use by adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140(7):557-68. Accessible au : <http://www.annals.org/cgi/reprint/140/7/557.pdf> (consulté le 20 mai 2008).
53. Kaner EF, Beyer F, Dickinson HO, Pienaar E, Campbell F, Schlesinger C, *et al.* Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD004148.
54. Kahan M, Wilson L, Becker L. Effectiveness of physician-based interventions with problem drinkers: a review. *CMAJ* 1995;152(6):851-9.
55. Bertholet N, Daepfen J-B, Wietlisbach V, Fleming M, Burnand B. Reduction of alcohol consumption by brief alcohol intervention in primary care: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165(9):986-95.
56. Ferri M, Amato L, Davoli M. Alcoholics Anonymous and other 12-step programmes for alcohol dependence [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005032.