



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**AVIS DE LA COMMISSION**

16 avril 2008

**SUBOXONE 2 mg / 0,5 mg, comprimés sublinguaux, B/7 (CIP 377 613-2) et B/28 (CIP 377 614-9)**  
**SUBOXONE 8 mg / 2 mg, comprimés sublinguaux, B/7 CIP 377 615-5) et B/28 (CIP 377 616-1)**

**Laboratoires Schering-Plough**

Buprénorphine / naloxone

Liste I

Prescription sur ordonnance sécurisée répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.  
Prescription limitée à 28 jours. Délivrance fractionnée de 7 jours.

Date de l'AMM européenne (procédure centralisée) : 26 septembre 2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1. CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Buprénorphine/naloxone

### 1.2. Indication

"Traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. La naloxone est un composant destiné à dissuader le mésusage du produit par voie intraveineuse. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, qui ont accepté d'être traités pour leur toxicomanie."

### 1.3. Posologie

Le traitement doit se faire sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la dépendance/toxicomanie aux opiacés.

Le médecin doit prévenir le patient que la voie sublinguale constitue la seule voie efficace et bien tolérée d'administration de ce médicament. Les comprimés sublinguaux de Suboxone doivent être maintenus sous la langue jusqu'à leur dissolution, qui intervient habituellement en 5 à 10 minutes. La dose prescrite peut nécessiter le recours à des comprimés sublinguaux de Suboxone 2 mg/0,5 mg et de Suboxone 8 mg/2 mg qui peuvent être pris simultanément ou en deux fois ; la seconde administration doit être prise dès que le ou les comprimés de la première prise sont dissous. [...]

Instauration du traitement :

[...] La dose initiale recommandée est de un à deux comprimés de Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimé sublingual. Une dose additionnelle de un à deux comprimés de Suboxone 2 mg/0,5 mg peut être administrée le premier jour en fonction des besoins individuels du patient. [...]

Patients recevant de la méthadone : avant de démarrer un traitement avec Suboxone, la dose de méthadone doit être réduite à une posologie maximum de 30 mg/jour. La première dose de Suboxone doit être prise dès l'apparition des premiers signes de manque, mais doit intervenir plus de 24 heures après la dernière prise de méthadone par le patient. La buprénorphine peut précipiter l'apparition de symptômes de manque chez les patients dépendants à la méthadone.

Adaptation posologique et dose d'entretien : la dose de Suboxone administrée doit être augmentée progressivement en fonction de l'effet clinique obtenu chez chaque patient et ne doit pas dépasser la posologie maximale de 24 mg par jour. La posologie doit être adaptée en fonction de la réévaluation de l'état clinique et psychologique du patient et doit se faire par paliers de 2 à 8 mg.

Lors de l'initiation du traitement, l'administration quotidienne de buprénorphine est recommandée.

Après stabilisation, chez un patient observant, une quantité suffisante de Suboxone peut être délivrée pour plusieurs jours de traitement. Il est recommandé de limiter la quantité de Suboxone délivrée à la quantité nécessaire pour un traitement de 7 jours ou à la quantité répondant à la législation locale en vigueur.

Administration non quotidienne : après obtention d'une stabilisation satisfaisante, la posologie de Suboxone peut être réduite à une administration tous les deux jours en doublant la posologie quotidienne habituelle du patient. [...] Cependant, la posologie administrée ne doit pas dépasser 24 mg par jour. Chez certains patients, après l'obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence de l'administration de Suboxone peut être réduite à 3 administrations par semaine. [...]

Diminution posologique et arrêt de traitement : après l'obtention d'une stabilisation satisfaisante, si le patient l'accepte, la posologie peut être réduite progressivement jusqu'à une posologie d'entretien plus faible ; dans certains cas favorables, un arrêt de traitement peut être envisagé. La mise à disposition de comprimés sublinguaux dosés à 2 mg et 8 mg permet une diminution progressive de la posologie.

Chez les patients nécessitant des posologies plus faibles de buprénorphine, les comprimés sublinguaux de buprénorphine à 0,4 mg peuvent être utilisés. Les patients doivent être surveillés après l'arrêt du traitement en raison du risque de rechute.

#### 1.4. Grossesse et allaitement

Suboxone ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si le prescripteur juge que ce traitement est nécessaire pendant la grossesse, l'utilisation de buprénorphine peut être envisagée en respectant les mentions légales de la buprénorphine.

## 2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (OMS, 2007)

|    |   |
|----|---|
| N  | Système nerveux   |
| 07 | Autres médicaments du système nerveux                   |
| B  | Médicaments utilisés dans les désordres toxicomanogènes |
| C  | Médicaments utilisés dans la dépendance opioïde         |
| 51 | Buprénorphine en association                            |

### 2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

#### Buprénorphine :

- SUBUTEX 0,4 mg, 2 mg et 8 mg, comprimés sublinguaux (AMM 31 juillet 1995)
- Groupe générique buprénorphine chlorhydrate 0,4 mg, 2 mg et 8 mg :  
BUPRENORPHINE ARROW (commercialisé en mars 2006),  
BUPRENORPHINE MERCK (commercialisé en avril 2007)

#### Liste I.

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.  
Prescription limitée à 28 jours.  
Délivrance fractionnée de 7 jours.

#### Méthadone :

- METHADONE CHLORHYDRATE AP-HP 1,33 mg/ml, sirop (AMM 17/01/2000), 5 mg/3,75 ml, 10 mg/7,5ml et 20 mg/15 ml, sirop (AMM 21/03/1995), 40 mg/15 ml et 60 mg/15ml, sirop (AMM 18/12/1995)
- METHADONE CHLORHYDRATE AP-HP 1mg, 5mg, 10 mg, 20mg, 40mg, gélule (AMM 20/09/2007)

#### Stupéfiant.

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.  
Prescription limitée à 14 jours.  
Délivrance fractionnée de 7 jours.

Le prescripteur mentionnera sur l'ordonnance la durée de traitement correspondant à chaque fraction. Toutefois, pour des raisons particulières tenant à la situation du patient, le prescripteur peut exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois ».

Dans le cadre d'une délivrance en officine, la prescription pourra, en cas de nécessité, préciser que la dispensation par le pharmacien d'officine doit se faire quotidiennement

Médicament soumis à prescription initiale semestrielle réservée aux médecins exerçant en Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes (CSST) ou aux médecins exerçant en établissements de santé dans les situations prévues par la circulaire DGS/DHOS 2002/57 du 30/01/02.

Renouvellement non restreint.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

##### 3.1.1 Données comparatives versus buprénorphine

L'étude CR 96/013<sup>1</sup>, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'association buprénorphine 16 mg/naloxone 4 mg par jour à celles du placebo chez des patients dépendants aux opiacés selon les critères du DSM-IV. L'étude comportait un bras actif buprénorphine 16 mg par jour.

Le traitement substitutif était instauré par buprénorphine 8 mg (J1) et 16 mg (J2). A J3, les patients recevaient le traitement correspondant à la randomisation.

Les critères d'évaluation principaux d'efficacité étaient le nombre d'échantillons d'urine négatifs aux opiacés et le score évaluant le besoin en opiacés des patients à 4 semaines de traitement.

326 patients, d'âge moyen 38 ans, ont été randomisés : Suboxone (n=110), Buprénorphine (n=106), Placebo (n=110).

La durée médiane de dépendance à l'héroïne était de 84 mois (3 à 468 mois). 50% des patients avaient déjà reçu un traitement de substitution (méthadone ou lévo-alpha-acétyl-méthadol).

#### Résultats

##### Pourcentage de prélèvements urinaires négatifs aux opiacés à 4 semaines

| Traitement             | N   | Prélèvements négatifs | p vs Placebo <sup>†</sup> |
|------------------------|-----|-----------------------|---------------------------|
| Buprénorphine/naloxone | 109 | 17,8%                 | < 0,001                   |
| Buprénorphine          | 105 | 20,7%                 | < 0,001                   |
| Placebo                | 109 | 5,8%                  | -                         |

<sup>†</sup> ANOVA à deux facteurs

##### Moyennes des scores évaluant le besoin en opiacés à 4 semaines

| Traitement             | N   | Valeurs initiales | Valeurs finales | p vs Placebo <sup>†</sup> |
|------------------------|-----|-------------------|-----------------|---------------------------|
| Buprénorphine/naloxone | 109 | 62,4              | 29,8            | < 0,001                   |
| Buprénorphine          | 104 | 63,3              | 33,0            | < 0,001                   |
| Placebo                | 109 | 65,6              | 55,1            | -                         |

<sup>†</sup> ANOVA à mesures répétées

53/296 (18%) patients ont arrêté prématurément le traitement ; cinq patients dont trois sous association ont arrêté pour événement indésirable.

Les événements possiblement liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été : céphalées (26% sous buprénorphine/naloxone, 18% sous buprénorphine, 12% sous placebo), syndrome de sevrage (9%, 6%, 18%), constipation (11%, 7%, 2%) et nausées (13%, 10%, 8%).

Un suivi de tolérance (étude CR 96/014) a été réalisé pendant 52 semaines chez 472 patients sous buprénorphine/naloxone dont 279 avaient participé à l'étude CR 96/013. 385 patients ont reçu au moins 8 semaines de traitement ; 261 patients ont reçu au moins 6 mois de traitement. 24 patients ont arrêté prématurément le traitement (dont 14 patients pour événements indésirables). Parmi les 81 événements graves rapportés, l'événement le plus fréquent a été une élévation des taux des transaminases ou de lactate déshydrogénase survenue chez 10 patients (7 cas possiblement liés au traitement). Les événements les plus fréquemment rapportés ont été : céphalées (43%) et syndrome de manque (41%).

<sup>1</sup> Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Williford WO, Chiang CN, Jones K, et al. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprénorphine and naloxone. N Eng J Med 2003;349(10):949-58.

### 3.1.2. Données comparatives versus méthadone

L'étude Kakko<sup>1</sup>, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'association buprénorphine 16 mg/naloxone 4 mg par jour à celles de la méthadone 70 mg par jour chez des patients dépendants à l'héroïne selon les critères du DSM-IV.

Après une période double aveugle de 24 jours d'instauration du traitement de substitution (méthadone 90 mg ou buprénorphine 16 mg/naloxone 4 mg), le traitement pouvait être modifié en fonction de critères pré-définis (moins de 3 visites manquantes, diminution insuffisante de l'appétence toxicomaniaque ou symptômes de manque rapportés par le patient, un échantillon d'urines positif aux opiacés et l'absence de signes de surdosage) : augmentation de la dose de méthadone par palier de 10 mg jusqu'à 120 mg/j, augmentation de buprénorphine par palier de 8 mg jusqu'à 32 mg/j (passage à la méthadone 50 mg/j et augmentation de la dose jusqu'à 90 mg/j, si traitement par buprénorphine insuffisant)

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients restés sous traitement de substitution à 6 mois. 96 patients, d'âge moyen 35 ans, ont été randomisés : buprénorphine 16 mg/naloxone 4 mg (n=48), méthadone 90 mg (n=48). La durée moyenne de dépendance aux opiacés était de 9 à 10 ans.

#### Résultats

Nombre de patients sous traitement de substitution à 6 mois

|                                | Traitement instauré                       |                         |
|--------------------------------|---|-------------------------|
|                                | Buprénorphine 16 mg/naloxone 4 mg<br>n=48 | Méthadone 90 mg<br>n=48 |
| Arrêt de traitement            | 11  | 10                      |
| Non modification du traitement | 17  | 38                      |
| Passage à la méthadone         | 20  | -                       |

20/48 patients sous buprénorphine/naloxone à l'instauration du traitement substitutif ont nécessité un passage à la méthadone.

Les patients ayant complété l'étude sous le traitement de substitution instauré ont reçu en moyenne 30 mg/j de buprénorphine (n=17) et 110 mg/j de méthadone (n=38).

### 3.1.3. Substitution du traitement Subutex par un traitement Suboxone

Au cours d'une étude australienne réalisée chez 17 patients, le passage de Subutex à Suboxone a nécessité une augmentation des doses de buprénorphine pour 14 patients.

La substitution du traitement Subutex par un traitement Suboxone a été étudiée chez 64 patients au cours d'une étude rétrospective finlandaise (RC050175). A l'inclusion, neuf patients avaient été identifiés comme injecteurs de buprénorphine. Au cours des 4 premières semaines, 53/64 patients étaient restés sous Suboxone (à la même dose de buprénorphine pour 46 d'entre eux). Un mésusage IV de buprénorphine avait été observé chez 6 à 7 patients par semaine.

A 4 mois, 27/61 patients étaient restés sous Suboxone ; les 5 patients s'étant injecté Suboxone au moins une fois ont déclaré n'avoir ressenti aucun effet.

### 3.1.2. Données finlandaises sur l'utilisation de l'association buprénorphine/naloxone

Subutex a été introduit en Finlande en 2002 et dispensé sous contrôle très strict dans le cadre de programmes de traitement de maintenance.

L'étude H. Alho<sup>1</sup> décrit et analyse l'utilisation et le mésusage de la buprénorphine seule et de l'association buprénorphine/naloxone, introduite en Finlande en 2004, chez des patients participant à un

1 Kakko J. A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: a randomized controlled trial. Am J Psychiatry 2007;164:1-7.

programme d'échange de seringues dans la région d'Helsinki en avril 2005. Les données ont été obtenues à partir d'un questionnaire distribué aux toxicomanes avec un taux de retour des questionnaires de 30% seulement (176/589).

Pour 73% des personnes ayant répondu au questionnaire, la buprénorphine était la substance la plus fréquemment utilisée par voie IV. 72% (113/157) rapportaient une polyconsommation.

68% (99/145) ont répondu avoir utilisé l'association buprénorphine/naloxone par voie IV et 8,3% ont rapporté un usage intraveineux fréquent ou régulier.

13,5% des patients (15/111) ont rapporté une utilisation sublinguale de l'association, 22% une utilisation orale et IV, 4,5% une utilisation nasale. Environ 80% (86/107) des patients décrivent l'expérience de l'association buprénorphine/naloxone comme une mauvaise expérience et 20% comme une expérience similaire à la buprénorphine seule.

### **3.2. Données de tolérance issues des études de développement**

Parmi les 3 034 patients exposés à la buprénorphine au cours des études cliniques, 1 631 patients ont été exposés à l'association buprénorphine/naloxone. 1158 patients ont été suivis pendant 52 semaines. Parmi les 367 événements graves rapportés, 175 sont survenus chez des patients recevant l'association buprénorphine/naloxone comprimé (28 chez des patients sous buprénorphine comprimé, 115 sous buprénorphine solution). Les événements graves survenus sous l'association les plus fréquemment rapportés ont été l'hospitalisation pour désintoxication (34 patients), la dépression (14), les anomalies des tests hépatiques (11) et le surdosage (11).

## **4. NOUVELLES DONNEES CLINIQUES DEPOSEES**

### **4.1. Données sur l'utilisation nord-américaine et australienne de l'association buprénorphine/naloxone**

#### a. Usage et mésusage de la buprénorphine aux Etats-Unis

Suboxone<sup>®</sup> et Subutex<sup>®</sup> ont été mis simultanément à disposition aux Etats-Unis en avril 2003.

Dans le cadre d'un programme de gestion des risques, les laboratoires Reckitt Benckiser Pharmaceuticals ont dû procéder à un suivi comprenant notamment : une surveillance trimestrielle auprès des médecins habilités à prescrire la buprénorphine, une enquête auprès des patients entrant dans un programme de traitement de la dépendance à des substances illicites, une analyse des cas de surdosages, une surveillance des cas rapportés par les services d'urgence et de toxicologie.

Selon les données de suivi post-commercialisation recueillies sur 3 ans par CRS Associates LLC (parrainé par Reckitt Benckiser Pharmaceuticals, Inc), le nombre de patients en cours de traitement à la fin du premier trimestre 2007 a été estimé à 117 000 patients pour Suboxone<sup>®</sup> et à 12 000 patients pour Subutex<sup>®</sup>.

Parmi les 12 à 21% des patients traités par buprénorphine pour abus de substances par les médecins ayant répondu à l'enquête, 83 à 93% des patients suivis sous buprénorphine sont sous Suboxone. D'après les données d'interrogatoire de 624 patients inclus dans un programme de traitement, les scores moyens évaluant l'abus des spécialités à base de buprénorphine (Subutex<sup>®</sup>, Suboxone<sup>®</sup>) apparaissent moins élevés que ceux d'autres substances opiacées disponibles.

D'après les données du réseau de surveillance des visites dans les départements d'urgence (entre 2003 et 2006), le nombre de notifications mentionnant la prise de Suboxone a rapidement augmenté après commercialisation. Les données issues de centres de toxicologie rapportent 93/519 cas d'abus et 53 cas de mésusage à Suboxone<sup>®</sup>.

#### b. Usage et mésusage en Australie

En Australie, les conditions de prescription et de délivrance des traitements de substitution diffèrent entre les Etats fédéraux. La réglementation peut notamment encourager la prescription de l'association

---

1 Alho H., Sinclair D, Vuori E, Holopainen A. Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. Drug and Alcohol Dependence 2007;88:75-78.

buprénorphine/naloxone à tout nouveau patient et n'autorise un traitement ambulatoire qu'avec l'association buprénorphine/naloxone.

L'association buprénorphine/naloxone est disponible dans le Queensland depuis mars 2006 (la buprénorphine depuis mars 2001, la méthadone depuis 1970). Dans cet Etat, les données d'utilisation des traitements de substitution montrent que la méthadone représente près de 60% des unités de doses de traitement de substitution prescrites, la buprénorphine 15% et l'association buprénorphine/naloxone 22%.

Des données recueillies entre décembre 2006 et octobre 2007 auprès du BHRC (Brisbane Harm Reduction Centre), le plus important programme d'échanges de seringues de l'état du Queensland, permettent d'observer un pic du nombre d'injections de l'association buprénorphine/naloxone en mars 2007 qui décroît ensuite et se stabilise. Au cours de cette période, il représente 23% de la totalité des injections de buprénorphine ; la prescription de l'association buprénorphine/naloxone représente 59% des unités de doses de buprénorphine prescrites par mois.

Dans le cadre d'un programme de surveillance du NDARC<sup>1</sup>, des données IDRS<sup>2</sup> ont été recueillies auprès d'usagers réguliers de drogues par voie IV. D'après les données recueillies auprès de 907 utilisateurs interrogés, le nombre d'injections de buprénorphine avait augmenté entre 2003 (8%) et 2007 (27%). Au cours de l'année 2007, la proportion d'utilisateurs réguliers d'injections (incluant les injections de buprénorphine/naloxone) est passée de 27% à 23%. Les données d'utilisation diffèrent suivant les Etats. Le mésusage intraveineux de l'association buprénorphine/naloxone pourrait être moindre et moins fréquent que celui de la buprénorphine seule. L'injection récente de buprénorphine/naloxone a été rapportée par 7% des utilisateurs réguliers d'injections.

#### **4.2. Données de Tolérance**

Les données de trois rapports périodiques de pharmacovigilance ont été déposées par les laboratoires Schering-Plough : un rapport couvrant la période du 01.08.2004 au 31.03.2005 élaboré par Reckitt Benckiser Healthcare (UK) et deux rapports européens couvrant les périodes du 26.09.2006 au 26.03.2007 et du 27.03.2007 au 26.09.2007 élaborés par Schering-Plough.

A ce jour, aucun rapport d'évaluation émanant du rapporteur européen n'a été déposé auprès de l'Afssaps.

Entre le 26 septembre 2006 et le 26 mars 2007, on estime l'exposition à Suboxone à environ 57 499 patient-années (en supposant une posologie moyenne de 8 mg/j). 442 notifications ont été rapportées sur cette période (194 patients). Parmi les 417 notifications spontanées, 156 (37%) notifications ont été considérées comme graves. 14 patients sont décédés. 21 cas d'overdose ont été rapportés. 39 cas d'abus ou de mésusage ont été signalés.

Entre le 27 mars 2007 et le 26 septembre 2007, on estime l'exposition à Suboxone à environ 87 000 patient-années (en supposant une posologie moyenne de 8 mg/j). Le nombre de patients exposés dans le cadre d'études cliniques est estimé à 4 491. 715 notifications ont été rapportées sur cette période (334 patients). Parmi les 681 notifications spontanées, 120 (17%) notifications ont été considérées comme graves. 6 patients sont décédés.

Sept cas d'overdose ont été rapportés. 18 cas d'abus ou de mésusage ont été signalés.

Aucune modification de RCP n'a été notifiée depuis l'enregistrement européen du produit.

Le plan de gestion de risques (PGR) européen de Suboxone prévoit la description des risques potentiels liés à l'utilisation de Suboxone (surdosages, toxicité hépatique, suivi du passage de Subutex à Suboxone, interactions médicamenteuses, transmission d'agents infectieux, mésusage, exposition pendant la grossesse et chez l'enfant) et les protocoles d'études associées proposées par la firme, un plan de pharmacovigilance et un plan de minimisation du risque.

Deux études cliniques, demandées par le CHMP, ont été incluses dans le PGR :

- une étude randomisée de non-infériorité évaluant la proportion de patients présents à la visite J3 après instauration d'un traitement substitutif par Suboxone ou Subutex chez des patients dépendants à l'héroïne.

---

1 National Drug and Alcohol Research centre

2 Illicit Drug Reporting System

- une étude randomisée de non-infériorité évaluant le pourcentage de patients ne nécessitant pas d'augmentation de dose au cours d'une période de 7 jours d'instauration d'un traitement par Subutex ou Suboxone chez des patients auparavant traités par Subutex.

L'Afssaps a accompagné la mise sur le marché des premiers Médicaments de Substitution aux Opiacés (MSO) d'un suivi spécifique de pharmacovigilance et de pharmacodépendance, en particulier grâce aux outils des CEIP<sup>1</sup>. Face à l'élargissement de l'offre des MSO et aux nouveaux risques intrinsèques associés à la forme sèche de méthadone, l'Afssaps a demandé la mise en place d'un plan de gestion des risques, au niveau national, pour l'ensemble des MSO.

En complément des PGR de chaque médicament de substitution, l'Afssaps prévoit de réaliser une enquête permettant notamment d'évaluer les conséquences de la mise sur le marché de nouvelles formes pharmaceutiques ou de nouveaux médicaments de substitution tels que Suboxone.

#### 4.3. Conclusion

L'efficacité de l'association buprénorphine/naloxone par voie sublinguale sur la consommation d'opiacés de patients dépendants a été démontrée versus placebo.

Les effets indésirables de type morphinique observés avec la buprénorphine ont été retrouvés avec Suboxone administré par voie sublinguale.

Suboxone ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, ce qui exclut l'utilisation de ce médicament chez les femmes en âge de procréer, notamment dans les situations de précarité. Chez les patients nécessitant des posologies inférieures à 2 mg par jour de buprénorphine, seuls Subutex et ses génériques, dosés à 0,4 mg, peuvent être utilisés.

Des effets de sevrage provoqués par l'administration intraveineuse de l'association buprénorphine/naloxone ont été observés chez des patients dépendants à l'héroïne, des patients stabilisés sous morphine et chez des patients sous traitement de maintenance par la méthadone<sup>2</sup>. L'intensité de ces effets a varié en fonction des ratios de doses entre buprénorphine et naloxone étudiés et du degré de dépendance des patients.

Suboxone, médicament supposé dissuader le mésusage intraveineux de la buprénorphine, reste un médicament de substitution potentiellement injectable. Les données cliniques déposées montrent que cette pratique reste présente pour une partie non négligeable des patients suivis.

Chez les patients stabilisés sous buprénorphine haut dosage (BHD), les symptômes de sevrage sont absents lors d'une injection occasionnelle de l'association buprénorphine/naloxone<sup>3,4</sup>.

Etant donné la très grande affinité de la buprénorphine pour les récepteurs  $\mu$  et la courte durée d'action de la naloxone, on peut s'interroger sur la stabilité et la durée de l'effet antagoniste chez les patients dépendants de la buprénorphine, situation fréquente en France.

On peut regretter l'absence d'étude comparative de l'association buprénorphine/naloxone versus buprénorphine évaluant le mésusage IV de la buprénorphine, notamment chez les injecteurs. Dans ce dernier cas, il serait intéressant de comparer l'association buprénorphine/naloxone à la méthadone. On peut aussi regretter l'absence de données spécifiques chez des patients polyconsommateurs et en cas de mésusages autres (sniff, inhalation de fumée).

Les données sur l'usage et le mésusage de la buprénorphine et de l'association buprénorphine/naloxone présentées documentent l'évolution des MSO aux Etats-Unis et en Australie au cours de ces dernières années.

Compte tenu des différences de systèmes de prise en charge des patients toxicomanes entre ces pays et la France (historique de la commercialisation des MSO, réglementation, recommandations), il est difficile d'apprécier, sur ces données, l'impact positif potentiel de la commercialisation de Suboxone sur

---

1 Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

2 Mendelson J et al. Clinical and pharmacological evaluation of buprenorphine and naloxone combinations : why the ratio 4 :1 ratio for treatment ? Drug and Alcohol dependence 2003;70:S29-37.

3 Vocci F, Ling W. Medications development successes and challenges. Pharmacol Ther 2005 10(1),93-108.

4 Harris DS et al. Buprenorphine and naloxone co-administration in opiate-dependent patients stabilized on sublingual buprenorphine. Drug and Alcohol Dependence 2000, 61,85-94.

le mésusage de la buprénorphine en France qui dépend notamment de la politique de santé menée dans le domaine de l'addictologie.

Il paraît encore plus difficile d'estimer l'impact de Suboxone sur le trafic, compte tenu de la multiplicité des facteurs pouvant interférer avec le marché noir des médicaments de substitution, notamment du cadre réglementaire, du volume de prescription et du ratio BHD versus Suboxone, du potentiel d'attractivité d'une substance et de manière générale, de la politique de santé des addictions.

En l'état actuel du dossier et tenant compte de la spécificité française des traitements de substitution aux opiacés, l'avis du groupe "Traitement de substitution aux opiacés"<sup>1</sup> est réservé quant à l'impact positif de Suboxone.

## 5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 5.1. Service médical rendu

La dépendance aux opiacés expose à des symptômes de tolérance, des manifestations de sevrage et toutes les conséquences psychocomportementales et sociales de la perte du contrôle de la consommation. De par leur puissance addictive, ces substances exposent à des risques de surdose mortelle. La pratique d'injections expose à des risques de contaminations infectieuses (infections HIV et hépatite C). La prévalence de troubles psychiques concomitants est très élevée.

Le rapport efficacité/effets indésirables de Suboxone est important. Ce médicament doit s'intégrer dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Intérêt en termes de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par la dépendance aux opiacés et par les conséquences délétères de l'injection IV de ces drogues ou de l'usage détourné des traitements de substitution est modéré.

L'amélioration de la prise en charge de la toxicomanie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (plan gouvernemental sur la prise en charge et la prévention des addictions 2007-2011 ; plan gouvernemental de lutte contre les drogues illicites, le tabac et l'alcool 2004-2008 ; loi de santé publique...). Suboxone ne représente qu'un élément de cette prise en charge qui doit être globale : médicale, psychologique et sociale.

Les résultats des études étrangères disponibles ne peuvent pas être transposés dans le contexte français, les conditions de prescription et de délivrance des traitements de substitution aux opiacés, ainsi que les modes de prise en charge des toxicomanes étant différents d'un pays à l'autre. Aussi, il n'est actuellement pas possible d'apprécier dans quelle mesure Suboxone pourrait réduire le mésusage dont fait l'objet la buprénorphine en France, en particulier les injections IV, ni l'impact que cette spécialité pourrait avoir sur les conséquences délétères de l'injection (transmission du VHC notamment). Par ailleurs, le repérage en pratique des patients pouvant bénéficier particulièrement de ce traitement est difficile.

L'existence d'un impact sur la société et le système de santé est possible mais il dépendra notamment de la façon dont sera gérée la coexistence de Suboxone et de Subutex et ses génériques.

En conséquence, bien que Suboxone présente un intérêt potentiel face au besoin de santé publique identifié, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité en l'absence de données françaises, notamment sur la diminution des injections IV par rapport à Subutex et sur les conséquences de ces injections.

Le service médical rendu par les spécialités Suboxone dans cette indication est important.

---

<sup>1</sup> Avis du groupe TSO, adopté le 22 janvier 2008 par la Commission Addictions en charge d'évaluer la mise en œuvre des mesures du plan 2007-2011 de prise en charge et de prévention des addictions et de son efficacité.

## 5.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu de la spécificité française des traitements de substitutions aux opiacés et des données du dossier, l'impact de la mise sur le marché de Suboxone en termes de mésusage et de trafic de la buprénorphine reste à déterminer. Par conséquent, la Commission de la Transparence considère que Suboxone n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à Subutex et à ses génériques.

Suboxone constitue un outil thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge médicamenteuse des dépendances aux opiacés.

## 5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés fait appel à deux médicaments : la méthadone et la buprénorphine haut dosage. Ce traitement doit s'intégrer dans un processus global d'accompagnement, de suivi médico-psychologique et socio-éducatif et de réinsertion de la personne dépendante, aspects qui impliquent un travail en réseau et une démarche inter-institutionnelle<sup>1</sup>. Le succès des traitements médicamenteux dépend en grande partie de la qualité de l'intervention psychothérapeutique et sociale.

Après sa mise sur le marché en 1996, la buprénorphine haut dosage, qui peut être prescrite d'emblée par tout médecin, sans condition particulière d'exercice, devient très rapidement le premier traitement de la dépendance aux opiacés en France en terme quantitatif. Sa très large accessibilité hors des CSST<sup>2</sup> a favorisé la médicalisation et l'accès aux soins des personnes héroïno-dépendantes et a diminué leurs risques sanitaires et sociaux.

La conférence de consensus de juin 2004<sup>3</sup> consacrée aux stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés avait conclu au succès de la politique globale de réduction des risques menée depuis plusieurs années (libéralisation de la vente et programmes d'échange de seringues, création des premiers dispositifs bas seuil, introduction des traitements de substitution aux opiacés) et à l'impact positif sanitaire et social de la politique de traitement de la dépendance aux opiacés. Elle mentionnait cependant :

- . un dispositif d'accès aux soins et au traitement encore trop hétérogène et inégalitaire ;
- . l'apparition de différentes formes de mauvaises utilisations ;
- . le maintien ou renforcement de consommations parallèles ;
- . l'augmentation de la prévalence de l'hépatite C, comparée à la décroissance de l'infection par le VIH ;
- . la persistance du stigmate de "toxicomane" malgré le traitement, la prise en compte insuffisante de la souffrance psychologique.

Le plan 2007-2011<sup>4</sup> sur la prise en charge et la prévention des addictions vise notamment à :

- Mieux prendre en charge les addictions dans les établissements de santé en améliorant l'organisation de cette prise en charge et en valorisant la prise charge sanitaire au sein de ces établissements ;
- Mieux prendre en charge les addictions dans les centres médico-sociaux avec la création de structures pouvant offrir des soins et un accompagnement à tous les patients souffrant d'addiction, quelle que soit cette addiction, et la poursuite de la politique de réduction des risques (notamment en rééquilibrant l'offre entre la méthadone et la buprénorphine haut dosage) ;
- Articuler d'avantage l'offre de soins en ville avec les secteurs sanitaire et médico-social en impliquant mieux la médecine de ville dans la prise en charge des addictions, en coordonnant le parcours de soins du patient consommateur et en développant une meilleure articulation justice-santé ;
- Développer la prévention en favorisant le repérage précoce et les interventions brèves destinées à modifier les comportements et en renforçant l'éducation à la santé en matière d'addictions et le rôle des associations ;
- Renforcer la formation des professionnels en Addictologie avec la mise en place d'une filière pérenne d'enseignement en addictologie et en intégrant l'addictologie à la formation continue.

1 Circulaire DGS/DHOS n°2002/57 du 30 janvier 2002.

2 Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes.

3 Stratégie thérapeutique pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Conférence de consensus, Fédération française d'addictologie, avec la participation de l'ANAES, 23-24 juin 2004.

4 La prise en charge et la prévention des addictions - Plan 2007-2011 - Ministère de la Santé et des solidarités.

Actuellement, les différences de règles de prescription et les disparités dans l'offre de soins influent encore beaucoup sur le choix du médicament de substitution aux opiacés par les patients et les prescripteurs. Cependant, la méthadone serait plus particulièrement adaptée en cas de :

- . dépendance sévère
- . difficultés à renoncer à l'injection
- . comorbidité psychiatrique
- . polyconsommation (alcool, BZD, cocaïne, etc.)
- . situation de grande précarité sociale
- . patients pour lesquels un traitement antalgique morphinique est nécessaire.

L'association buprénorphine/naloxone est un outil thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge médicamenteuse des patients dépendants des opiacés. Proposé pour dissuader ses utilisateurs de se l'injecter, ce médicament peut néanmoins être injecté.

L'apport thérapeutique potentiel de Suboxone ne peut être apprécié qu'au cas par cas, et principalement pour la primo-prescription de buprénorphine chez un patient injecteur, informé des particularités et des limites du médicament, et souhaitant une telle aide médicamenteuse.

Dans le contexte français actuel, toute opération de substitution généralisée de la buprénorphine par l'association buprénorphine/naloxone paraît inutile et risquée. Afin de résoudre le problème posé par les mauvaises utilisations de la buprénorphine, il est nécessaire d'envisager un ensemble de mesures qui permettent d'améliorer la qualité des suivis thérapeutiques concomitants à la prescription d'un médicament de substitution.

#### 5.4. Population cible

En 2005, la consommation d'héroïne dans l'année concernait 0,2% des personnes âgées de 15 à 39 ans (INPES, exploitation OFDT<sup>1</sup> décembre 2007) soit environ 40 000 personnes.

D'après les données issues du remboursement effectué par la Sécurité sociale au 1<sup>er</sup> semestre 2007, l'estimation du nombre de bénéficiaires ayant des remboursements de buprénorphine haut dosage (BHD) en France est de 96 956, celui des bénéficiaires ayant des remboursements de méthadone de 22 863.

La BHD représenterait 80% de la substitution. La part des patients recevant de la méthadone a augmenté ces dernières années ; la facilitation de son accès faisait d'ailleurs partie des recommandations de la Conférence de Consensus sur les traitements de substitution de juin 2004.

A noter également que depuis 2006, le Subutex® n'est plus le seul produit disponible puisque sont apparues sur le marché des spécialités génériques.

Le nombre total de patients ayant eu une prescription de traitement de substitution par un CSST en 2005 peut-être estimé à environ 36 000 (un peu plus de 19 000 pour la méthadone et près de 17 000 pour la BHD).

Si les traitements de substitution sont pris le plus souvent dans un cadre thérapeutique, l'accroissement de leur disponibilité s'est accompagné du développement de mésusage, concernant essentiellement la BHD : usage hors protocole thérapeutique (auto-substitution ou usage détourné), recours à une voie d'administration autre que la voie prévue (injection ou sniff), prise de doses inappropriées et co-consommation problématique d'autres produits, revente de tout ou partie du traitement.

L'injection de la BHD apparaît croissante en population précaire. Dans le même temps, les substitués de longue date tendent plutôt à passer au sniff du fait de leur état veineux et une grande part des nouveaux consommateurs de BHD amorce sa consommation par la voie sniffée considérée comme peu stigmatisante.

Parmi les personnes de l'enquête 18 OPPIDUM 2006<sup>2</sup>, coordonnée par le réseau des CEIP, 72% des patients suivent un traitement de substitution de la dépendance aux opiacés dans le cadre d'un

---

1 Organisation française des drogues et des toxicomanies

2 Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse - Etude pharmaco-épidémiologique nationale, coordonnée par le réseau des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP). 119 centres, 3743 fiches exploitables (Afssaps, octobre 2007)

protocole médical ; il s'agit de BHD pour 45% d'entre eux et de méthadone pour 54%. 35% de l'ensemble des patients sont consommateurs de BHD.

Chez les patients consommateurs de BHD sous protocole médical, la pratique du sniff est en augmentation et concerne 10% de ces patients, tandis que l'utilisation de la voie IV diminue (10% des patients). Chez les patients déclarant consommer de la BHD hors protocole médical, la pratique du sniff est de 35% ; la voie IV est utilisée chez 30% des patients. L'usage de l'héroïne a augmenté (48%).

Début 2006<sup>1</sup> (rapport national du dispositif TREND<sup>2</sup>, janvier 2007), l'acquisition de la BHD sur le marché parallèle constituait un mode d'accès exclusif ou partiel pour 41% des usagers vus en structure bas seuil ayant consommé de la BHD au cours du dernier mois. L'usage détourné exclusif ou partiel concernait 51% de ces usagers.

La pratique d'injection au cours du dernier mois concernait 58% des usagers récents de BHD vus en structure bas seuil (n=446). L'usage du sniff était le fait de 22% de ces usagers.

Parmi les utilisateurs à visée de défonce de la buprénorphine, 32% l'obtiennent totalement ou partiellement par prescription. A l'inverse, 16% de ceux qui l'utilisent dans un objectif thérapeutique (pour arrêter ou diminuer l'usage de l'héroïne) l'acquièrent exclusivement sur le marché parallèle.

En dépit de l'apparition d'un mésusage plus visible de la méthadone, parallèlement à sa diffusion, celui-ci reste modéré par rapport à celui de la BHD. En 2006, son obtention exclusive ou partielle sur le marché parallèle concernait 29% des usagers vus en structure bas seuil ayant consommé au cours du dernier mois. L'usage détourné partiel ou exclusif concernait 29% de ces usagers. Moins de 2% des usagers de méthadone disent l'avoir injectée au cours du mois précédent.

La population des patients susceptibles de bénéficier d'une meilleure prise en charge de leur dépendance aux opiacés avec la prescription de Suboxone reste à déterminer.

## **5.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM.

### **5.5.1 Conditionnement**

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

### **5.5.2 Taux de remboursement : 65%**

---

1 Enquête PRELUD auprès des usagers des structures de première ligne (SPL) devenus CAARUD (centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques des usagers de drogues) en 2006.

2 Tendances récentes et nouvelles drogues en France