

SUBOXONE^{MC} – Traitement substitutif aux opioïdes

OCTOBRE 2012

Marque de commerce : Suboxone

Dénomination commune : Buprénorphine/naloxone

Fabricant : RB pharma

Forme : Comprimé sublingual

Teneurs : 2 mg - 0,5 mg et 8 mg - 2 mg

Transfert à la section régulière des listes de médicaments – Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Suboxone^{MC} est une association à doses fixes qui combine un agoniste partiel des opioïdes, la buprénorphine, et un antagoniste des opioïdes, la naloxone. Cette association est indiquée pour « le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes chez les adultes ». La présence de naloxone a pour objectif de décourager l'usage inapproprié de la buprénorphine par voie intraveineuse en provoquant l'apparition de symptômes de sevrage. La méthadone est le seul autre traitement substitutif inscrit aux listes. Il existe toutefois un autre traitement substitutif, la buprénorphine, qui n'est pas commercialisé au Canada, mais qui peut être obtenu après autorisation par Santé Canada. Le fabricant demande le transfert à la section régulière des listes de médicaments. Il s'agit de la deuxième évaluation de Suboxone^{MC}, en lien avec cette demande, par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

- Juin 2008 Inscription aux listes de médicaments – Médicament d'exception
- ◆ pour le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes :
 - lors d'un échec, d'une intolérance, d'une contre-indication à la méthadone;
 - ou
 - lorsqu'un programme de maintien à la méthadone n'est pas disponible ou accessible;

Février 2012 Transfert à la section régulière des listes de médicaments – Avis de refus

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de Suboxone^{MC} a été reconnue par le passé. Les données démontrent que Suboxone^{MC} possède une efficacité comparable à celle de la buprénorphine seule pour réduire la consommation d'opioïdes et pour prévenir les symptômes de sevrage (Fudala 2003). Toutefois, par rapport à la méthadone, alors que les résultats d'une méta-analyse (Mattick 2008) démontraient que la buprénorphine est moins efficace, aucune étude de comparaison directe ne permettait d'apprécier l'efficacité de Suboxone^{MC}. L'INESSS a jugé que Suboxone^{MC} devait être réservé comme traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes lorsque la méthadone ne peut être utilisée.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Dans les présents travaux, l'INESSS a retenu trois études comparant Suboxone^{MC} à la méthadone comme traitement substitutif aux opioïdes, soit deux études de comparaison directe, Kamien (2008) et Kakko (2007) ainsi que l'étude rétrospective de Gibson (2007).

L'étude de Kamien est un essai clinique à répartition aléatoire, à double insu, d'une durée de 17 semaines. Cette étude a pour but de comparer Suboxone^{MC}, aux teneurs fixes de 8 mg-2 mg et 16 mg-4 mg par jour, à la méthadone, aux teneurs de 45 mg et 90 mg par jour, chez 268 personnes dépendantes aux opioïdes, principalement à l'héroïne. Le taux de rétention cumulé dans chaque groupe de traitement est évalué à l'aide d'une analyse de survie de Kaplan-Meier. Les principaux résultats de l'analyse en intention de traiter pour la phase à double insu sont les suivants :

- La proportion d'échantillons d'urine négatifs aux opioïdes dans le groupe recevant Suboxone^{MC} est semblable à celle du groupe recevant la méthadone ($p = 0,81$).
- La proportion de 12 échantillons consécutifs d'urine négatifs aux opioïdes est de 10 % dans le groupe recevant Suboxone^{MC} 8 mg-2 mg comparativement à 12 % dans le groupe recevant la méthadone 45 mg ($p = 0,18$).
- La proportion de 12 échantillons consécutifs d'urine négatifs aux opioïdes est de 17 % dans le groupe recevant Suboxone^{MC} 16 mg-4 mg comparativement à 16 % dans le groupe recevant la méthadone 90 mg ($p = 0,22$).
- Le taux de rétention cumulé dans le groupe recevant Suboxone^{MC} 8 mg-2 mg est semblable à celui du groupe recevant la méthadone 45 mg ($p = 0,09$). La rétention cumulative dans le groupe recevant Suboxone^{MC} 16 mg-4 mg est également semblable à celle du groupe recevant la méthadone 90 mg ($p = 0,28$).

La méthodologie de cette étude est jugée adéquate malgré sa courte durée. Elle démontre que Suboxone^{MC} administré à titre de traitement substitutif aux opioïdes est d'efficacité semblable à la méthadone, à doses équivalentes. Comme il est attendu pour ce type de traitement, le taux de rétention est faible. Néanmoins, ce taux est uniforme entre les groupes et peut être expliqué en partie par les doses fixes qui entraînent plus d'abandons de traitement que les doses flexibles. Ces dernières représentent mieux la réalité clinique en s'ajustant au besoin réel de substitution de chaque sujet. Cette étude comprenait également un titrage rapide et de plus fortes doses à l'induction du traitement, comme il est maintenant recommandé de faire pour Suboxone^{MC}. Or, dans la méta-analyse de Mattick évaluée antérieurement, une titration rapide n'était pas effectuée pour la buprénorphine, et le taux de rétention au traitement de substitution était inférieur avec la buprénorphine par rapport à la méthadone.

L'étude de Kakko est un essai à répartition aléatoire et à simple aveugle qui compare l'efficacité et la tolérance de Suboxone^{MC} 16 mg-4 mg par jour à celles de la méthadone 70 mg par jour chez 96 héroïnomanes. Après une période d'instauration du traitement de substitution de 24 jours, à double insu, des transitions pouvaient être effectuées en fonction de critères prédéfinis, tels une diminution insuffisante des symptômes de sevrage. Ainsi, une augmentation des doses quotidiennes de méthadone jusqu'à 120 mg et de Suboxone^{MC} jusqu'à 32 mg-8 mg était permise. De plus, si l'augmentation des doses de Suboxone^{MC} était insuffisante, les personnes sous traitement avec Suboxone^{MC} étaient transférées au traitement à la méthadone. Le groupe ayant reçu à un moment ou à un autre Suboxone^{MC} est désigné par le groupe Suboxone^{MC} administré en stratégie par étapes en raison de cette possibilité de changer de médicament. Les principaux résultats à 6 mois en intention de traiter sont les suivants :

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- La proportion de personnes sous traitement dans le groupe recevant Suboxone^{MC} administré en stratégie par étapes est semblable à celle du groupe recevant la méthadone, pour un rapport de cotes (RC) de 1,02 (IC95 % : 0,65 à 1,60).
- La proportion d'échantillons d'urine négatifs aux opioïdes dans le groupe recevant Suboxone^{MC} administré en stratégie par étapes est semblable à celle du groupe recevant la méthadone (p = 0,87).

La méthodologie de cette étude est jugée adéquate. Dans le groupe prenant Suboxone^{MC} administré en stratégie par étapes, 46 % de ceux qui ont complété l'étude avaient continué à prendre Suboxone^{MC}. Ainsi, pour obtenir l'effet souhaité chez 54 % des personnes recevant Suboxone^{MC}, un transfert vers la méthadone devient nécessaire afin de poursuivre à la hausse la titration de dose.

L'étude de Gibson est une analyse rétrospective dont le but est de comparer la mortalité associée à l'utilisation de la naltrexone orale, de la méthadone et de la buprénorphine. Les données de mortalité et d'utilisation de ces médicaments sont tirées de banques de données australiennes. Les résultats bruts entre les années 2000 et 2003 inclusivement montrent que la mortalité par 1 000 traitements est de 2,7 dans le groupe recevant la méthadone, de 0,02 dans le groupe recevant la buprénorphine et de 10,1 dans le groupe recevant la naltrexone. Bien que ces résultats semblent montrer que la mortalité associée à l'utilisation de la buprénorphine est la plus faible, il est statistiquement difficile de tirer des conclusions de cette analyse en raison de nombreuses limites. Ainsi, plusieurs données sont difficiles à estimer, notamment le nombre de morts liés à l'utilisation du naltrexone. Le taux de mortalité dans chaque groupe a été influencé par la consommation concomitante d'autres drogues et cette consommation pouvait différer d'un groupe à l'autre. De plus, la conclusion des auteurs ne porte que sur la naltrexone. Enfin, les caractéristiques démographiques des patients et les raisons ayant conduit au choix initial de la méthadone, de la naltrexone ou de la buprénorphine sont inconnues et sources de biais potentiels.

En conclusion, les résultats de l'étude de Kamien montrent que Suboxone^{MC} aux teneurs fixes de 8 mg-2 mg et de 16 mg-4 mg par jour est d'efficacité semblable à la méthadone, aux teneurs de 45 mg et 90 mg par jour, respectivement. En conséquence, l'INESSS reconnaît qu'à ces teneurs Suboxone^{MC} possède une efficacité semblable à la méthadone pour le traitement substitutif aux opioïdes.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Lorsque le médicament est dispensé quotidiennement, le coût hebdomadaire incluant les services professionnels du pharmacien avec Suboxone^{MC} se situe entre 91 \$ et 204 \$, pour une posologie de buprénorphine variant de 8 mg à 16 mg. Pour la méthadone administrée sous forme de préparation magistrale orale, à raison de 45 mg à 90 mg par jour (96 \$ à 99 \$), le coût se situe à la limite inférieure de l'intervalle de coût du traitement avec Suboxone^{MC}. Lorsque le traitement est dispensé une seule fois par semaine, le coût de Suboxone^{MC} (41 \$ à 106 \$) est plus élevé que celui de la méthadone (17 \$ à 20 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée. Elle a pour but d'évaluer le ratio différentiel de Suboxone^{MC} comparativement à la méthadone et à l'absence de traitement pour la prise en charge de la dépendance aux opioïdes.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Selon l'INESSS, cette étude pharmacoéconomique présente plusieurs lacunes importantes. Notamment, le fabricant présente une utilisation moindre des ressources en soins de santé ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie avec Suboxone^{MC}. Toutefois, sur la base d'une efficacité comparable (Kamien) et puisqu'aucune donnée probante n'appuie une différence avec la méthadone, les avantages accordés à Suboxone^{MC} ne peuvent être reconnus. De plus, la méthode utilisée afin de transposer la mortalité précoce avec la méthadone et l'absence de traitement sur les valeurs d'utilité n'est pas jugée adéquate. Ainsi, les conclusions de l'analyse coût-utilité ne sont pas retenues.

Bien que leur reconnaissant une efficacité comparable, l'INESSS est d'avis que certains éléments propres à l'utilisation de Suboxone^{MC} ou de la méthadone doivent être considérés en parallèle avec les coûts afin de mieux apprécier le rendement pharmacoéconomique de Suboxone^{MC}. Une analyse de type coût-conséquences a donc été réalisée. Cette dernière :

- porte sur un horizon temporel d'un an;
- intègre des données d'efficacité qui proviennent de l'étude de Kamien;
- s'appuie sur des données d'innocuité qui proviennent des Lignes directrices du Collège des médecins du Québec et de l'Ordre des pharmaciens du Québec ainsi que de la documentation scientifique;
- est réalisée selon une perspective du système de santé et considère les coûts directs liés au médicament, soit le coût d'acquisition ainsi que les services professionnels du pharmacien pour une ordonnance régulière ou pour une préparation magistrale.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Analyse coût-conséquences réalisée par l'INESSS comparant Suboxone^{MC} à la méthadone pour la prise en charge de la dépendance aux opioïdes

Paramètre considéré	Suboxone ^{MC}	Méthadone
Coût annuel moyen ^a	3 458 \$	2 347 \$
Administration du traitement ^b	Possibilité d'administration tous les 2 jours ou 3 fois par semaine	Doit être administré quotidiennement
Ajustement de la dose	Obtention rapide de l'effet souhaité ^b (état d'équilibre atteint en environ 3 jours)	Se fait sur une plus longue période ^b (état d'équilibre atteint en 5 à 7 jours, ou plus)
	La dose maximale quotidienne de Suboxone ^{MC} est de 32 mg ^b : transfert vers la méthadone pour les sujets non contrôlés	
À l'arrêt du traitement ^b	Sevrage moins marqué	Sevrage marqué et prolongé
Échantillons négatifs d'urine ^c	Pourcentages similaires (p = 0,81)	
Qualité de vie	Comparable pour les deux thérapies substitutives ^d	
Taux de rétention cumulé ^c	Résultats similaires entre les faibles (p = 0,09) et fortes doses (p = 0,28) de Suboxone ^{MC} et de la méthadone	
Proportion de sujets toujours sous traitement ^e	À 6 mois : 56 % À 1 an : 38 %	À 6 mois : 77 % À 1 an : 67 %
Durée moyenne de traitement ^e	399 jours	774 jours
Effets indésirables les plus fréquents ^f	Céphalée, myalgie, troubles digestifs, syndrome de sevrage, infections	Sensation de tête légère, étourdissement, sédation, sudation, troubles digestifs
Contre-indications ^f	Insuffisance respiratoire Insuffisance hépatique grave Allergie à la buprénorphine ou à la naloxone Grossesse/allaitement	Insuffisance respiratoire Insuffisance hépatique grave Allergie à la méthadone

a Coût moyen pondéré obtenu à partir des statistiques de facturation de la RAMQ, du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2012. Il inclut le coût des services professionnels du pharmacien pour les ordonnances régulières et pour les préparations magistrales.

b Lignes directrices du Collège des médecins du Québec et de l'Ordre des pharmaciens du Québec (Juin 2009)

c Étude de Kamien (2008)

d Études de Harris (2005) et de McKeganey (2012)

e Selon les statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} juin 2008 au 31 mai 2012

f Monographies de produit de Suboxone^{MC} et de Metadol^{MC}

La comparaison des conséquences et des coûts des produits permet de faire plusieurs constats. À partir des données d'utilisation réelle (statistiques de facturation de la RAMQ, du 1^{er} juin 2008 au 31 mai 2012), en prenant en considération la dose quotidienne moyenne ainsi que la durée moyenne entre chaque renouvellement d'ordonnance, il ressort que le coût de traitement annuel avec Suboxone^{MC} est supérieur d'environ 45 % à celui de la méthadone. De plus, chez les sujets qui ne sont pas contrôlés avec la dose maximale quotidienne de 32 mg de buprénorphine (54% selon Kakko), un transfert vers la méthadone devient nécessaire; la titration à la hausse peut alors être poursuivie pour l'atteinte de l'effet souhaité. Cependant, en ce qui a trait à l'administration du traitement, grâce à sa longue demi-vie, le traitement avec

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Suboxone^{MC} peut être administré tous les deux jours ou trois fois par semaine chez un sujet stable, contrairement à la méthadone qui doit être prise quotidiennement. De plus, l'obtention de l'état d'équilibre et ainsi de l'effet souhaité d'absence de sevrage et de recherche compulsive d'opioïdes est plus rapide avec Suboxone^{MC}. Finalement, au moment de l'arrêt de la thérapie substitutive, le sevrage au traitement est moins marqué avec Suboxone^{MC} qu'avec la méthadone.

Au regard de la persistance au traitement, l'étude de Kamien montre que, sur une courte période de 17 semaines, le taux de rétention cumulé est comparable pour les deux produits. Toutefois, l'analyse des quatre dernières années de la base de données de la RAMQ révèle que la durée moyenne de traitement à plus long terme avec Suboxone^{MC} est inférieure d'environ 50 % à celle de la méthadone. Il est à noter qu'en raison de l'inscription plus récente de Suboxone^{MC}, il est possible que moins de sujets se trouvent en phase d'entretien depuis une longue période et qu'ainsi la durée moyenne de traitement soit sous-estimée. De plus, les statistiques portent sur un nombre limité d'utilisateurs, la méthadone détenant encore la majorité (91 %) des parts de marché en ordonnances. Ainsi, le manque de recul et les limites rencontrées avec les données de facturation ne nous permettent pas d'établir que la persistance au traitement à long terme est inférieure pour Suboxone^{MC}.

Selon les différents points soulevés, pour une efficacité semblable à celle de la méthadone, il ressort que Suboxone^{MC} présente des avantages quant à la fréquence d'administration du traitement, à l'ajustement de la dose et au sevrage lors de l'arrêt de la thérapie substitutive. De son côté, la méthadone possède un coût de traitement inférieur et l'inclusion des coûts engendrés par la survenue de ses principaux effets indésirables soulevés n'amène pas son coût à un niveau comparable à celui de Suboxone^{MC}. De plus, le traitement à la méthadone n'est pas contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Ainsi, en considérant l'ensemble des aspects cliniques et économiques, l'INESSS est d'avis les avantages ne permettent pas de justifier la différence de coûts; Suboxone^{MC} doit donc demeurer un traitement substitutif lorsque la méthadone ne peut être utilisée ou n'est pas accessible.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Le traitement de la population dépendante aux opioïdes est un objectif de santé publique. Au Québec, on estime que seulement 20 % des usagers ont accès à un traitement pour la prise en charge de leur dépendance aux opioïdes. Ainsi, la majorité des personnes dépendantes aux opioïdes ne sont pas traitées en raison du manque de ressources médicales et psychosociales. En effet, peu de médecins et de pharmaciens prennent en charge cette clientèle.

Les deux traitements pharmacologiques les plus souvent utilisés pour la prise en charge de la dépendance aux opioïdes sont la méthadone et Suboxone^{MC}. Ils sont habituellement prescrits jusqu'à une certaine maîtrise des symptômes, puis les sujets sont sevrés graduellement après une période plus ou moins longue. Suboxone^{MC} peut être obtenu sans l'envoi d'un formulaire de demande d'autorisation de médicament d'exception puisque le prescripteur peut inscrire sur l'ordonnance le code correspondant à l'indication de paiement. Toutefois, le droit de prescrire ces médicaments est encadré. Pour Suboxone^{MC}, le Collège des médecins du Québec exige que le médecin ait d'abord reçu une formation spécifique. Quant à la méthadone, les exigences

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

sont plus élevées et sa prescription est réservée aux médecins qui possèdent une formation spécifique ainsi qu'une exemption du ministre fédéral de la Santé conformément à l'article 56 de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances.

La méthadone demeure le traitement de substitution aux opioïdes le plus couramment utilisé. Les exigences moins grandes relatives à la prescription de Suboxone^{MC} en font une option intéressante pour des personnes ayant eu des effets indésirables ou présentant une contre-indication ou un échec à la méthadone ou qui n'ont pas accès à cette dernière.

L'INESSS constate que l'abus d'opioïdes préoccupe les cliniciens et que les ressources de support à la thérapie sont insuffisantes pour répondre à la demande. Il a été proposé que l'ajout de Suboxone^{MC} à la liste régulière pourrait améliorer la prise en charge de ces personnes. Ces considérations ont été prises en compte dans cette évaluation. Toutefois, l'INESSS est d'avis que le transfert de Suboxone^{MC} à la liste régulière ne permettrait pas de résoudre ce problème.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- Suboxone^{MC} aux teneurs fixes de 8 mg-2 mg et de 16 mg-4 mg par jour est d'efficacité semblable à la méthadone, aux teneurs de 45 mg et 90 mg par jour, respectivement;
- Selon les statistiques de facturation de la RAMQ, du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2012, il ressort que le coût de traitement annuel avec Suboxone^{MC} (3 458 \$) est supérieur d'environ 45 % à celui de la méthadone (2 347 \$). Le coût des services professionnels du pharmacien pour les ordonnances régulières et pour les préparations magistrales est inclus.
- Du point de vue pharmacoéconomique, l'INESSS est d'avis que les avantages de Suboxone^{MC} quant à la fréquence d'administration du traitement, à l'ajustement de la dose et au sevrage lors de l'arrêt de la thérapie substitutive ne permettent pas de justifier la différence de coûts avec la méthadone.
- La méthadone demeure le traitement de substitution aux opioïdes le plus couramment utilisé.
- En raison du manque de ressources médicales et psychosociales en support à la thérapie, une proportion importante de personnes dépendantes aux opioïdes ne sont pas traitées. Il a été proposé que l'ajout de Suboxone^{MC} à la liste régulière pourrait améliorer la prise en charge de ces personnes. Toutefois, l'INESSS est d'avis que le transfert de Suboxone^{MC} à la liste régulière ne permettrait pas de résoudre ce problème.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre le maintien de l'indication reconnue de Suboxone^{MC} sur les listes de médicaments, soit :

- ◆ pour le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes :
 - lors d'un échec, d'une intolérance, d'une contre-indication à la méthadone;
 - ou
 - lorsqu'un programme de maintien à la méthadone n'est pas disponible ou accessible;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Collège des médecins du Québec et Ordre des pharmaciens du Québec.** La buprénorphine dans le traitement de la dépendance aux opioïdes lignes directrices. Juin 2009:45p.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S et coll.** Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Eng J Med* 2003; 349: 949-58.
- **Gibson AM, Degenhardt LJ.** Mortality related to pharmacotherapies for opioid dependence: a comparative analysis of coronial records. *Drug and Alcohol Review* 2007; 26: 405 – 10.
- **Harris AH, Gospodarevskaya E, Ritter AJ.** A randomised trial of the cost effectiveness of buprenorphine as an alternative to methadone maintenance treatment for heroin dependence in a primary care setting. *Pharmacoeconomics* 2005;23(1):77-91.
- **Kakko J, Grönbladh L, Svanborg KD et coll.** 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.
- **Kamien JB, Branstetter SA, Amass L.** Buprenorphine-Naloxone Versus Methadone Maintenance Therapy: A Randomised Double-Blind Trial With Opioid-Dependent Patients. *Heroin Addict Relat clin Probl* 2008; 10(4):5-18.
- **Mattick RP, Kimber J, Breen C et coll.** Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 2 .Art. No.: CD002207. DOI: 10.1002/14651858.CD002207.pub2.
- **McKeganey N, Russell C, Cockayne L.** Medically assisted recovery from opiate dependence within the context of the UK drug strategy: Methadone and Suboxone (buprenorphine – naloxone) patients compared. *J Subst Abuse Treat* [En ligne. Page publiée le 15 juin 2012] DOI : 10.1016/j.jsat.2012.04.003.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).