

Suboxone°, une alternative efficace à la méthadone ?

Copie d'une lettre adressée à la firme Schering Plough, lettre concernant sa récente publicité pour Suboxone° en Belgique "Pour le traitement de la dépendance aux opiacés. Treat the condition. Transform the life. Suboxone°".

Luc Lefebvre, Président du comité directeur de la SSMG (a)
Dominique Lamy, Président du Réseau ALTO-SSMG (b)

À l'attention du Directeur de Schering Plough Belgique À l'attention du Médecin directeur

« Monsieur le Directeur,
Cher confrère,

Votre dernier produit pour le traitement de la dépendance aux opiacés, le Suboxone° (buprénorphine/naloxone), nous a bien été présenté récemment par vos délégués. Ils utilisent pour cela un document de présentation intitulé "Pour le traitement de la dépendance aux opiacés, treat the condition, transform the life". Il y est fait notamment référence comme support scientifique à deux études récentes :

Doran CM "Buprenorphine, buprenorphine/naloxone and methadone maintenance : a cost effectiveness analysis" *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2005 ; 5 : 583-591,

Kakko J. Grönbladh L, Svanbord KD et al - "A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence : a randomized controlled trial", *Am J Psychiatry* 2007 ; 164 : 797-803.

Microchirurgie statistique. Nous avons été interpellés par le titre de la page 5 "Le Suboxone est une alternative efficace à la méthadone" car à notre connaissance aucune étude comparant directement ces deux médicaments n'a encore été publiée à ce jour.

Il est d'abord fait état d'une réduction similaire de l'usage des opiacés sous les deux traitements, attestée par un nombre comparable de jours d'abstinence : « Nombre similaire de jours par mois sans héroïne, après 6 mois de traitement : Suboxone 25,5 (n=68) vs méthadone 22,57 (n=69) ».

La réalité est différente, il ne s'agit pas du Suboxone° mais de la buprénorphine, et il s'agit de 16 et non 68 patients.

L'étude de Doran citée en référence est une analyse pharmacoeconomique où l'auteur fait des simulations de coût de traitements en se basant sur les données issues d'une étude précédente (1) qui est elle-même une extension ("pharmacoeconomical sister paper") d'une étude clinique réalisée par Mattick (2).

L'étude originale de Mattick, réanalysée par Doran en 2003, donnait des résultats suivants : dans le groupe méthadone (n=205) le taux de rétention à 6 mois était de 34 % (n=69) et ces 69 patients avaient en moyenne 22,57 jours sans héroïne le dernier mois : dans le groupe buprénorphine (n=200) le taux de rétention à 6 mois était de 30 % (n=59) et ces 59 patients avaient en moyenne 21,88 jours sans héroïne le dernier mois. La suite relève de la microchirurgie statistique.

Modélisation n'est pas essai clinique. Dans sa publication de 2005, Doran a extrait a posteriori, parmi les 59 patients du groupe buprénorphine un sous-groupe de 16 patients ayant terminé l'étude avec une dose de buprénorphine supérieure à 16 mg. Ces patients avaient en moyenne 25,25 jours sans héroïne le dernier mois. Considérant sur base des données de la littérature que

cette dose était plus efficace, il a présumé qu'elle était aussi efficace que la méthadone et a construit un groupe fictif de 200 patients "haute dose de buprénorphine" en lui appliquant le taux de rétention observé dans le groupe méthadone (34 %) aboutissant ainsi à 68 patients présentant une moyenne de 25,25 jours sans héroïne le dernier mois (ce sont là les chiffres repris dans la publicité). Ce n'est pas tout : considérant ensuite sur base d'une autre étude que l'efficacité de la buprénorphine/naloxone était similaire à celle de la buprénorphine seule, il a tout simplement extrapolé ses résultats au Suboxone°. Il faut reconnaître à la décharge de l'auteur que tout cela a été fait non pas pour démontrer une efficacité clinique similaire du Suboxone° et de la méthadone (comme votre firme veut bien le présenter) mais pour fournir des estimations de coûts de traitement sur base de modélisation.

Ne pas confondre stratégie et médicament. L'efficacité similaire du Suboxone° et de la méthadone est ensuite attestée sur base de données provenant de l'étude de Kakko : « Proportion d'échantillons d'urine négative environ 80 % dans les deux groupes » et « taux de rétention à 6 mois : Suboxone° 77 % vs méthadone 79 % (n=48) », graphiques à l'appui.

Vous attribuez au Suboxone° des résultats qui ne le sont pas dans l'étude de Kakko, où on n'a pas comparé deux produits mais deux stratégies : dans un premier groupe « stepped treatment » (n=48), les patients débutaient le traitement sous buprénorphine-naloxone à dose flexible et switchaient vers la méthadone si 32 mg de buprénorphine ne suffisaient pas à les stabiliser. Dans le groupe contrôle (n=48), les patients étaient sous traitement conventionnel (méthadone à dose flexible). Après 6 mois de traitement, dans le groupe « stepped treatment » (soi-disant « Suboxone° », plus de la moitié des patients étaient passés sous méthadone (20 des 37 patients ayant terminé l'étude) ! Vous n'avez pas hésité à modifier les graphiques de la publication de Kakko en remplaçant en légende « stepped treatment » par « suboxone° treatment ».

Information scientifiquement inexacte et manipulation de données. Était-il vraiment nécessaire de modifier les légendes et graphiques d'études correctement menées pour informer les médecins ?

Dans le cas présent votre firme va "un pont trop loin" : il s'agit d'information scientifiquement inexacte et de manipulation de données. Il est regrettable que vous vous discréditiez ainsi pour vos futures présentations de ce nouveau médicament qui par ailleurs a peut-être un intérêt potentiel dans la prise en charge des usagers de drogues.

En tant que médecins, nous ne pouvons accepter cet état de chose. Nous vous demandons de retirer ce document de votre contenu promotionnel et d'adresser un courrier rectificatif aux médecins auxquels vous l'avez déjà fait parvenir ».

Luc Lefebvre, Président du comité directeur de la SSMG (a)
Dominique Lamy, Président du Réseau ALTO-SSMG (b)

a- SSMG : Société scientifique de médecine générale.

b- ALTO : Alternatives aux toxicomanies (réseau au sein de la SSMG).

1- Doran CM et al. "Buprenorphine versus methadone maintenance : a cost-effectiveness analysis" *Drug Alcohol Depend* 2003 ; 71 : 295-302.

2- Mattik RP et al. "Buprenorphine versus methadone maintenance treatment : a randomized double-blind trial with 405 opioid dependent patients" *Addiction* 2003 ; 98 : 441-452.

NDLR. La firme Schering-Plough a remplacé cette aide de visite, tout en la défendant par courrier auprès de la SSMG.