

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

METHADONE AP-HP 1 mg, gélule
METHADONE AP-HP 5 mg, gélule
METHADONE AP-HP 10 mg, gélule
METHADONE AP-HP 20 mg, gélule
METHADONE AP-HP 40 mg, gélule

INTRODUCTION

Le 20 Septembre 2007 une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été octroyée à l'Assistance-Publique-Hôpitaux-de-Paris pour les spécialités Méthadone AP-HP® sous forme de gélule, dosées à 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg. Le dossier de demande d'AMM a suivi une procédure d'évaluation nationale, en tant qu'extension de gamme pour une spécialité déjà autorisée (Méthadone sirop).

L'indication thérapeutique est 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 la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives ».

Le principe actif de ces spécialités est la méthadone, qui est un agoniste morphinique possédant les propriétés habituelles des opiacés, mais des propriétés euphorisantes faibles, permettant de le substituer aux opiacés.

Une AMM existe déjà en France depuis le 31 mars 1995, pour du chlorhydrate de méthadone sous forme de sirop dans le traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés, pour les formes dosées à 5 mg/3,75 ml - 10 mg/7,5 ml et 20 mg /15 ml, et depuis le 18 décembre 1995 pour les formes dosées à 40 mg/ 15 ml et 60 mg/ 15 ml.

Le dossier de demande d'AMM, au plan clinique repose principalement sur un essai de bioéquivalence comparant la forme gélule à la forme sirop. Au plan de la sécurité d'emploi, le dossier contient en outre des tests visant à vérifier que la solubilisation du contenu de la gélule, et son transfert dans une seringue est très difficile, voire impossible, limitant ainsi l'usage des gélules à des fins détournées (pratique d'injection). De plus, un dossier pharmaceutique complet, détaillant la formulation et la fabrication des gélules a été déposé, conformément à la réglementation.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Les données chimiques et pharmaceutiques satisfont aux exigences actuelles.

Les gélules sont conditionnées dans un blister dit sécurisé ("child proof") afin d'éviter un accès aisé aux enfants.

A la demande de l'Afssaps, un agent présentant des propriétés gélifiantes au contact de l'eau, la carboxyméthylcellulose, a été introduit dans la composition de la gélule, pour rendre insoluble le contenu de celle-ci et limiter, sinon éviter, les pratiques d'injection intraveineuse de cet opiacé.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Comme il s'agit d'une demande d'AMM relative à une extension de gamme, sans changement de la population de patients concernés et de la posologie, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier toxicologique initial de la méthadone.

3. DONNEES CLINIQUES

Cette extension de gamme est basée sur les résultats d'un essai de bioéquivalence comparant la forme gélule au sirop.

3.1 Données de biodisponibilité comparative et de bioéquivalence

Il s'agit d'un essai clinique de bioéquivalence et de biodisponibilité à dose unique, comparant la forme gélule au sirop, conduit chez des patients de plus de 18 ans, dépendants aux opiacés et déjà traités par méthadone à dose stable (60 mg/jour depuis 1 mois), bénéficiant d'un suivi médical et psychologique. Le schéma était celui d'un essai « croisé » non randomisé, avec ordre unique d'administration. La toxicité connue de la méthadone aux doses étudiées pour des sujets non dépendant aux opiacés, explique le recours à une population de patients pour cette étude de bioéquivalence, ainsi que le protocole non randomisé et avec ordre unique d'administration. Les limites méthodologiques de cet essai sont également liées au fait que la limite de détection de la méthode de dosage plasmatique de la méthadone ne permet une quantification valide qu'aux concentrations sanguines atteintes à l'état d'équilibre. Ainsi, seuls des patients bénéficiant déjà d'une substitution par sirop de méthadone ont pu ainsi être inclus : 36 patients inclus, dont 28 ont terminé l'essai,

Cet essai, d'une durée totale de 30 jours, a comporté 2 périodes d'hospitalisation de 36 heures ainsi que plusieurs visites de contrôle. Le traitement (une prise unique de 60 mg/15 ml de sirop ou 3 gélules à 20 mg) était administré à heure fixe, suivi de prélèvements sanguins à différents temps. Les critères de jugement étaient basés sur la comparaison des paramètres biologiques habituels (concentration plasmatique à l'équilibre et aire sous la courbe entre deux prises) à partir des données de dosages sanguins.

Les résultats acquis, malgré les limites méthodologiques rappelées plus haut, permettent de considérer que la forme gélule est d'une biodisponibilité proche de la forme sirop, mais ne permettent pas d'établir avec certitude l'équivalence thérapeutique entre les deux formes.

Il faut en effet souligner que lors de cet essai, quelques patients ont présenté lors du passage à la forme gélule des symptômes cliniques compatibles avec un syndrome de sevrage, et il n'est pas possible d'affirmer ni d'exclure une éventuelle demi-vie plus courte de la méthadone sous forme gélule. En effet, la concentration plasmatique résiduelle en méthadone n'a été dosée qu'à T_0 et T_{24} heures ce qui apporte peu d'information compte tenu de la pharmacocinétique du produit dont la demi-vie présente une importante variabilité inter-individuelle de 13 à 47 heures.

3.2. Efficacité

Comme il s'agit d'une extension de gamme et d'une utilisation à posologie équivalente dans une même population de patients, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier d'efficacité qui avait été fourni lors de la demande initiale d'AMM pour la méthadone sirop.

3.3. Sécurité d'emploi

Au cours de l'essai de bioéquivalence chez les 28 sujets observés, le traitement sous la forme gélule n'a entraîné aucun effet indésirable grave. Des effets indésirables non spécifiques (troubles gastro-intestinaux, sensation de froid, douleurs musculo-squelettiques, troubles vasomoteurs...) ont été rapportés chez 14 patients. Dans un tiers des cas, ces symptômes sont survenus entre deux prises (juste avant la prise suivante), mais un possible lien avec des manifestations de type syndrome de sevrage ne peut être exclu, même si ceci n'est pas établi. Les symptômes rapportés étaient plutôt subjectifs, d'intensité relativement modérée, et spontanément résolutifs malgré la poursuite du traitement à dose inchangée. Il est rappelé que la survenue de symptômes de sevrage, dans des situations anxiogènes, a déjà été observée en clinique.

Les données cliniques recueillies lors de l'essai de bioéquivalence comparant la nouvelle forme gélule au sirop restaient par ailleurs similaires à celles déjà connues pour la forme sirop.

Les risques potentiels d'injection (après mise en solution du contenu de la gélule), de prise accidentelle chez l'enfant et de détournement d'usage ont été limités par l'ajout d'un excipient géifiant au contact de l'eau (cf. supra), l'indication restreinte (relais de la forme sirop chez des patients stabilisés), l'ajout d'un blister sécurisé, et l'élaboration d'un plan de gestion des risques renforcé, ainsi que par la mise en place d'un cadre strict de conditions de prescription et délivrance .

4. RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE ET ENGAGEMENTS DU TITULAIRE

Le rapport bénéfice/risque de la méthadone sous forme gélule dosée à 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg dans l'indication thérapeutique retenue a été jugé acceptable sur la base :

- d'une efficacité connue de la méthadone dans l'indication revendiquée,

- de données cinétiques en faveur d'une bioéquivalence malgré les limites méthodologiques certaines, qui nécessite une confirmation de l'équivalence thérapeutique lors des premiers mois de commercialisation de cette nouvelle forme,
- d'un profil de sécurité jugé acceptable sous réserve du strict respect du cadre d'utilisation défini pour cette forme de méthadone.

La Commission d'AMM dans son avis final, a par ailleurs tenu compte des recommandations de la Conférence de consensus sur les traitements de substitution (23-24 juin 2004, Lyon) émise par les professionnels de santé qui souhaitent que la méthadone soient rendue plus accessible et plus acceptable pour les patients en traitement de substitution, par la mise en disposition notamment d'une forme pharmaceutique permettant un meilleur confort de prise, .

Il est souligné que le retour à la forme sirop s'imposerait si les conditions d'utilisation de la gélule ne sont plus remplies par le patient.

Le titulaire s'est engagé à :

- réaliser une étude post-AMM de suivi des patients qui passent de la forme sirop à la forme gélule, destinée à confirmer l'équivalence thérapeutique entre ces deux formes,
- et à mettre en place différentes mesures qui, associées à la mise en place par l'Afssaps d'une enquête nationale de pharmacovigilance et de pharmacodépendance, sont destinés à assurer un suivi étroit de l'utilisation de cette nouvelle forme dès la commercialisation ; ces mesures sont détaillées dans le Plan de Gestion des Risques (PGR) accompagnant cette AMM (cf. fiche de synthèse PGR Méthadone AP-HP® gélule en ligne sur le site Internet de l'Afssaps).

CONCLUSION

Une autorisation de mise sur le marché a été octroyée aux spécialités Méthadone AP-HP sous forme de gélule, dosées à 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg, dans l'indication suivante : « 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 ».

Les conditions de prescription et de délivrance retenues sont les suivantes :

- Une prescription initiale semestrielle et son renouvellement au bout de 6 mois réservés aux médecins des centres de soins spécialisés aux Toxicomanes(CSST) et aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes.
- les mêmes conditions de délivrance que la forme sirop : durée maximale de prescription limitée à 14 jours avec une délivrance fractionnée de 7 jours.

Un réexamen du dossier est prévu à la lumière des résultats de l'étude d'équivalence thérapeutique et des données de sécurité d'emploi de cette nouvelle forme pharmaceutique qui seront recueillies dans le cadre du PGR.