

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

6 et 20 septembre 1995

SUBUTEX, comprimés sublinguaux à 0,4 mg - 2 mg - 8 mg (B/7)

Lab. SCHERING-PLOUGH

buprénorphine

Liste I

Prescription sur carnet à souches limitée à 28 jours

LIBRA

Niveau anatomique N : Système nerveux central

Classe clinique 164 : Traitement de substitution

Classe pharmacologique 602(744) : Antalgiques (analgésiques purs morphiniques)

Classe chimique 753(635) : Opium (dérivé phénanthrénique)

(025)(153) : (phénols) (autres phénols)

Code ATC : N02AE01

Nouveaux dosages de buprénorphine

Nouvelle indication d'un principe actif connu

Sécurité sociale et collectivités

I. - CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

Principe actif

La buprénorphine est un opiacé dérivé de l'oripavine, déjà commercialisé sous la dénomination TEMGESIC comme analgésique central puissant dans les douleurs majeures (douleurs post-opératoires, néoplasiques) en comprimés sublinguaux à 0,2 mg et ampoules injectables à 0,3 mg/1ml.

La buprénorphine à haute dose est utilisée pour ses propriétés agoniste-antagoniste morphinique comme médicament de substitution dans le cadre défini par la commission consultative des traitements de substitution.

Galénique

Il s'agit de comprimés sublinguaux à 0,4 mg, 2 mg, 8 mg. Cette forme galénique ne permet pas d'éviter le risque de détournement d'usage, en administration I.V.

Propriétés pharmacologiques

La buprénorphine est un agoniste-antagoniste des opiacés auxquels elle peut se substituer au niveau des récepteurs μ . Elle forme avec ces récepteurs une liaison lentement réversible qui minimiseraient de façon prolongée le besoin des toxicomanes en stupéfiants.

L'activité agoniste partielle lui confère une grande marge de sécurité en limitant ses effets dépresseurs.

Pharmacocinétique

Par voie sublinguale, la biodisponibilité est de 35 à 55 p. 100. Les pics plasmatiques sont obtenus 90 minutes après administration. La forte fixation tissulaire entraîne une durée d'action prolongée malgré une demi-vie de 2 à 5 heures et autorise une prise quotidienne unique.

Indication thérapeutique

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

Posologie

Mise en place du traitement

Le traitement est réservé aux adultes et adolescents volontaires.

Dose initiale : 0,8 à 2 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 30 mg maximum.

Adaptation posologique : ajustement progressif jusqu'à un maximum de 16 mg en une prise.

Dose d'entretien

Les modifications posologiques sont ensuite déterminées après réévaluation de l'état clinique et en fonction des résultats des mesures d'accompagnement associées.

Réduction des doses et arrêt du traitement

Dès lors que la stabilisation sera jugée satisfaisante, diminution progressive des doses, voire arrêt du traitement.

Durée du traitement

L'objectif du traitement substitutif est d'aboutir à une insertion sociale du patient et de lui permettre de devenir indépendant à toute drogue, y compris à la buprénorphine. Il s'agit donc d'un traitement prolongé, tout sevrage précoce risquant d'en compromettre l'intérêt.

Intérêt thérapeutique

La dépendance à l'héroïne constitue un fléau social :

- consommation de drogue illicite entraînant des activités délictueuses ;
- voie injectable, source de propagation virale et infectieuse.

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.

SUBUTEX a montré son efficacité chez les sujets pharmaco-dépendants avérés aux opiacés, associée à une marge de sécurité théorique importante.

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 pourra 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.

La prise en charge par les organismes sociaux est justifiée.

II. – AMÉLIORATION DU SERVICE MÉDICAL RENDU ET STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Classification

Traitements de substitution des toxicomanies aux opiacés.

Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les médicaments de substitution aux opiacés dont le seul représentant est le Chlorhydrate de méthadone AP-HP.

Médicaments directement comparables dans la classe thérapeutique de référence

Il s'agit du premier agoniste-antagoniste morphinique.

Efficacité dans les essais cliniques

Les études cliniques ont été menées essentiellement aux USA. La durée de ces études a été de 16 semaines à un an et le traitement de référence a été la méthadone. La dose de 8 mg de buprénorphine a été utilisée dans la plupart des essais comparatifs.

Au total, ces résultats suggèrent que la buprénorphine, pour des doses allant de 6 à 12 mg, voire 16 mg maximum, représente un traitement de substitution efficace quant à l'obtention et au maintien de l'abstinence, par comparaison avec la méthadone à des doses de 30 à 60 mg.

Du fait de l'effet agoniste/antagoniste de la buprénorphine, il existe un effet plafond à partir, semble-t-il, de 14 mg.

Toutefois, la commission relève que toutes ces études ont été réalisées en utilisant la buprénorphine en solution alcoolique. La forme sublinguale lui a été substituée pour des raisons de stabilité. Compte tenu d'une biodisponibilité moindre, les doses utilisées risquent de se situer dans les posologies hautes de l'AMM.

Par ailleurs, les études démontrant l'efficacité de la buprénorphine l'ont été dans un cadre de soins contrôlés, comme pour la méthadone, circuit qui n'a pas été retenu pour SUBUTEX par la commission consultative des traitements de substitution.

Tolérance

Lors de l'instauration du traitement, le médecin doit prendre en compte le profil agoniste partiel aux récepteurs μ des opiacés de la molécule, susceptible d'induire un syndrome de sevrage s'il est administré trop précocement après la dernière prise de stupéfiant.

L'association aux IMAO majore les effets des opiacés.

L'alcool majore l'effet sédatif de la buprénorphine ; les dépresseurs du SNC majorent la dépression centrale.

La buprénorphine entraîne de nombreux effets indésirables ; toutefois le seuil de tolérance est plus élevé chez les toxicomanes que dans la population générale.

Stratégie thérapeutique

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 bon extrait du carnet à souches, 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. Il est recommandé une délivrance quotidienne, lors de l'induction du traitement, et de limiter ensuite la délivrance du produit à 7 jours maximum.

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.

ASMR

La stabilisation des patients toxicomanes et leur insertion dans la société avec un travail et une vie active normale constituent un apport thérapeutique important dans la stratégie de prise en charge des toxicomanies.

La buprénorphine, par ses propriétés agoniste/antagoniste des opiacés, constitue une alternative utile à la méthadone. Elle partage le même service médical rendu que la méthadone.

III. - ÉPIDÉMIOLOGIE

Il y a environ entre 100 000 et 150 000 héroïnomanes.

SUBUTEX s'adressera principalement aux toxicomanes dont l'état psycho-social ne nécessite pas de prise en charge en centre spécialisé en première intention ou bien en relais de la méthadone.

En l'absence d'informations suffisantes, il n'est pas possible à la commission de préciser le nombre de sujets qui seront effectivement traités.

CONCLUSION

Conditionnement

Les boîtes de 7 sont adaptées à une délivrance de 7 jours, le nombre de boîtes délivrées étant fonction du dosage prescrit. Toutefois, en cas de nécessité d'une délivrance quotidienne demandée par le prescripteur, le pharmacien conservera le médicament et sera tenu de délivrer quotidiennement, à l'officine, la dose utile de SUBUTEX au patient.

Prise en charge

Le taux de 65 p. 100 est justifié. Des mesures permettant une prise en charge à 100 p. 100 par exonération du ticket modérateur pourraient être étudiées.

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.