
**Retour sur la séance du 4 février 2016
de la commission des stupéfiants et psychotropes**

Point d'actualité sur la Naloxone administrée par voie nasale : mise en place de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte

L'ANSM a fait un point sur la mise à disposition de la naloxone administrée par voie nasale. La spécialité Nalscue®, des laboratoires Indivior, a obtenu une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte en novembre 2015. En parallèle, un arrêté d'exonération de la liste I des substances vénéneuses a été pris pour la naloxone administrée par voie nasale.

L'Agence finalise la validation du Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) ainsi que les actions de formation et d'information des professionnels de santé et des usagers de drogues qui sont de la responsabilité du laboratoire.

Enfin, l'Agence a confié le suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance de cette ATU au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) et au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Marseille.

D'après les dernières informations communiquées par le laboratoire, la spécialité Nalscue® sera disponible fin mars 2016.

Par ailleurs, à ce jour, Nalscue® est le seul produit pour lequel une demande d'autorisation de mise à disposition d'une forme de naloxone adaptée à un usage en dehors d'un cadre médical a été déposée en France.

Méthadone (gélule et sirop) : Bilan à 7 ans du suivi d'addictovigilance et données préliminaires de toxicovigilance

La méthadone forme sirop possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis 1995 dans le « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ».

La méthadone forme gélule dispose quant à elle d'une AMM depuis 2007, « 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 commercialisation de la gélule de méthadone, effective depuis le 14 avril 2008, a été accompagnée de la mise en place d'un suivi national d'addictovigilance et de toxicovigilance des deux formes, placé sous la responsabilité du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et du Centre Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) de Marseille.

Les résultats du bilan à 7 ans du suivi d'addictovigilance ont été présentés à la Commission. Ce suivi montre :

- Une augmentation du nombre de patients traités par méthadone
- Une proportion plus importante de la forme gélule avec une grande variabilité inter-régionale entre la forme gélule et la forme sirop,
- L'arrêt de la progression des décès liés à la méthadone dans l'enquête DRAMES mais qui reste importante
- Une augmentation de la part de l'obtention illégale pour la forme sirop et gélule et une augmentation de la consommation associée d'héroïne pour la forme gélule
- Une augmentation des cas d'injection mais qui reste faible
- La confirmation d'une consommation occasionnelle et chez des sujets naïfs
- des signalements de prescription dans la douleur hors autorisation de mise sur le marché (AMM) et en dehors des recommandations de l'ANSM.

En conséquence, le suivi d'addictovigilance de la méthadone est maintenu.

Par ailleurs, les résultats préliminaires de l'étude rétrospective sur les données SICAP/BNCI (système d'information des centres antipoison/base nationale de cas d'intoxication) concernant les intoxications par la méthadone AP-HP® gélule et sirop avant allongement à 28 jours de la durée maximale de prescription de la forme gélule (du 15/10/10 au 18/10/14) ont été présentés à la Commission.

Il s'agit d'une étude rétrospective des dossiers de la base de données des cas des centres antipoison de France (SICAP).

Ces résultats préliminaires mettent en évidence deux principales circonstances d'intoxication avec, d'une part celles qui surviennent dans un contexte d'addiction (46 %), et d'autre part, celles qui surviennent dans un contexte suicidaire (44 %). Par ailleurs, le profil clinique des intoxications par la méthadone en fonction de la forme galénique est similaire.

La Commission a souligné l'importance de maintenir la surveillance renforcée de la méthadone dans le contexte de l'assouplissement des conditions de prescriptions et de délivrance (CPD) de la méthadone prévu dans le plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les conduites addictives pour favoriser son accès.

Elle a également indiqué que certaines recommandations de l'AMM de la forme gélule pourraient être rediscutées, en particulier les critères de passage de la forme sirop à la forme gélule. Enfin, il serait nécessaire de mieux documenter le risque de mortalité au regard du parcours de soin des patients.

Buprénorphine haut dosage (BHD) : Suivi d'addictovigilance et présentation des premiers résultats de l'étude en conditions réelles des prescriptions, modalités de délivrance et usages détournés de la BHD

La buprénorphine haut dosage (BHD) est indiquée dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opioïdes. Le Subutex® est commercialisé depuis 1996, les premiers génériques depuis 2006 et la Suboxone® (association de BHD et naloxone) depuis 2012.

Depuis la mise sur le marché des génériques, l'ANSM a ouvert un suivi national d'addictovigilance et de pharmacovigilance, coordonné par le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble.

Par ailleurs, un plan de gestion du risque (PGR) accompagne les autorisations de mises sur le marché (AMM) des spécialités à base de BHD. Dans le cadre de ce PGR, l'ANSM a demandé en 2010, la mise en place d'une étude globale commune à toutes les spécialités présentes sur le marché permettant d'évaluer les conditions réelles de prescription et de délivrance de la BHD et les conséquences potentielles sur son mésusage.

Les résultats préliminaires de cette étude ont été rendus à l'ANSM en janvier 2016 et sont présentés à la Commission des stupéfiants et psychotropes : Il s'agit d'une étude pharmaco-épidémiologique, observationnelle, transversale et multicentrique réalisée par des pharmaciens de ville

Au moment de l'inclusion dans l'étude, près de 60 % des patients déclaraient consommer en plus de la BHD d'autres substances psychoactives : cannabis/marijuana (62,4 % des cas), alcool (52,8 %), benzodiazépines hors prescription (21,8 %), mais également héroïne (12,3 %) et cocaïne (12,1 %).

Au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude, 32,6% des patients avait été traités par de la BHD générique, 54,6% par Subutex® et 12,8% par de la BHD générique et Subutex®.

La voie d'administration de la BHD utilisée au moins une fois au cours de l'année précédente était la voie sublinguale (98 %), le sniff (57,6 %), la voie intraveineuse (46,4 %), avec un usage significativement plus élevé chez les patients traités par Subutex® que chez ceux traités par un générique (46,5 % vs. 28,0 %, $p < 0,05$), et la voie orale (36,6 %) (comprimé avalé).

La buprénorphine consommée autrement que par voie sublinguale était issue d'une prescription sur ordonnance dans 56,3 % des cas. Les autres modes d'obtention ne sont pas précisés.

Les résultats du suivi d'addictovigilance sur la période allant du 1^{er} octobre 2012 au 31 juillet 2015 ont été présentés à la Commission : sur la période étudiée, 1 070 notifications ont été retenues.

Les ventes de BHD et les estimations du nombre de patients traités restent constantes, malgré une légère diminution ces dernières années. Le Subutex® reste le principal médicament utilisé, malgré une augmentation de la part des génériques. La spécialité Suboxone® reste peu prescrite malgré une augmentation.

Les modes d'obtention, connus dans 51 % des notifications, sont la prescription (75 %), le marché noir (19 %), le nomadisme ou doctor shopping (10 %), ou le don (5,5 %).

Vingt-huit (28) décès ont été rapportés dans les notifications dont 20 liés à une intoxication et quelques-uns à un mésusage par injection.

Le suivi d'addictovigilance n'a pas mis en évidence de nouveau signal de mésusage ; le mésusage et ses conséquences étant plus faibles par rapport aux premières années de suivi. Toutefois, les dernières années de suivi montrent une augmentation des obtentions illicites de BHD et du nombre de cas d'injection.

Par conséquent, le suivi national d'addictovigilance est maintenu.

Ce texte est un relevé des dossiers inscrits à l'ordre du jour et ne constitue pas le compte rendu de la séance qui sera publié prochainement.