



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 décembre 2007

METHADONE AP-HP 1mg, gélule
Boîte de 7, code CIP : 379 146-2

METHADONE AP-HP 5mg, gélule
Boîte de 7, code CIP : 379 147-9

METHADONE AP-HP 10mg, gélule
Boîte de 7, code CIP : 379 148-5

METHADONE AP-HP 20mg, gélule
Boîte de 7, code CIP : 379 149-1

METHADONE AP-HP 40mg, gélule
Boîte de 7, code CIP : 380 508-1

Laboratoires Bouchara - Recordati

Méthadone (chlorhydrate de)

Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans volontaires. Les conditions de prescription et de délivrance sont les suivantes :

1) Stupéfiant : prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999. Durée maximale de prescription limitée à 14 jours. Délivrance fractionnée par périodes de 7 jours maximum. 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.

2) Médicament soumis à prescription initiale semestrielle réservée aux médecins exerçant en centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) ou aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes.

Renouvellement non restreint. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM : 20 septembre 2007 (procédure nationale)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Chlorhydrate de méthadone

1.2. Indication

« Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives. »

1.3. Posologie

La forme gélule n'est pas destinée à la mise en route d'un traitement par la méthadone

Passage de la forme sirop à la forme gélule

La forme gélule sera d'emblée prescrite à la posologie correspondant à la posologie d'entretien atteinte avec la forme sirop.

La première prise de gélule doit avoir lieu le lendemain de la dernière prise de sirop, à l'heure habituelle.

La posologie se situe habituellement entre 60 et 100 mg/jour, même si des doses supérieures peuvent être nécessaires chez certains patients.

Les modifications de posologies ultérieures seront fondées, comme pour la forme sirop, sur la réévaluation clinique du patient en tenant compte des prises en charges associées.

Le traitement sera administré en une prise unique quotidienne (voir rubrique Conditions de prescription et de délivrance).

Conditions d'arrêt du traitement

Si une tentative d'interruption du traitement de substitution est décidée, une décroissance posologique très progressive est impérative, en respectant un intervalle d'au moins une semaine entre chaque diminution (de 1 à 5 mg) de la posologie. Une prudence particulière est recommandée pendant toute cette période, et le suivi sera rapproché afin de détecter, d'une part tout symptôme clinique évoquant un syndrome de sevrage (à compenser immédiatement par un retour au palier posologique précédent), et d'autre part toute reprise des conduites addictives, qui serait incompatible avec la poursuite du traitement par la forme gélule (voir rubrique Conditions de prescription et de délivrance).

(cf. RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2007 :

N : système nerveux
N07 : autres médicaments du système nerveux
N07B : médicaments utilisés dans les troubles toxicomanogènes
N07BC : médicaments utilisés dans la dépendance opioïde
N07BC02 : méthadone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Buprénorphine : SUBUTEX, BUPRENORPHINE ARROW
Méthadone : CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP, sirop

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'AMM de la METHADONE AP-HP gélule, repose sur les données d'une étude de bio-équivalence par rapport à la forme sirop réalisée chez 26 patients adultes volontaires dépendants aux opiacés.

Cette étude a démontré la bio-équivalence des gélules à 20 mg (trois gélules par jour en une prise) par rapport au sirop 60 mg/15 ml. Les résultats ont ensuite été transposés aux autres dosages.

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude de bioéquivalence précitée, aucun effet indésirable grave n'a été observé.

La forme gélule n'a pas fait apparaître d'effets indésirables nouveaux par rapport à ceux observés avec la forme sirop.

Selon le RCP, chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés traité par la méthadone en phase d'entretien, les effets indésirables les plus fréquents sont : hypersudation, nausées, constipation.

3.3. Conclusion

L'étude disponible a montré la bioéquivalence entre la METHADONE AP-HP gélule 20 mg (trois gélules par jour en une prise) et la METHADONE sirop 60 mg / 15 ml mais ne permet pas de quantifier avec précision la taille de l'effet observé.

Selon l'indication de l'AMM, la METHADONE AP-HP gélule doit être utilisée, dans le traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique en relais de la forme sirop chez des patients traités par cette forme depuis au moins un an et stabilisés.

L'étude présentée dans le dossier ne permet pas de documenter l'efficacité de la METHADONE AP-HP gélule dans cette indication.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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 METHADONE AP-HP gélule 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 globale (médicale, psychologique et sociale) 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 ; etc.).

Les données disponibles (étude de bioéquivalence) ne permettent pas d'apprécier l'impact de santé publique direct (i.e. pour le patient) et indirect (i.e. pour la société) de la forme gélule de la méthadone par rapport à la forme sirop.

Bien qu'aucune donnée ne permette de les étayer, plusieurs arguments en faveur d'un impact direct positif peuvent néanmoins être avancés, notamment :

- la forme gélule de la méthadone, par sa commodité d'usage, est susceptible d'améliorer la qualité de vie des patients et d'accroître l'adhérence thérapeutique en renforçant l'acceptabilité de la poursuite du traitement par méthadone, après une durée minimale de traitement d'un an par la forme sirop ;
- la mise à disposition d'un dosage de méthadone gélule à 1 mg pourrait répondre au besoin de disposer de dosages permettant une adaptation posologique optimale en fin de traitement dans le cadre d'un sevrage progressif, ce qui n'est actuellement pas possible avec les dosages actuellement disponibles de la forme sirop.

Ces avantages théoriques pour le patient sont à mettre en balance avec les risques identifiés qui ne permettent pas d'exclure un impact de santé publique indirect négatif, avec en particulier les risques d'intoxication accidentelle chez le sujet naïf (enfant) et de détournement d'usage (trafic et injections).

L'impact de METHADONE AP-HP gélule dépendra in fine du respect de l'ensemble des mesures visant à encadrer la prescription, la délivrance et l'utilisation de cette spécialité ainsi que des mesures prévues au plan de gestion des risques.

En outre, METHADONE AP-HP gélule étant indiquée en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, ce médicament ne semble pas être en mesure de pouvoir répondre à l'objectif des pouvoirs publics et des soignants d'élargir l'accès aux traitements par la méthadone.

En conséquence, bien que METHADONE AP-HP gélule présente un intérêt potentiel face au besoin identifié, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ce médicament faute de données suffisantes.

Le service médical rendu par les spécialités METHADONE AP-HP gélule dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

METHADONE AP-HP gélule n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la forme sirop.

Cette spécialité est un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans le traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés fait appel à la buprénorphine et à la méthadone¹. Il doit entrer dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

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

Avant l'instauration du traitement, le médecin doit prendre en compte le type de dépendance aux opiacés, l'intervalle de temps écoulé depuis la dernière prise d'opiacés et le niveau de dépendance aux opiacés.

La mauvaise utilisation des médicaments de substitution des opiacés reste une pratique d'actualité. Selon la recommandation pour la pratique clinique publiée en 2004 par l'ANAES², il est indispensable d'éviter l'injection IV de tout comprimé ou gélule, compte tenu des risques majeurs de l'administration IV d'un médicament qui n'est pas destiné à cette voie d'administration (embols, infections, complications locales, etc...). Tout médicament de substitution aux opiacés présenté sous forme solide (comprimés, gélules) devrait faire l'objet d'améliorations galéniques évitant la possibilité d'injection (association à un antagoniste, gélifiants, etc.).

Ces recommandations, dont le but est d'essayer de prévenir et de réduire cette pratique, préconisent principalement l'amélioration du diagnostic et du suivi des patients et l'amélioration des prescriptions et de la dispensation des médicaments substitutifs.

La METHADONE AP-HP gélule, est indiquée dans le traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale. Selon l'AMM la METHADONE AP-HP gélule, ne doit être utilisée qu'en relais de la forme sirop chez des patients traités par cette forme depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives.

En raison de l'absence de données chez l'adolescent (entre 15 et 18 ans), la METHADONE AP-HP gélule ne doit être utilisé qu'avec prudence dans cette tranche d'âge.

4.4. Population cible

La population cible de la METHADONE AP-HP gélule est représentée par les patients adultes et adolescents de plus de 15 ans ayant une pharmacodépendance aux opiacés, traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés notamment au plan médical et des conduites addictives.

Parmi les 150 000 à 180 000 usagers d'héroïne, entre 80 000 et 100 000 reçoivent actuellement un traitement de substitution, dont environ la moitié un traitement régulier par buprénorphine ou méthadone, soit 40 000 à 50 000 patients.

En l'état actuel des connaissances, les critères de mise sous traitement par METHADONE AP-HP gélule, limités aux patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés au plan médical et des conduites addictives, ne font pas l'objet d'une définition consensuelle. La population éligible pour la prescription de la METHADONE AP-HP gélule ne peut donc pas être définie de manière précise.

4.5. 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 de l'AMM.

Conditionnement : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

2 Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés. Recommandations pour la pratique clinique. ANAES, juin 2004