



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 novembre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 3 février 2007 (JO du 2 mai 2008)

SUBUTEX 0,4 mg comprimé sublingual
B/7 (CIP : 339 444-2)

SUBUTEX 2 mg comprimé sublingual
B/7 (CIP : 339 514-0)

SUBUTEX 8 mg comprimé sublingual
B/7 (CIP : 339 439-9)

Laboratoires RB PHARMACEUTICALS FRANCE

Buprénorphine

Code ATC : N07BC01 (médicaments utilisés dans la dépendance opioïde)

Liste I

Prescription limitée à 28 jours. Délivrance fractionnée de 7 jours.

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999 pour les patients non hospitalisés.

Date de l'AMM (reconnaissance mutuelle, pays rapporteur : France) : 31 juillet 1995

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

Indication thérapeutique :

« Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique ».

Posologie : cf RCP

Données de prescription :

Selon les données DOREMA (IMS-EPPM, cumul mobile annuel mai 2011), les spécialités SUBUTEX ont fait l'objet de 964 000 prescriptions (378 000 prescriptions pour le dosage à 2 mg, 101 000 prescriptions pour le dosage à 0,4 mg et 485 000 prescriptions pour le dosage à 8 mg). SUBUTEX est majoritairement prescrit dans le traitement substitutif des pharmacodépendances aux drogues (85,7 à 91,6% des prescriptions en fonction des dosages).

Analyse des données cliniques :

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques^{1,2} qui confirment l'efficacité et l'intérêt de la buprénorphine dans la prise en charge de la dépendance aux opiacés.

Le laboratoire a également déposé les résultats de l'étude OPUS-R³ (Etude Observationnelle Prospective sur l'Utilisation en Situation Réelle de Subutex ou de son générique). L'objectif principal était d'étudier le profil d'évolution des comportements de mésusage des sujets sous Subutex ou son générique (Buprénorphine haut dosage BHD Laboratoire Arrow). Les objectifs secondaires étaient d'étudier l'impact des comportements de mésusage sur le bilan clinique des sujets traités initialement par Subutex ou BHD Arrow et de décrire les effets indésirables liés aux traitements substitutifs survenus durant la période de suivi dans l'étude. Cette étude prospective multicentrique a été effectuée entre juin 2007 et février 2010 et a concerné 1289 sujets adultes inclus par 266 médecins enquêteurs et suivis sur une période de 12 mois.

Conclusion : La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes n'a pas pu tirer de conclusion de cette étude. En effet, sa qualité méthodologique ne permet pas de conclure sur le profil d'évolution des comportements de mésusage des sujets sous Subutex ni sur les différences éventuelles pouvant exister entre les comportements de mésusage des sujets sous Subutex par rapport aux sujets sous BHD Arrow (biais de sélection et de suivi des sujets importants).

Dans le rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 31 juillet 2006 au 30 juillet 2011, l'exposition totale des patients à SUBUTEX a été de 734 951 patients-années. Au cours de cette période, 1 089 effets indésirables graves non listés ont été rapportés dont les plus fréquents ont été : avortement spontané (67), décès (44), endocardites (32), accouchement ou travail prématuré (53), convulsions (19), œdèmes périphériques (16) et infection par le VIH (23).

Au cours du suivi national de pharmacovigilance^{4,5} entre le 1^{er} janvier 2007 et le 30 septembre 2009 (33 mois de suivi), 519 notifications spontanées concernant la buprénorphine ont été recueillies, 62,2% d'entre elles se rapportant au SUBUTEX (n=323) et 26% à un générique. Parmi les 519 notifications du suivi national, on distingue :

- 259 cas de mésusage,
- 47 cas de décès dont 8 liés à la consommation de SUBUTEX,
- 6 cas d'atteintes hépatiques,
- 77 syndromes de sevrage.

Compte-tenu du mésusage et de l'usage détourné des spécialités à base de buprénorphine dont le SUBUTEX, ces médicaments bénéficient d'une surveillance renforcée à l'Afssaps⁶. Dans ce contexte l'Afssaps a élaboré une mise au point destinée aux professionnels de santé sur l'initiation et le suivi du traitement substitutif par buprénorphine haut dosage afin d'améliorer la prise en charge des patients et le bon usage de ces traitements.

¹ Jones H et al. Neonatal abstinence syndrome after methadone et buprenorphine exposure. N Engl. J Med 2010 ;363 :3210-31.

² Mattick RP et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane database 2008, Issue 2.

³ Compte-rendu de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 17 février 2011, adopté à la réunion du 21 avril 2011.

⁴ Compte-rendu de la réunion de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 15 décembre 2009, adopté le 18 février 2010.

⁵ Commission nationale de Pharmacovigilance, compte-rendu de la commission du 26/01/2010

⁶ Communiqué Afssaps 14/10/2011

Depuis mars 2005, le RCP a été modifié et notamment les paragraphes suivants :

- *posologie et mode d'administration* : ajout d'une recommandation à la délivrance quotidienne en début de traitement et à la limitation de la délivrance en une fois à 7 jours,
- *contre-indications* : ajout de l'association avec la méthadone ou les analgésiques morphiniques et de l'alcool (association déconseillée).
- *Grossesse et allaitement* : ajout du fait que la buprénorphine peut être prescrite lors de la grossesse et l'allaitement mais qu'il existe un risque de syndrome de sevrage du nouveau-né.

Les données acquises de la science sur le diagnostic et la prise en charge de la pharmacodépendance aux opiacés⁷ ont été prises en compte. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis de la Commission de la transparence du 25 avril 2007.

Réévaluation du service médical rendu :

La pharmacodépendance aux opiacés est une situation grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital, soit par les risques d'overdose, soit par les risques liés aux modes de prise des opiacés (infections HIV et hépatite C pour les toxicomanes utilisant la voie intraveineuse).

Le rapport efficacité / effets indésirables de SUBUTEX est important. Ces spécialités doivent s'intégrer dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

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

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

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

⁷ Stratégie thérapeutique pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Conférence de consensus, ANAES, juin 2004