

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 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.