

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SUBOXONE, (buprénorphine/naloxone), traitement de la dépendance aux opioïdes.

Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement de substitution de la dépendance aux opiacés IV

L'essentiel

- ▶ SUBOXONE, association de buprénorphine haut dosage (BHD) et de naloxone, a l'AMM dans le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. La naloxone est un composant destiné à empêcher le mauvais usage du produit par voie intraveineuse.
- ▶ Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de plus de 15 ans qui ont accepté d'être traités pour leur dépendance.
- ▶ C'est un outil thérapeutique supplémentaire, principalement en primo-prescription de BHD, chez un patient toxicomane par voie intraveineuse informé des particularités et des limites du médicament et souhaitant disposer d'une telle aide médicamenteuse.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement substitutif de pharmacodépendance aux opiacés 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 interinstitutionnelle. Le succès des traitements médicamenteux dépend en grande partie de la qualité de l'intervention psychothérapeutique et sociale.
- 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.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
Deux agonistes des récepteurs μ aux opiacés sont utilisés en France dans le cadre d'un traitement de substitution aux opiacés :
 - la méthadone, classée comme stupéfiant dont la prescription ne peut être instaurée que dans un centre de soins d'accompagnement et prévention en addictologie (CSAPA) ou un établissement de soins, avec les règles de prescription et de délivrance des stupéfiants.
 - la buprénorphine haut dosage (BHD) : SUBUTEX (médicament princeps) et ses génériques ou SUBOXONE (association BHD/naloxone).

Données cliniques

- Une étude randomisée ouverte a évalué l'efficacité d'un traitement par SUBOXONE versus SUBUTEX sur la réduction du nombre d'injection IV de buprénorphine chez des patients dépendants aux opioïdes recevant un traitement substitutif par BHD et désirant diminuer ou arrêter ce mésusage. Cent cinquante-huit patients d'âge moyen 37 ans, ont été randomisés : BHD/naloxone (n=79), Buprénorphine (n=79). L'âge moyen des patients lors de la première utilisation d'héroïne ou d'un autre opioïde était de 19 ans ; la durée moyenne d'utilisation était de 13 ans chez ces patients. La dose quotidienne moyenne de BHD reçu par les patients avant inclusion était de 12 mg. 87% des patients étaient traités par SUBUTEX. Le nombre moyen d'injections de buprénorphine par semaine était de 21 ± 20 .
Le pourcentage d'arrêts de traitement a été de 32% dans les deux groupes.

Une réduction d'au moins 30% du nombre moyen d'injections hebdomadaires a été observée chez 89,6% (60/67) des patients du groupe BHD/naloxone versus 45,8% (27/59) des patients du groupe BHD. 49/66 patients (74,2%) ont arrêté les injections intraveineuses du produit de l'étude dans le groupe BHD/naloxone, 10/63 patients dans le groupe BHD (15,9%). Les patients du groupe BHD/naloxone étaient informés des effets indésirables potentiels du traitement lors d'une administration par voie IV ; 47% d'entre eux n'ont jamais injecté le traitement au cours de l'étude. Parmi les 40 patients du groupe ayant injecté le traitement au moins une fois, 18 patients (45%) ont réitéré l'injection au moins une fois au cours de l'étude.

- Parmi les effets indésirables très fréquents ou fréquents connus avec la buprénorphine et retrouvés avec l'association buprénorphine/naloxone sont décrits : constipation, sueurs, atteintes hépatiques, troubles neuropsychiques (céphalées, insomnie, nervosité), syndrome de sevrage. La buprénorphine est métabolisée par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450, d'où un risque d'interactions pharmacocinétiques important.

Conditions particulières de prescription

- Prescription sur ordonnance sécurisée. Prescription limitée à 28 jours. Délivrance fractionnée de 7 jours sauf mention expresse du prescripteur « délivrance en une seule fois ».
- Médicament soumis à prescription médicale spéciale et restreinte. Le traitement doit se faire sous le contrôle d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la dépendance/addiction aux opiacés.
- Le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes est réservé aux adultes et aux adolescents de plus de 15 ans qui ont accepté d'être traités pour leur dépendance, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, par des médecins possédant de l'expérience dans le traitement des dépendances/addictions aux opiacés.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par SUBOXONE reste important dans l'indication de l'AMM.
- Compte tenu de la spécificité française des traitements de substitution aux opiacés et de l'accès aux soins, SUBOXONE n'apporte pas plus d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) qu'en 2008 dans la prise en charge médicamenteuse des dépendances aux opiacés.
- Avis favorable au maintien du remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 18 mars 2015 (CT-13675) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »