

Fiche de synthèse

**Evaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché
pour une nouvelle forme pharmaceutique, gélule, de méthadone**

METHADONE AP-HP 1 mg, gélule (NL 32207)
METHADONE AP-HP 5 mg, gélule (NL 32208)
METHADONE AP-HP 10 mg, gélule (NL 32209)
METHADONE AP-HP 20 mg, gélule (NL 32210)
METHADONE AP-HP 40 mg, gélule (NL 32211)

L'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, titulaire des AMM de Méthadone sirop, a déposé le 30 septembre 2005 une demande d'AMM nationale pour une nouvelle présentation de la méthadone, sous forme gélule.

Le développement d'une forme orale solide de méthadone répond à la demande des autorités de santé et aux recommandations de la Conférence de consensus sur les traitements de substitution (23-24 juin 2004, Lyon) émises par les professionnels de santé qui souhaitent rendre la méthadone plus accessible et plus acceptable que le sirop pour les patients en traitement de substitution. En effet le sirop en raison de sa teneur en sucre et en alcool peut être déconseillé chez certains patients. De plus le conditionnement en flacon peut poser des problèmes de maniabilité (transport) et de respect de la confidentialité.

Toutefois, compte tenu de la toxicité de la méthadone, notamment en administration intraveineuse, à la demande de l'Afssaps, le titulaire de l'AMM a développé une formulation galénique qui assure une gélification rapide du contenu de la gélule au contact de l'eau, limitant ainsi le risque d'injection intraveineuse de la méthadone contenue dans la gélule.

Le dossier de demande est un dossier abrégé, en référence à l'article 10.1 (a) (iii), de la Directive européenne 2001/83/EC modifiée, pour une extension de gamme (forme pharmaceutique différente et dosages différents comparé à la forme sirop : un dosage supplémentaire à 1 mg et pas de dosage à 60 mg). Le dossier clinique repose principalement sur un essai de bioéquivalence comparant la forme gélule à la forme sirop. Au plan de la sécurité d'emploi, des tests visant à vérifier que la solubilisation du contenu de la gélule, et son transfert dans une seringue était très difficile, limitant ainsi l'usage des gélules à des fins détournées (pratique d'injection). En revanche, un dossier pharmaceutique complet, détaillant la formulation et la fabrication des gélules, a été déposé, conformément à la réglementation.

La procédure d'examen de ce dossier s'est déroulée de fin 2005 à mai 2007, en deux phases d'évaluation, correspondant d'une part à l'examen initial de la demande, suivi d'autre part par l'examen des réponses aux questions posées. Les étapes essentielles et les éléments discutés par les groupes et commissions saisis pour l'examen de ce dossier sont résumés ci-après.

1ère phase d'évaluation

Le **Groupe pharmaceutique lors de sa séance du 17/11/05** a rendu un avis favorable pour la nouvelle forme pharmaceutique (gélule) et les 5 dosages proposés. Le groupe a surtout discuté l'ajout de l'excipient carboxyméthylcellulose, qui contribue à rendre insoluble (agent gélifiant) le contenu de la gélule.

La **Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP) lors de sa réunion du 15/12/05** a souligné son intérêt pour cette nouvelle forme de méthadone, mais en précisant que cette forme orale solide présentait par nature un risque plus élevé, d'injection et de trafic qu'avec la forme sirop. De plus, la commission a rappelé le profil de toxicité de la méthadone avec un risque de décès chez les personnes non dépendantes aux opiacés en raison des propriétés pharmacologiques de la méthadone et de sa marge thérapeutique étroite.

Ainsi, la commission a recommandé qu'au moment de la mise sur le marché, une vaste campagne d'information soit mise en place pour sensibiliser les prescripteurs et les patients aux risques liés à cette nouvelle forme gélule, qui répond à un besoin médical, mais n'est pas pour autant exempte de risque, dans son usage quotidien.

La CNSP a par ailleurs défini un cadre général de prescription qui devrait être adopté pour cette nouvelle forme, considérant que le sirop restait actuellement le traitement de première intention :

- prescription limitée au traitement de seconde intention en relais de la forme sirop après un an de traitement continu
- prescription réservée à des patients présentant des critères cliniques, psychosociaux et biologiques de stabilité au plan addictif
- application systématique du protocole L 324-1 du Code de la Sécurité Sociale entre le patient, le médecin traitant et le médecin conseil de l'Assurance maladie (en vertu de l'article L.162-4-2 du Code de la sécurité sociale).

La CNSP a souligné la nécessité d'encadrer la commercialisation par un plan de gestion des risques (PGR),

Au plan clinique d'efficacité et de sécurité, la demande d'AMM a été évaluée par le Groupe de Travail sur les médicaments de Neurologie, Psychiatrie et Anesthésie (**GTNPA**) n° 63 du 26 janvier 2006.

Le GTNPA a émis une Mesure d'instruction sur les éléments suivants :

- établir une revue des cas de décès en Europe, signalés à l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT), imputables à la méthadone, quelle que soit la forme pharmaceutique en cause ;
- établir un état précis des pays européens utilisant déjà la méthadone sous forme orale solide (gélule ou comprimé) ;
- le GTNPA a par ailleurs émis des réserves sur les résultats et conclusions que l'on peut tirer de l'étude de bioéquivalence qui avait pour objectif d'établir la stricte équivalence thérapeutique entre les formes gélule et sirop. Le GTNPA prend acte de la difficulté à réaliser une telle étude, qui a nécessité de recourir à des patients sous traitement de substitution, plutôt qu'à des volontaires sains, comme cela se pratique classiquement pour une étude de bioéquivalence. Toutefois il considère que la démonstration de la bioéquivalence des deux formulations n'est pas nettement établie, et que les quelques symptômes évoquant un syndrome de sevrage, rapportés au cours de cette étude, sont à prendre en considération dans l'analyse du bénéfice/risque. Comme la CNSP, le groupe de travail a souligné le risque léthal de la méthadone, chez les sujets non dépendants aux opiacés et a souhaité qu'une information claire sur ce risque figure dans le RCP. Enfin, prenant en compte les risques potentiels de cette nouvelle présentation, il a été demandé que le PGR proposé soit fortement renforcé, et ré-examiné par le groupe, avant qu'un avis puisse être prononcé.

2^e phase d'évaluation

Le Groupe de Travail Interne sur les PGR (**GTI PGR**) lors de ses réunions des **24/03/06 et 12/04/2006** a examiné la première version du PGR proposé par le demandeur, qui a pris en compte les 3 risques principaux suivants :

- risque d'absorption accidentelle par un enfant. La mise en place d'un blister sécurisé (dit «child-proof») permet d'envisager une réduction satisfaisante du risque d'ingestion accidentelle par un enfant ;
- risque de mise en solution du contenu de la gélule, à des fins d'injection intraveineuse ;
- risque de diffusion sur le marché parallèle et donc de diffusion à des sujets non dépendants aux opiacés.

Pour ces deux derniers risques, un renforcement des mesures proposées dans le PGR a été demandé.

La CNSP lors de sa réunion du 27/04/2006 a redit son intérêt pour cette nouvelle forme de méthadone et souligné l'important bénéfice en termes de santé publique qu'ont apporté les traitements de substitution. Par ailleurs, elle a souligné que le risque de surdosage et de létalité que cette forme pourrait faciliter, est à mettre en balance avec le risque de surdoses mortelles (overdose) liées à la consommation illicite d'opiacés.

La commission considère que le PGR fourni (qui n'était pas disponible lors de sa première discussion sur ce dossier à sa réunion de décembre 2006 –cf. supra-), qui propose des mesures adaptées à un suivi étroit de l'utilisation de la forme gélule, est globalement satisfaisant.

La CNSP, après interrogation des structures de pharmacovigilance des différents pays européens, a pu également examiner les données sur l'accessibilité de la méthadone dans l'Union européenne et sur les décès rapportés avec cette substance depuis 2000.

Au vu de l'analyse des données des 15 pays ayant répondu, la CNSP souhaite que le dosage à 40 mg proposé donne lieu à une évaluation particulière de son rapport bénéfice/risque. Elle souhaite également obtenir des informations complémentaires sur la disponibilité de la méthadone dans les pays n'ayant pas répondu et des précisions sur les indications de la méthadone dans chaque Etat membre

Lors de sa réunion du 8/06/2006, la CNSP a examiné les données complémentaires qu'elle avait demandées lors de sa précédente réunion, ainsi que les données sur les cas de décès recueillis par l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT). De ces informations, il ressort que le détournement des médicaments de substitution semble concerner préférentiellement les dosages les plus élevés. Dans ce contexte, la commission réitère ses réserves sur l'intérêt de commercialiser le dosage à 40 mg.

Par ailleurs, en matière de circuit de prescription et de délivrance, la commission propose qu'en plus du cadre de prescription strict et de la campagne d'information proposés précédemment, que soit rendue obligatoire l'inscription sur l'ordonnance pour la prescription des médicaments de substitution du nom du pharmacien qui assure la délivrance du médicament.

La surveillance post-commercialisation s'appuiera à la fois sur le PGR et sur le réseau des CEIP. La commission souhaite de plus la mise en place d'une enquête observationnelle.

Après approbation, le demandeur a reçu un premier avis de l'Agence selon lequel l'examen de sa demande appelait plusieurs questions avant que la commission d'AMM ne puisse donner un avis final. Dès réception des réponses à cette liste de questions, l'évaluation serait reprise. La liste de questions a été adressée à la firme le 22 Mars 2006 et les éléments de réponse ont été adressés le 25 Juillet 2006, ce qui a permis de poursuivre la 2^e phase de l'instruction de ce dossier.

Dossier de réponse à la Mesure d'instruction

Lors de sa réunion du 14 septembre 2006, le GTNPA a examiné le dossier de réponse à la mesure d'instruction fourni par la firme.

Concernant l'étude de bioéquivalence, la firme reconnaît que, compte tenu du principe actif et de sa faible marge thérapeutique, les limites méthodologiques du protocole proposé (étude en ouvert, non randomisée, chez un petit nombre de patients, par ailleurs déjà sous sirop de méthadone, avec ordre unique de traitement, ...) ne permettent pas d'obtenir une certitude sur la bioéquivalence et partant sur l'équivalence thérapeutique lors du passage à la forme gélule pour un patient déjà à l'équilibre avec le traitement sous forme sirop. Les réponses fournies par la firme ne permettent pas de lever les interrogations antérieures, ni de clarifier les symptômes faisant évoquer un syndrome de "sevrage" rapportés au cours de l'essai clinique lors du passage à la forme gélule. Ceci confirme qu'il faut mettre en place une surveillance particulière lors de la commercialisation de cette nouvelle forme par ailleurs très attendue par le corps médical et les patients en traitement de substitution.

Le groupe a donc estimé qu'une discussion en Commission d'AMM était indispensable pour aboutir à un avis aussi exhaustif et objectif que possible sur cette demande d'AMM avec, dans l'intervalle, la soumission d'une nouvelle mise à jour du PGR pour la surveillance et le contrôle des risques et un renforcement des mesures d'accompagnement, notamment dans le but de détecter aussi rapidement que possible tout problème qui pourrait survenir chez les patients, après primoprescription de la forme gélule, et notamment un éventuel réajustement des posologies quotidiennes.

Lors de sa réunion du 26 octobre 2006, la CNSP a statué sur les Conditions de prescription et de délivrance en cas d'AMM pour la forme gélule, et proposé :

- une Prescription initiale annuelle dans les structures spécialisées dans la prise en charge des Toxicomanes (CSST) ;
- une durée maximale de prescription limitée à 14 jours (le renouvellement de prescription est assuré par le médecin traitant) avec une délivrance fractionnée de 7 jours comme pour la forme sirop.

Sur proposition du groupe de GTNPA qui a souhaité faire savoir à la commission d'AMM ses difficultés dans l'évaluation de ce dossier, **la Commission d'AMM** a examiné une première fois le dossier, lors de sa réunion du 23 novembre 2006. Après un long débat, au cours duquel la Commission a abordé les différentes questions de sécurité que soulève ce dossier, et notamment :

- les risques de sur- ou sous-dosage lors du passage de la forme sirop à la forme gélule,
- la définition de la population de patients à qui ce traitement pourrait être proposé,
- les conditions de passage à la forme gélule et la décision de primoprescription.

La commission d'AMM a pu se prononcer notamment sur :

- un avis favorable de principe à l'octroi d'une AMM à une forme gélule de méthadone pour tous les dosages proposés 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 » ;
- la proposition plus aboutie et plus adaptée du PGR au regard des risques potentiels identifiés par le GTNPA ; le contenu du PGR, dans ses grandes lignes, permet de répondre à la surveillance du risque induit par l'introduction d'une nouvelle forme pharmaceutique de méthadone ;
- la proposition de la CNSP d'une Prescription initiale réservée aux médecins exerçant dans les structures spécialisées dans la prise en charge des Toxicomanes (CSST), le renouvellement de la prescription tous les 14 jours étant assuré dans l'intervalle par le médecin traitant.

Concernant la prescription initiale dans les CSST, la commission souligne que cette proposition présente trois principaux intérêts :

- un avis concerté entre le médecin du CSST et le médecin effectuant le suivi régulier du patient déjà stabilisé par la forme sirop, permet une décision solide et objective ;
- l'instauration du traitement en structure spécialisée tend également à limiter les possibilités de pression que certains patients pourraient exercer eux-mêmes sur leur prescripteur habituel, pour un passage rapide à la forme gélule, plus pratique d'emploi ;
- enfin, ce cadre de prescription participe à la sécurité de première mise à disposition d'une gélule de méthadone.

La Commission demande à revoir ce dossier dans 1 an afin de reconsidérer si nécessaire, et sur la base de l'expérience acquise après un an de commercialisation sous ses conditions strictes de primoprescription, les conditions effectives d'utilisation et adapter si besoin les conditions d'accès au médicament.

La commission d'AMM, au cours de sa séance du 7 décembre 2006 a poursuivi sa réflexion sur les conditions de prescription et de délivrance de la forme gélule en prenant en compte les données cliniques limitées disponibles à ce jour pour apprécier l'équivalence thérapeutique de la forme gélule par rapport à la forme sirop dans les conditions réelles d'utilisation et, a proposé que la durée de validité de cette prescription initiale par le médecin de CSST soit semestrielle plutôt qu'annuelle. La firme devra de plus s'engager à conduire une étude d'équivalence thérapeutique en post-AMM.

Par ailleurs, lors de l'examen des annexes à la décision d'AMM (RCP, notice), suite à l'examen précédent, la **commission d'AMM réunie le 1^{er} février 2007** a statué favorablement sur cette demande d'AMM pour les dosages suivants : 1 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg. En revanche, compte tenu de la toxicité de la méthadone (pour rappel la dose létale 50% est de 0,1 mg/kg par voie orale pour un sujet non dépendant aux opiacés), et en accord avec le même avis réservé de la CNSP, elle émet à ce stade un avis défavorable à l'AMM pour la forme dosée à 40 mg.

La Commission donne un avis favorable :

- au projet d'annexes soumis (RCP, notice et étiquetage) à la condition que l'information sur le risque d'intoxication à la méthadone pour le sujet non-dépendant soit renforcée dans la notice destinée au patient, au moyen d'un encadré en tête de notice ;
- et aux engagements de la firme.

Le projet d'avis final pour une AMM à la spécialité méthadone gélule, dosages à 1 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg, dans les conditions de prescription et délivrance suivantes : prescription initiale semestrielle par les médecins exerçant en CSST ou dans les services hospitaliers qui ont l'expérience de la prise en charge des soins aux toxicomanes, et pour l'indication rapportée plus haut, a été transmis à la firme le 9 Février 2007.

La commission d'AMM réunie le 5 avril 2007 a auditionné a leur demande l'AP-HP et le laboratoire Bouchara (respectivement titulaire de l'AMM et exploitant), qui souhaitaient faire valoir leurs arguments sur certains points de l'avis de la commission d'AMM et notamment les conditions de prescription et de délivrance, et le dosage à 40 mg.

- Concernant les conditions de prescription et délivrance, qui prévoient notamment une primoprescription à la forme gélule, par un médecin de CSST et le renouvellement de cette prescription chaque 6 mois (dans l'intervalle c'est le médecin traitant qui assurera le renouvellement bimensuel et la réadaptation éventuelle de la prescription), la firme a insisté sur le risque d'inégalité de mise à disposition de cette nouvelle forme, sur des critères d'accès pour certains patients (notamment compte tenu de l'éloignement géographique pour certains patients et de la répartition géographique des CSST) et de ressources d'accueil limitées de ces mêmes services spécialisés.
- Concernant l'octroi d'une AMM au dosage à 40 mg, la firme a fait valoir que ce dosage assurait d'une meilleure acceptabilité du traitement pour des patients en traitement de substitution (et pour lesquels la posologie quotidienne peut aller au delà de 100 mg), en diminuant le nombre de gélules à prendre. La firme est bien consciente du risque de mésusage et d'ingestion d'une dose forte de méthadone, mais rappelle qu'un blister « child proof » a été développé pour limiter le risque chez l'enfant, et rappelle enfin que si la mise en circulation de la forme dosée à 40 mg était contrée, cela entraînerait une circulation plus importante en nombre de gélules de la forme dosée à 20 mg, ce qui n'irait pas dans le sens de la limitation du risque de marché parallèle.

Les membres de la commission d'AMM considèrent que les conditions de prescription et délivrance telles que définies précédemment garantissent au mieux la sécurité d'utilisation de ce médicament pour lequel certaines inconnues persistent encore, et notamment l'équivalence thérapeutique lors du passage (switch) de la forme sirop à la forme gélule. Ces conditions de prescription et délivrance, assurent une meilleure surveillance de ce nouveau médicament et la surveillance des patients concernés, au moins dans la première année de commercialisation. Il a été rappelé au cours des débats que ces conditions de prescription et délivrance pourront être amendées dès que l'équivalence thérapeutique sera confirmée et des données de sécurité recueillies dans le cadre du PGR.

La commission d'AMM, de façon consensuelle ne modifie pas les conditions de prescription et délivrance définies lors des séances précédentes.

Concernant l'octroi de l'AMM au dosage à 40mg, les membres de la Commission d'AMM retiennent les arguments de la firme, et notent que le dosage à 40 mg, compte tenu des posologies habituelles, permet effectivement la diminution du nombre de gélules en circulation. Par ailleurs, il a été rappelé que les conditions d'utilisation de cette forme sèche seront renforcées par l'établissement systématique d'un protocole de soins entre le patient, le médecin traitant et le médecin conseil de l'Assurance maladie en vertu du futur arrêté d'application de l'article L 162-4-2 du Code de la sécurité sociale, ce qui devrait contribuer à limiter le risque de marché parallèle.

A l'issue d'un vote écrit concernant l'octroi de l'AMM au dosage 40mg, la commission d'AMM émet un avis favorable à l'octroi de l'AMM au dosage 40mg de méthadone en sus des autres dosages approuvés précédemment (17 voix pour, 5 voix contre, 4 abstentions).

L'avis final de la commission d'AMM avec le projet de décision d'AMM a été notifié à la firme le 29 Mai 2007.