

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

7 novembre 2001

Examen des spécialités inscrites pour une durée de trois ans
par arrêté du 1^{er} février 1999 - (J.O. du 3 février 1999)

SUBUTEX 0,4 mg, comprimé sublingual
SUBUTEX 2 mg, comprimé sublingual
SUBUTEX 8 mg, comprimé sublingual
(Boîtes de 7)

Laboratoires SCHERING-PLOUGH

chlorhydrate de buprénorphine

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.

Date des AMM : 31 juillet 1995

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif

chlorhydrate de buprénorphine

Indications

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

Posologie

Le traitement est réservé aux adultes et enfants de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de substitution.

Lors de l'instauration d'un traitement par la buprénorphine le médecin doit prendre en compte le profil agoniste partiel de la molécule aux récepteurs μ des opiacés, susceptible d'induire un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opiacés. Le résultat du traitement dépend, d'une part, de la posologie prescrite et d'autre part, des mesures médico-psychologiques et socio-éducatives associées pour le suivi des patients.

Administration par voie sublinguale : prévenir les patients que la voie sublinguale constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce produit. Le comprimé doit être maintenu sous la langue jusqu'à dissolution, ce qui intervient habituellement en 5 à 10 minutes.

- *Mise en place du traitement* : la dose initiale est de 0,8 à 4 mg/jour en une prise.

. *chez les toxicomanes aux opiacés non sevrés* : lors de l'induction du traitement la prise de buprénorphine doit intervenir au moins 4 heures après la dernière prise de stupéfiant ou lors de l'apparition des premiers signes de manque.

. *chez les patients recevant de la méthadone* : réduire au préalable la dose de méthadone à un maximum de 30 mg/jour ; néanmoins un syndrome de sevrage précipité par la buprénorphine peut survenir.

- *Adaptation posologique jusqu'à une dose d'entretien* : la posologie est ajustée progressivement aux besoins du patient, sans dépasser une dose maximum de 16 mg/jour en une prise. Les modifications de posologies sont ensuite déterminées après réévaluation de l'état clinique et des mesures d'accompagnement associées. Une délivrance quotidienne de la buprénorphine est recommandée, notamment pendant la période d'induction du traitement. Des quantités de produit pour plusieurs jours de

traitement pourront être remises aux patients après stabilisation de leur état. Il est recommandé, cependant, de limiter la délivrance du produit à 7 jours au maximum.

- *Réduction des doses et arrêt de traitement* : après une période de stabilisation jugée satisfaisante, le médecin pourra proposer aux patients de réduire progressivement leur dose de buprénorphine, jusqu'à un arrêt total du traitement de substitution dans les cas favorables. La mise à disposition de comprimés sublinguaux dosés respectivement à 0,4 mg, 2 mg et 8 mg permet une réduction progressive de la posologie. Durant la période d'arrêt du traitement, une attention particulière sera portée aux risques de rechute.

II - RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la Commission du 7 octobre 1998 :

Selon les données dont dispose la Commission, les indications et les posologies sont respectées.

Les ventes de ces spécialités ont doublé de 1996 à 1997.

III – MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC (2001)

N	:	Système nerveux
02	:	Analgésiques
A	:	Opioides
C	:	Dérivés de buprénorphine
01	:	Buprénorphine

Classement dans la nomenclature ACP

N	:	Système nerveux central
C15	:	Traitement de substitution
P2	:	Autres
P2-1	:	Analgésiques purs morphiniques

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments à même visée thérapeutique : les spécialités à base de méthadone ont les mêmes indications que SUBUTEX.

IV – CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Conditions réelles d'utilisation

Etude SPESUB

Il s'agit d'un suivi pendant 2 ans d'une cohorte de patients dépendants aux opiacés traités par SUBUTEX.

Ces patients ont été inclus par 101 médecins généralistes. L'analyse des données à 2 ans a porté sur 909 patients.

A 2 ans, 508 patients ont été revus par le même généraliste.

112 patients ont été, soit suivis par un autre confrère, soit hospitalisés, soit traités par méthadone dans un centre spécialisé.

Au cours du suivi, les fourchettes posologiques se sont élargies :

Posologie	à l'inclusion	à 2 ans
Moyenne/jour	7,8 +/- 4,5 mg	7,6 +/- 5,4 mg
Médiane	8 mg	8 mg

Les consommations déclarées d'héroïne et d'autres produits illicites ont été suivies :

Consommation dans le mois précédent (en nombre d'utilisateurs)	à l'inclusion	à 2 ans
Héroïne	203 (40,3%)	56 (11%)
Héroïne, crack ou marijuana	268 (53,2%)	100 (19,7%)

L'injection intraveineuse de SUBUTEX concernait 175 patients (34,4%) à l'inclusion et 70 patients (13,8%) à 2 ans.

Sur le plan social, une stabilité du logement et une amélioration de l'activité professionnelle ont été observées.

Données de l'Assurance-Maladie

Les doses moyennes de buprénorphine utilisées dans le cadre de la substitution aux opiacés sont d'environ 8 mg/jour.

En 2000, 85% des patients ont une posologie inférieure à 16 mg/jour.

Selon les régions, un prescripteur unique assure le suivi du patient dans 70% à 80% des

cas.

Un nomadisme médical important (4 à 10 médecins consultés) est constaté dans 2% des cas.

Aucune donnée sur les modalités de sortie de traitement par SUBUTEX, ni sur le suivi de rechutes éventuelles n'est fournie.

Une co-prescription avec des hypnotiques ou des tranquillisants (benzodiazépines comprises) est observée dans environ 20% des prescriptions.

De nombreux patients devront être maintenus plusieurs années sous traitement, ce qui entraîne d'une part, une augmentation progressive du nombre de patients sous traitement et d'autre part, par un vieillissement de cette population.

Réévaluation du service médical rendu

La consommation de drogues illicites entraîne des activités délictueuses. La voie injectable est source de propagation virale et bactérienne.

L'objectif d'un traitement de substitution par la buprénorphine est d'aider le toxicomane à entrer dans un processus de soutien psychothérapeutique d'abstinence à l'héroïne, en première intention, ou dans un deuxième stade, après la méthadone.

La buprénorphine s'inscrit dans une politique de prise en charge des pharmacodépendances majeures aux opiacés par des traitements de substitution qui a déjà conduit à la mise sur le marché de la méthadone. A la différence de cette dernière, SUBUTEX peut être prescrit d'emblée dans un contexte ambulatoire plus souple, directement par un médecin, dès lors que l'état du toxicomane ne nécessite pas impérativement une prise en charge très structurée en centre spécialisé.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Du fait du risque de mésusage, le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est moyen.

Ces spécialités sont des médicaments de première ou deuxième intention.

Il existe des alternatives.

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités est important.

Stratégie thérapeutique recommandée

Le traitement s'adresse à des sujets adolescents ou adultes volontaires et suffisamment motivés pour accepter les contraintes de la prise en charge thérapeutique.

En effet, le résultat du traitement dépend des mesures d'accompagnement

médico-psychologiques et socio-éducatives associées.

La prescription peut être établie par tout médecin sur ordonnance sécurisée, pour une durée ne pouvant excéder 28 jours. Toutefois, il est recommandé, notamment en début de traitement, de prescrire pour une durée plus courte, afin que les sujets ayant des difficultés à gérer les doses d'opiacés ne disposent pas de quantités importantes qu'ils seraient susceptibles de prendre en une seule fois.

Le médecin précisera, en outre, le rythme de délivrance souhaité. La durée de délivrance est limitée à 7 jours sauf mention contraire du médecin.

Le résultat du traitement dépend, d'une part, de la posologie prescrite et, d'autre part, des mesures d'accompagnement psycho-sociales.

La dose est jugée adaptée au traitement d'entretien sur :

- l'atténuation du comportement toxicodépendant (recherche de drogue)
- la réaction négative des dosages urinaires d'opiacés, mais ceux-ci ne peuvent être pris en charge qu'en centre spécialisé ou en milieu hospitalier.

Dans tous les cas, il est recommandé au médecin qui s'engage à suivre un toxicomane de s'entourer de l'avis de confrères exerçant en centre spécialisé de soins aux toxicomanes ou de médecins de ville expérimentés. Le suivi sera facilité par une pratique en réseaux entre les centres spécialisés, les médecins généralistes, les pharmaciens d'officine et un centre hospitalier en facilitant, notamment, le suivi psycho-social du patient ainsi que les mesures d'accompagnement du traitement.

Recommandations de la Commission de la Transparence

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

Taux de remboursement : 65 %