

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

buprénorphine

BUVIDAL 160 mg,

solution injectable à libération prolongée

Mise à disposition d'une nouvelle présentation

Adopté par la Commission de la transparence le 22 février 2023

→ Dépendance aux opiacés

→ Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la dépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de 16 ans ou plus.

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de la dépendance aux opioïdes.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement de substitution aux opiacés doit s'intégrer dans un processus global d'accompagnement, de suivi médico-psychologique et socio-éducatif et de réinsertion de la personne dépendante, aspects qui impliquent un travail en réseau et une démarche interinstitutionnelle. Le succès des traitements médicamenteux dépend en grande partie de la qualité de l'intervention psychothérapeutique et sociale.

Quatre médicaments administrés par voie buccale, orale ou sous-cutanée disposant d'une AMM dans le traitement de la dépendance aux opiacés sont actuellement prescrits :

- la buprénorphine haut dosage (BHD) sublinguale, seule ou en association (BHD/naloxone), inscrite en liste I avec les règles de prescription et de délivrance des stupéfiants, qui peut être prescrite par tout médecin - *Administration quotidienne. Chez certains patients, cette fréquence peut être réduite à 4 voire 3 administrations par semaine.*

- la buprénorphine, solution injectable à libération prolongée inscrite en liste I avec les règles de prescription et de délivrance des stupéfiants dont la prescription est réservée aux médecins hospitaliers et aux médecins exerçant en CSAPA - *Administration sous-cutanée hebdomadaire ou mensuelle*
- la buprénorphine sous forme d'implant inscrite en liste I avec les règles de prescription et de délivrance des stupéfiants dont la prescription est réservée aux médecins exerçant en CSAPA et aux médecins hospitaliers - *Administration semestrielle en établissement de santé*
- la méthadone, classée comme stupéfiant, dont la primo-prescription est réservée aux médecins exerçant en CSAPA, dans un service hospitalier ou dans une unité de soins en milieu pénitentiaire - *Administration quotidienne.*

Place du médicament


La spécialité BUVIDAL 160 mg (buprénorphine sous forme dépôt), solution injectable à libération prolongée est indiquée dans la prise en charge médicamenteuse de la pharmacodépendance aux opiacés chez l'adulte et l'adolescent âgé de 16 ans ou plus. La prescription de BUVIDAL est réservée aux médecins exerçant en CSAPA et aux médecins hospitaliers. L'administration hebdomadaire ou mensuelle des injections (hospitalière ou en CSAPA) doit être obligatoirement effectuée par un professionnel de santé.

La place de la spécialité BUVIDAL 160 mg dans la prise en charge médicamenteuse de la pharmacodépendance aux opiacés reste à préciser, d'autant que l'injection sous-cutanée de cette spécialité correspond à des posologies quotidiennes hors AMM très élevées de BHD sublinguale (26 à 32 mg/j) qui reflètent une situation de mésusage de la buprénorphine.

Motif de l'examen	Inscription d'un nouveau dosage
Indication concernée	Traitement de la dépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de 16 ans ou plus.
SMR	Important
ASMR	BUVIDAL 160 mg, solution injectable de buprénorphine à libération prolongée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la dépendance aux opioïdes.
ISP	BUVIDAL 160 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	La place de la spécialité BUVIDAL 160 mg dans la prise en charge médicamenteuse de la pharmacodépendance aux opiacés reste à préciser, d'autant que l'injection sous-cutanée de cette spécialité correspond à des posologies quotidiennes hors AMM très élevées de BHD sublinguale (26 à 32 mg/j) qui reflètent une situation de mésusage de la buprénorphine.
Population cible	La population de patients susceptibles de bénéficier de BUVIDAL 160 mg sous forme dépôt dans le cadre d'une prise en charge en établissement de leur dépendance aux opiacés reste à déterminer.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Indications	6
3. Posologie	6
4. Besoin médical	9
5. Comparateurs cliniquement pertinents	11
5.1 Médicaments	11
5.2 Comparateurs non médicamenteux	11
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	11
7. Rappel des précédentes évaluations	12
8. Analyse des données disponibles	13
8.1 Efficacité	13
8.2 Pharmacocinétique	14
8.3 Qualité de vie	14
8.4 Tolérance	15
8.5 Données d'utilisation des MSO	17
8.6 Résumé & discussion	18
8.7 Programme d'études	19
9. Place dans la stratégie thérapeutique	19
10. Conclusions de la Commission	21
10.1 Service Médical Rendu	21
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	22
10.3 Population cible	22
11. Informations administratives et réglementaires	23

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – Février 2023

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité BUVIDAL (buprénorphine) 160 mg, solution injectable à libération prolongée dans le traitement de la dépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de 16 ans ou plus. BUVIDAL 160 mg a obtenu l'AMM le 25 mars 2021 dans l'indication.

BUVIDAL 160 mg est un complément de gamme des spécialités BUVIDAL 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg et 128 mg, solution injectable à libération prolongée (AMM du 22 novembre 2018). La prescription de BUVIDAL est réservée aux médecins exerçant en CSAPA et aux médecins hospitaliers. L'administration hebdomadaire ou mensuelle des injections (hospitalière ou en CSAPA) doit être obligatoirement effectuée par un professionnel de santé. Dans son avis du 10 mars 2021, la Commission a octroyé à ces spécialités un service médical rendu important¹. Ces spécialités sont agréées aux collectivités depuis le 13 mai 2021.

Les spécialités BUVIDAL (buprénorphine sous forme dépôt) sont des hybrides des spécialités de référence SUBUTEX (buprénorphine sublinguale) 0,4 mg, 2 mg et 8 mg, en raison de leur forme galénique et de leurs dosages différents. Les doses hebdomadaires BUVIDAL 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg correspondent à des posologies de buprénorphine sublinguale allant de 2 mg/j à 24 mg/j. Les doses mensuelles BUVIDAL 64 mg, 96 mg et 128 mg correspondent à des posologies de buprénorphine sublinguale allant de 8 mg/j à 24 mg/j. **La dose mensuelle BUVIDAL 160 mg correspond à une posologie de buprénorphine sublinguale allant de 26 mg/j à 32 mg/j.**

La buprénorphine, opioïde semi-synthétique obtenu à partir de la thébaine, a été mise sur le marché en France en 1996 dans le traitement substitutif de la dépendance aux opiacés. Elle vise à supprimer les syndromes de sevrage et à réduire l'appétence aux opiacés. La buprénorphine agit sur les récepteurs opioïdes cérébraux mu et kappa. Agoniste partiel des récepteurs μ , elle possède une forte affinité de liaison pour ces récepteurs, une faible activité intrinsèque et une vitesse de dissociation très faible.² L'activité agoniste partielle de la buprénorphine lui confère un index thérapeutique élevé en limitant ses effets dépressifs, notamment sur les fonctions respiratoires.

La buprénorphine est disponible sous forme orale (associée ou non à la naloxone), sous forme dépôt et sous forme d'implant sous-cutané. Les comprimés sublinguaux ou lyophilisats oraux font l'objet d'une prescription limitée à 28 jours et d'une délivrance fractionnée de 7 jours maximum (avec possibilité pour le prescripteur d'exclure le fractionnement). La dose d'entretien recommandée pour la buprénorphine haut dosage (BHD) sous forme de comprimé sublingual est de 8 mg/j en une prise. La médiane des doses quotidiennes moyennes (DQM) de BHD prescrites sur la période 2011-2017 est très proche de cette valeur³. **Depuis fin 2018, la posologie maximale de BHD par voie sublinguale est de 24 mg/j, selon les résumés des caractéristiques des produits.** La spécialité SIXMO 74,2 mg (buprénorphine), implant sous-cutané semestriel, agréée aux collectivités depuis le 27 février 2022, est réservée aux adultes cliniquement stabilisés pour lesquels la posologie de buprénorphine sublinguale ne dépasse pas 8 mg/j.

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18922_BUVIDAL_PIC_INS_AvisDef_CT18922.pdf

² Chez les patients dépendants aux opioïdes qui utilisent des agonistes complets μ (ex. méthadone, héroïne), l'action agoniste partielle de la buprénorphine peut induire un syndrome de sevrage opioïde. Chez les patients traités par buprénorphine, l'administration d'un agoniste complet μ (ex. morphine) ne provoque pas de syndrome de sevrage mais peut réduire l'efficacité de l'agoniste complet.

³ OFDT (2020), Tableau de bord TSO. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO200916.pdf>

2. Indications

« Traitement de la dépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de 16 ans ou plus. »

3. Posologie

« L'administration de Buvidal est exclusivement réservée aux professionnels de santé. Les précautions adéquates, telles qu'effectuer des visites de suivi avec surveillance clinique selon les besoins du patient, doivent être prises lors de la prescription et de la délivrance de buprénorphine. L'utilisation à domicile ou l'auto-administration du produit par les patients n'est pas autorisée.

Précautions à prendre avant l'instauration du traitement

Afin d'éviter de précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage, le traitement par Buvidal doit être instauré dès que des signes objectifs et manifestes de sevrage sont présents (voir rubrique 4.4 du RCP). Il convient de prendre en compte le type d'opioïdes consommés (opioïdes à durée d'action longue ou courte), l'intervalle de temps écoulé depuis la dernière prise d'opioïdes et le niveau de dépendance aux opioïdes.

- Pour les patients dépendants à l'héroïne ou aux opioïdes à courte durée d'action, la dose initiale de Buvidal doit être administrée après un délai d'au moins 6 heures après la dernière prise d'opioïdes par le patient.
- Pour les patients recevant de la méthadone, la dose de méthadone doit être diminuée à une posologie maximum de 30 mg/jour, avant d'instaurer le traitement par Buvidal. La première dose de Buvidal ne doit être administrée qu'après un délai d'au moins 24 heures depuis la dernière prise de méthadone du patient. Buvidal peut induire l'apparition des symptômes de sevrage chez les patients dépendants à la méthadone.

Posologie

Instauration du traitement chez les patients non préalablement traités par la buprénorphine

Les patients qui n'ont jamais été traités par la buprénorphine doivent au préalable recevoir une dose de 4 mg de buprénorphine sublinguale et rester sous observation pendant une heure avant la première administration de Buvidal hebdomadaire afin de confirmer leur tolérance à la buprénorphine.

La dose initiale recommandée de Buvidal est de 16 mg, avec la possibilité d'ajouter au cours de la première semaine de traitement une ou deux doses supplémentaires de 8 mg à au moins 1 jour d'intervalle, jusqu'à une dose cible de 24 mg ou 32 mg. La dose recommandée pour la deuxième semaine de traitement est la dose totale administrée au cours de la semaine d'instauration du traitement.

Le traitement par Buvidal mensuel peut être débuté après l'instauration du traitement par Buvidal hebdomadaire, conformément à la conversion de doses indiquée dans le Tableau 1, et dès que les patients ont été stabilisés avec le traitement hebdomadaire (quatre semaines ou plus si besoin).

Passage de la buprénorphine sublinguale à Buvidal

Les patients traités par la buprénorphine sublinguale peuvent recevoir directement Buvidal hebdomadaire ou mensuel, à compter du lendemain de la prise de la dernière dose de buprénorphine sublinguale, conformément aux recommandations posologiques indiquées dans la Tableau 1. Une surveillance plus étroite des patients est recommandée au cours de la période de changement.

Tableau 1. Doses de BHD SL et doses correspondantes recommandées de BUVIDAL

Dose de buprénorphine sublinguale quotidienne	Dose de Buvidal hebdomadaire	Dose de Buvidal mensuelle
2-6 mg	8 mg	
8-10 mg	16 mg	64 mg
12-16 mg	24 mg	96 mg
18-24 mg	32 mg	128 mg
26-32 mg		160 mg

Les patients peuvent passer de la buprénorphine sublinguale 26-32 mg directement à Buvidal 160 mg par mois avec une surveillance étroite au cours de la période de changement.

La différence de dose en mg de buprénorphine d'un médicament sublingual à l'autre doit être prise en considération. Les propriétés pharmacocinétiques de Buvidal sont décrites à la rubrique 5.2 du RCP.

Traitement d'entretien et ajustements posologiques

Buvidal peut être administré chaque semaine ou chaque mois. Les doses peuvent être augmentées ou diminuées, et le traitement peut être interchangeable entre une administration hebdomadaire et mensuelle, en fonction des besoins du patient et de l'avis clinique du médecin, conformément aux recommandations indiquées dans le Tableau 1. Après un changement, une surveillance plus étroite des patients peut être nécessaire. L'évaluation du traitement à long terme est basée sur les données à 48 semaines.

Dose supplémentaire

Une dose supplémentaire de 8 mg de Buvidal au maximum peut être administrée lors d'une visite non prévue entre les doses habituelles hebdomadaires et mensuelles, en fonction des besoins du patient.

La dose hebdomadaire maximale pour les patients traités par Buvidal hebdomadaire est de 32 mg avec une dose supplémentaire de 8 mg. La dose mensuelle maximale pour les patients traités par Buvidal mensuel est de 160 mg.

Doses manquées

Pour éviter les doses manquées, la dose hebdomadaire peut être administrée au maximum 2 jours avant ou après la date habituelle d'administration ; et la dose mensuelle peut être administrée au maximum 1 semaine avant ou après la date habituelle d'administration.

En cas d'oubli d'une dose, la dose suivante doit être administrée dès que possible.

Arrêt du traitement

Si le traitement par Buvidal est arrêté, ses propriétés à libération prolongée et tout symptôme de sevrage présenté par le patient doivent être pris en compte, voir rubrique 4.4. Un changement de traitement pour la buprénorphine sublinguale doit se faire une semaine après la dernière dose hebdomadaire ou un mois après la dernière dose mensuelle de Buvidal conformément aux recommandations indiquées dans le Tableau 1.

Populations particulières

Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité de la buprénorphine chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

De façon générale, la posologie recommandée pour les personnes âgées ayant une fonction rénale normale est la même que pour les patients adultes plus jeunes ayant une fonction rénale normale. Toutefois, les personnes âgées pouvant avoir une fonction rénale/hépatique diminuée, un ajustement

posologique peut être nécessaire (voir Insuffisance hépatique et Atteinte de la fonction rénale, ci-dessous).

Insuffisance hépatique

La buprénorphine doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (voir rubrique 5.2 du RCP). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, l'utilisation de buprénorphine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

La modification de la dose de buprénorphine n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. La prudence est recommandée lors de l'administration aux patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la buprénorphine chez les enfants âgés de moins de 16 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 4.4 du RCP). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Buvidal s'administre par voie sous-cutanée exclusivement. Il doit être injecté lentement et intégralement dans le tissu sous-cutané de différentes régions (fesse, cuisse, abdomen ou bras), à condition qu'il y ait suffisamment de tissu sous-cutané. Chacune de ces quatre régions peut avoir plusieurs sites d'injection. Il convient d'alterner les sites des injections, qu'elles soient mensuelles ou hebdomadaires.

Un minimum de 8 semaines doit s'écouler avant de réinjecter dans un site préalablement utilisé pour la dose hebdomadaire. Il n'y a pas de données cliniques étayant la réinjection de la dose mensuelle au même site. Il est peu probable que la réinjection du produit mensuel au même site pose un problème de sécurité. La décision de réinjecter au même site doit également être guidée par le jugement clinique du médecin traitant. Chaque injection doit être administrée par un professionnel de santé. La dose doit être administrée en une seule injection et ne doit pas être fractionnée. La dose ne doit pas être administrée par voie intravasculaire (intraveineuse), intramusculaire ou intradermique (dans la peau) (voir rubrique 4.4). Voir rubrique 6.6 pour les Consignes d'administration.

→ **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

[...] La sécurité et l'efficacité de la buprénorphine chez les enfants âgés de moins de 16 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2 du RCP). En raison du manque de données chez les **adolescents (âgés de 16 ou 17 ans)**, les patients de cette tranche d'âge doivent être étroitement surveillés durant le traitement. [...]

→ **Propriétés pharmacocinétiques**

Après injection, la concentration plasmatique de buprénorphine augmente avec un délai médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) de 6 à 10 heures. BUVIDAL a une biodisponibilité absolue complète. L'exposition à l'état d'équilibre est atteinte à la quatrième dose mensuelle. On observe des augmentations de l'exposition globale proportionnelles à la dose dans la fourchette de 64 mg à 160 mg. L'administration sous-cutanée de Buvidal donne des concentrations plasmatiques du métabolite norbuprénorphine significativement plus basses que l'administration de buprénorphine sublinguale, du fait que le métabolisme du premier passage hépatique a été évité. L'élimination de la buprénorphine de Buvidal est limitée par la vitesse de libération, avec une demi-vie terminale allant de 19 à 25 jours.

4. Besoin médical

Le trouble de l'usage des opiacés (TUO) comprend des signes et des symptômes associés à une auto-administration prolongée et compulsive d'opiacés, sans raison légitime ou à des doses excessives dans le cadre du traitement par opiacés d'une autre affection médicale.

La plupart des sujets ont des niveaux significatifs de tolérance et sont exposés au risque de sevrage en cas d'interruption ou de diminution de la consommation d'opiacés. Le syndrome de sevrage peut aussi être déclenché par l'administration d'un antagoniste morphinique, ou l'administration d'un agoniste morphinique partiel chez un sujet sous agoniste morphinique complet.

Les sujets développent des réponses conditionnées aux stimuli liés à la drogue. Ils ont souvent des troubles de l'usage d'autres substances (tabac, alcool, cannabis, stimulants, benzodiazépines). La coexistence d'un TUO et de pathologies psychiatriques est fréquente. L'utilisation d'opiacés par injection présente un risque de contamination virale (VIH, VHB, VHC) et/ou bactérienne. Le TUO est associé à des taux de mortalité élevés, principalement dus à des surdosages, des accidents, des blessures et des complications médicales générales. La dépendance aux opiacés a souvent des conséquences psychosociales majeures.

Les « usagers problématiques de drogues »⁴ représentaient en 2017 environ 350 000 personnes.⁵ Le nombre d'usagers d'opioïdes en population générale était estimé à 210 000 individus (IC95% [180 000 ; 240 000]), soit une prévalence de 5,4‰ (IC95% [3,8‰ ; 7,2‰]).⁶ Le nombre d'usagers d'héroïne dans le mois était estimé en 2018 à 100 000 individus (IC95% [87 000 ; 113 000]), soit une prévalence de 2,4‰ (IC95% [2,1‰ ; 2,8‰]). Ces taux sont dans la moyenne de ce qui est observé en Europe.

Le développement d'une politique de prévention des risques et de réduction des dommages liés à la toxicomanie a été le principal déterminant historique de la mise sur le marché de deux médicaments de substitution aux opiacés (MSO) : la méthadone en 1995 et la buprénorphine haut dosage (BHD) en 1996.⁷ Les MSO ont rapidement eu un impact sanitaire et social positif : réduction de la mortalité par surdoses liées à l'héroïne, effondrement des pratiques d'injection IV, amélioration de l'accès au traitement de l'hépatite C, augmentation du taux de rétention dans le système de soins, amélioration de la situation sociale des patients traités.⁸ En 2017, le nombre de personnes ayant une prescription de MSO était estimé à 180 000 (taux de couverture de 85%). Le nombre d'individus ayant bénéficié d'un remboursement de MSO délivré en ville s'élevait à 162 500 (BHD seule 61%, méthadone 38%).⁹ L'usage concomitant d'un MSO et d'héroïne au cours du mois est une pratique fréquente, qui concerne deux tiers des patients.¹⁰

Le traitement par BHD peut être instauré par tout médecin sans condition particulière d'exercice. Sa très large accessibilité a favorisé la médicalisation et l'accès aux soins des personnes héroïno-dépendantes en France. À l'inverse de ce qui était observé dans la majorité des pays européens, la BHD a rapidement occupé une position quantitativement dominante par rapport à la méthadone. En 2019, la

⁴ Définition de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) : usagers de drogues par voie IV ou usagers réguliers d'opioïdes, de cocaïne ou d'amphétamines parmi les 15-64 ans

⁵ OFDT (2019). Drogues, Chiffres clés, 8e édition. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DCC2019.pdf>

⁶ Rapport national 2019 (données 2018) à l'EMCDDA par le point focal français du réseau REITOX. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/France2019-03-UsagesFR.pdf>

⁷ Cette politique publique (libéralisation de la vente et programmes d'échange de seringues, création de structures d'accueil à « bas seuil d'exigence », introduction des MSO) s'inscrivait dans un contexte d'épidémie de VIH.

⁸ Fédération française d'addictologie, avec la participation de l'ANAES. Stratégie thérapeutique pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Conférence de consensus, Lyon, 23-24 juin 2004.

⁹ OFDT (2020), Tableau de bord TSO. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO200916.pdf>

¹⁰ Rapport national 2019 (données 2018) à l'EMCDDA par le point focal français du réseau REITOX. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/France2019-03-UsagesFR.pdf>

consommation de BHD représentait 62% des ventes de MSO (ville, CSAPA¹¹, hôpital) tandis que la consommation de méthadone, qui n'a cessé d'augmenter depuis 1998, atteignait 38% des ventes.¹²

Au sein des structures spécialisées dans la prise en charge des addictions, 73% de la population enquêtée en 2019 dans le cadre du dispositif OPPIDUM¹³ (CSAPA, CAARUD¹⁴, milieu carcéral) était sous protocole de substitution : méthadone 67%, BHD 27%, BHD/naloxone 4,5%, autre médicament 1%. Concernant les voies d'administration des substances psychoactives (SPA) :

- 9% des sujets avaient consommé des SPA par voie IV (dont 38% de médicaments), notamment cocaïne 37%, BHD 14%, héroïne 17%, morphine 13% ;
- 24% des sujets avaient consommé des SPA par voie nasale (dont 15% de médicaments, principalement BHD), notamment cocaïne 46%, héroïne 33% ;
- 14% des sujets avaient consommé des SPA par voie inhalée hors cannabis (dont 5% de médicaments, principalement BHD), notamment cocaïne 57%, héroïne 20%, crack 15%.

Dans les CSAPA, au sein de la population « prise en charge pour usage d'opioïdes, de cocaïne, d'autres drogues illicites (hors cannabis) ou mésusages de médicaments » enquêtée en 2019, les principaux opioïdes consommés au cours des 30 derniers jours étaient les suivants : héroïne 45,2%, BHD en mésusage 8,2%, méthadone en mésusage 8,2%, autres opiacés 7,3%.¹⁵

Dans les CAARUD, 74% de la population enquêtée en 2019 avaient consommé au moins un opioïde au cours du mois : héroïne 34%, méthadone 48%, BHD 36%, sulfate de morphine 32%, tramadol 13%, oxycodone 2,9%, fentanyl (médicament) 1,3%.¹⁶

En 2017, parmi les 432 décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances signalés par les experts toxicologiques, les opioïdes étaient en cause dans 78% des cas.¹⁷ Les substances opioïdes les plus représentées étaient les suivantes : méthadone 37%, héroïne 25%, autres médicaments opiacés 13%, BHD 8%.¹⁸

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les traitements de substitution aux opioïdes déjà disponibles. Il persiste un besoin médical dans l'indication lié aux difficultés de prise en charge médicale, sociale et psychologique des patients dépendants des opiacés.

¹¹ Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

¹² OFDT (2020), Tableau de bord TSO. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO200916.pdf>

¹³ Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuses. Données de 2019 sur 267 structures spécialisées dans les addictions (5 485 sujets). www.addictovigilance.fr/oppidum.

¹⁴ Les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues accueillent les usagers de drogues sans condition quant à la maîtrise de leur consommation, dans un objectif de réduction des risques et des dommages, d'amélioration si possible de leurs conditions de vie et d'acheminement vers le soin ; ces centres sont parfois considérés comme des structures à « bas seuil d'exigence », par opposition à des structures comme les CSAPA.

¹⁵ Bilan RECAP 2019 (2020). <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/BilanRECAP2019.pdf>

¹⁶ Enquête ENa-CAARUD 2019 (OFDT) menée sur 2 543 individus auprès de 143 CAARUD ou antennes CAARUD. <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/profils-et-pratiques-des-usagers-recus-en-caarud-en-2019-tendances-142-decembre-2020>. Méthadone, BHD et sulfate de morphine sont cités sans mention du type d'usage qu'en fait le consommateur (thérapeutique ou non) ou d'une obtention par prescription ou non.

¹⁷ OFDT (2019). Drogues, Chiffres clés, 8e édition. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DCC2019.pdf>

¹⁸ OFDT, Tendances n°133, juillet 2019. Décès directement liés aux drogues. CEIP-Addictovigilance Grenoble.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

5.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de BUVIDAL, solution injectable à libération prolongée sont les médicaments utilisés dans le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Tous ces médicaments sont pris en charge.

- Buprénorphine ou méthadone, administrés par voie buccale ou orale (cf. avis d'inscription de BUVIDAL du 10/03/2021).
- Buprénorphine sous forme d'implant sous-cutané semestriel : le traitement est réservé aux adultes cliniquement stabilisés pour lesquels la posologie de buprénorphine sublinguale ne dépasse pas 8 mg/jour.¹⁹ La Commission a octroyé à SIXMO 74,2 mg, implant sous-cutané un service médical rendu modéré dans l'indication et une ASMR V dans la prise en charge de la dépendance aux opioïdes (avis CT du 19/01/2022).²⁰

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Les médicaments de substitution de la dépendance aux opioïdes sont indiqués dans le cadre d'une prise en charge médicale, psychologique et sociale.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

Les spécialités BUVIDAL (buprénorphine) n'ont pas d'AMM aux États-Unis.

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Non	-
Belgique	Oui	AMM
Espagne	Oui	AMM
Italie	En cours	-
Norvège	Oui	AMM
Finlande	Oui	AMM

¹⁹ La prescription de SIXMO est réservée aux médecins exerçant en CSAPA et aux médecins hospitaliers. Les interventions chirurgicales d'insertion et de retrait doivent être réalisées, en établissement de santé, par un médecin disposant des compétences nécessaires et formé à la réalisation des procédures d'insertion et de retrait.

²⁰ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19503_SIXMO_PIC_INS_AvisD%C3%A9f_CT19503.pdf

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Suède	Oui	AMM
Danemark	Oui	AMM
Slovénie	Oui	AMM

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis	10 mars 2021 (inscription collectivités)
Indication	Traitement de la dépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de 16 ans ou plus.
SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration de non-infériorité de BUVIDAL (buprénorphine), solution injectable à libération prolongée par rapport à l'association buprénorphine/naloxone, comprimé sublingual sur le pourcentage de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites (critère de jugement principal) chez des patients ayant un trouble de l'usage des opiacés modéré à sévère ne recevant pas de traitement de substitution aux opiacés, – du besoin médical partiellement couvert par les médicaments de substitution aux opiacés existants, – de l'intérêt potentiel de BUVIDAL comme option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge médicamenteuse de la dépendance aux opiacés, <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les incertitudes sur la pertinence clinique de la démonstration de supériorité versus buprénorphine/naloxone sur la fonction de distribution cumulative du pourcentage de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites, – l'absence de données comparatives versus méthadone par voie orale, <p>la Commission de la Transparence considère que BUVIDAL, solution injectable de buprénorphine à libération prolongée apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association buprénorphine/naloxone, comprimé sublingual dans la stratégie thérapeutique du trouble de l'usage des opiacés.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	BUVIDAL (buprénorphine), solution injectable à libération prolongée est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge médicamenteuse de la pharmacodépendance aux opiacés chez l'adulte et l'adolescent âgé de 16 ans ou plus. La prescription de BUVIDAL (buprénorphine sous forme dépôt) est réservée aux médecins exerçant en

CSAPA et aux médecins hospitaliers. L'administration hebdomadaire ou mensuelle des injections (hospitalière ou en CSAPA) doit être obligatoirement effectuée par un professionnel de santé.

Les données cliniques disponibles suggèrent que l'apport thérapeutique de BUVIDAL (buprénorphine sous forme dépôt) par rapport à l'association buprénorphine/naloxone, comprimé sublingual dépend du profil de consommation du patient (principale substance opioïde consommée, utilisation de la voie injectable). La place de BUVIDAL dans la stratégie thérapeutique reste à préciser. Elle dépendra notamment de l'acceptation par le patient des règles inhérentes à ce traitement.

8. Analyse des données disponibles

Le laboratoire demande l'inscription aux collectivités de la spécialité BUVIDAL 160 mg (buprénorphine sous forme dépôt), solution injectable dans le traitement de la dépendance aux opioïdes chez l'adulte et l'adolescent âgé de plus de 16 ans. BUVIDAL est un médicament à prescription réservée aux médecins hospitaliers et aux médecins exerçant en centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA). L'administration hebdomadaire ou mensuelle des injections de BUVIDAL (hospitalière ou en CSAPA) doit obligatoirement être effectuée par un professionnel de santé. BUVIDAL nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

Plusieurs questions relatives à la formulation 160 mg (indication, caractérisation du profil pharmacocinétique, faible nombre de patients exposés à cette dose) avaient été soulevées par l'EMA dans le cadre de la demande d'AMM initiale des spécialités BUVIDAL. Le laboratoire avait retiré cette formulation de cette première demande d'AMM. En 2021, l'extension de gamme s'est principalement appuyée sur les données issues des études de pharmacocinétique HS-13-487 et HS-15-549 déposées lors de la demande d'AMM initiale et les données de tolérance de l'étude clinique HS-17-585 précédemment évaluée par la Commission.

8.1 Efficacité

8.1.1 Données précédemment examinées par la Commission

L'examen initial des spécialités BUVIDAL (buprénorphine sous-cutanée) a reposé sur l'étude de phase III HS-17-421. Cette étude randomisée réalisée en double aveugle (double-placebo) avait évalué l'efficacité de la buprénorphine sous-cutanée, administrée par injections hebdomadaires (entre 16 et 32 mg) pendant 12 semaines puis par injections mensuelles (entre 64 et 160 mg) pendant 12 semaines, versus l'association buprénorphine/naloxone, comprimé sublingual en administration journalière, chez 428 patients ayant un TUO modéré à sévère selon les critères du DSM-V. Sur les 213 patients ayant été traités par BUVIDAL dans cette étude, seuls 9 patients avaient reçu BUVIDAL à la dose de 160 mg.

Les résultats d'efficacité de l'étude HS-17-421 suggéraient que l'effet du traitement par BUVIDAL variait selon la voie d'administration utilisée par les usagers (injectable ou non) et selon la substance opioïde principalement consommée (héroïne, antalgiques opioïdes prescrits). Des doutes ont été émis sur la transposabilité des résultats à la pratique clinique. Le contexte particulier de l'étude clinique (rémunération, visites de suivi), avec un taux de rétention élevé, différait du contexte de la pratique clinique. Les études HS-17-421 et HS-17-585 avaient été réalisées aux Etats-Unis et en Australie, où la prise en charge des addictions et les conditions de prescription et de délivrance des TSO diffèrent de celles observées en France.

L'efficacité et la tolérance du traitement n'avaient pas été comparées à celles de la méthadone, fréquemment prescrite dans les CSAPA, en milieu hospitalier et en milieu pénitentiaire.

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité

Néant

8.2 Pharmacocinétique

La relation de proportionnalité dose-concentration plasmatique de BUVIDAL a été évaluée dans l'étude HS-13-487 aux doses uniques 64, 96, 128 et 192 mg. Dans la gamme de doses 64 à 128 mg, la C_{max} et l' ASC_{inf} de la buprénorphine (BPN) augmentent de manière proportionnelle à la dose, ce qui n'est plus le cas pour la C_{max} entre 128 et 192 mg. Compte tenu de ces résultats, il a été proposé d'extrapoler à la dose 160 mg la proportionnalité dose-concentration plasmatique sur la base de la comparabilité des C_{max} ²¹ et des ASC ²² de BPN à l'état d'équilibre rapportées à la dose.

Les simulations effectuées à partir des données de l'étude HS-15-549 (doses répétées 32, 128 et 160 mg) suggèrent que l'état d'équilibre était presque atteint à la 4^{ème} dose. L'augmentation de la concentration résiduelle à l'état d'équilibre²³ a varié de 2,9% à 4,1% entre les doses 3 et 4, de 0,5% à 1,8% entre les doses 4 et 5, et de 0,4% à 0,7% entre les doses 5 et 6. Cependant, les concentrations résiduelles étant plus élevées après la 4^{ème} dose, il n'est pas démontré que l'équilibre soit atteint à la 4^{ème} dose.

La justification de la conversion des doses repose sur la comparaison des données à l'état d'équilibre de l'étude HS-15-549 pour la dose mensuelle 160 mg de BUVIDAL par voie sous-cutanée (SC) avec celles d'une autre étude²⁴ pour la dose quotidienne 32 mg de buprénorphine haut dosage par voie sublinguale (BHD SL). La C_{max} de BPN à l'équilibre après administration mensuelle répétée de BUVIDAL 160 mg SC (12,6 ng/mL) est proche de celle observée après administration quotidienne répétée de BHD 32 mg SL (15,48 ng/mL). La C_{moy} de BPN pour BUVIDAL 160 mg SC (5,27 ng/mL) est légèrement plus élevée que celle observée pour BHD 32 mg SL (4,29 ng/mL).

8.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients mesurée à l'aide des échelles EQ-5D-3L et SF-36 a été analysée dans l'étude HS-17-585. Ces données ne seront pas décrites du fait de la méthodologie en ouvert de l'étude, du caractère purement exploratoire de l'analyse de ces critères de jugement secondaires non hiérarchisés, et des doutes sur la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique clinique en France. Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'a été déposée.

²¹ 0,0963 ng/mL/mg pour 160 mg et 0,0867 ng/mL/mg pour 128 mg

²² 22,1 ng.h/mL/mg pour 160 mg et 20,4 ng.h/mL/mg pour 128 mg

²³ concentrations résiduelles : 1,63 ng/mL après la 1^{ère} dose ; 1,86 ng/mL après la 2^{ème} dose ; 2,09 ng/mL après la 3^{ème} dose ; 2,66 ng/mL après la 4^{ème} dose

²⁴ étude menée en 2007 comparant des comprimés à des formulations liquides

8.4 Tolérance

8.4.1 Données issues des études cliniques

Les effets pharmacologiques de la classe des opioïdes sont connus ; nausées, céphalées, insomnie, symptômes de sevrage (e.g. hyperhidrose, tremblements, douleur) sont les effets indésirables les plus fréquents de la buprénorphine. La buprénorphine peut, comme d'autres opioïdes, provoquer une dépression respiratoire, une dépression du SNC et une dépendance.

Dans les études HS-17-421 et HS-17-585 précédemment examinées par la Commission, la tolérance de la buprénorphine administrée sous forme dépôt était similaire à celle des produits à base de buprénorphine administrés par voie sublinguale, à l'exception des réactions au point d'injection, relativement fréquentes (de l'ordre de 17% dans l'étude pivot HS-11-421). La tolérance à plus long terme des spécialités BUVIDAL restait à déterminer.

Parmi les 729 sujets exposés à BUVIDAL dans le cadre du développement clinique du produit, 88 sujets avaient reçu au moins une injection de BUVIDAL 160 mg²⁵ ; 48 patients ayant une dépendance aux opiacés avaient reçu 212 injections de BUVIDAL 160 mg. Deux études cliniques (HS-17-585 et dBC2531) n'avaient pas été déposées lors de la demande d'AMM initiale :

- dans l'étude HS-17-585²⁶ réalisée chez 120 patients ambulatoires, seuls 13 patients avaient reçu BUVIDAL 160 mg pendant 4 à 24 semaines (1 à 6 doses) ;
- dans l'étude dBC2531 menée par un investigateur, 27 patients avaient été exposés à BUVIDAL 160 mg (données non analysables).

Les données supplémentaires de tolérance de BUVIDAL 160 mg sont limitées. Une incidence plus élevée de réactions au site d'injection a été observée avec cette dose par rapport à celle observée avec les doses plus faibles ; aucune de ces réactions, d'intensité légère, n'a entraîné l'interruption du traitement.

8.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de BUVIDAL SC (buprénorphine) (version 2.0 du 25/03/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- réactions au site d'injection- utilisation chez des patients avec insuffisance respiratoire sévère- utilisation chez des patients avec insuffisance hépatique sévère- utilisation chez des patients avec alcoolisme aigu ou délirium tremens- abus et mésusage- réactions de sevrage chez des patients dépendants aux opiacés- prise concomitante d'autres médicaments (inhibiteurs du cytochrome P3A4, benzodiazépines, autres déprimeurs du système nerveux central, IMAO)- surdosage
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- injection intravasculaire- erreur médicamenteuse

²⁵ HS-15-549 n=17 (cinétique) ; HS-11-421 n=9 (étude de phase III) ; HS-14-499 n=22 (étude observationnelle de tolérance) ; HS-17-585 n=13 (étude vs BHD ou BHD/naloxone en ouvert) ; dBC2531 n=27 (données non évaluables)

²⁶ Étude de supériorité randomisée, en ouvert, ayant évalué l'efficacité de BUP SC versus BHD ou BHD/NX SL sur le sous-score TSQM de satisfaction globale (critère de jugement principal subjectif)

	<ul style="list-style-type: none"> – utilisation chez des patients dans des situations pathologies variées (insuffisance rénale, traumatisme crânien, augmentation de la pression intracrânienne, hypotension, hypertrophie de la prostate, et sténose urétrale) – prise concomitante de gabapentinoïdes
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> – utilisation pendant la grossesse

8.4.3 Données issues des PSUR

Au total, 1 520 sujets (dont 191 volontaires sains, 653 patients présentant une dépendance aux opioïdes et 676 patients souffrant de douleurs chroniques) ont été exposés à BUVIDAL dans le cadre du programme de développement clinique.

L'exposition des patients à BUVIDAL dans le cadre de sa commercialisation est estimée à 5 168 années-patients.

Le dernier PSUR couvre la période du 20 novembre 2018 au 30 juillet 2020 ; aucun nouveau signal concernant la sécurité d'emploi n'a été identifié.

Le PRAC²⁷ et le CHMP²⁸ ont conclu (EMA/PRAC/257435/2020) que l'ensemble des titulaires des AMM de médicaments à base de buprénorphine devaient soumettre une modification du RCP de leurs spécialités afin d'inclure le risque de syndrome sérotoninergique en cas d'administration concomitante de buprénorphine et d'autres agents sérotoninergiques ainsi que le risque de troubles respiratoires liés au sommeil.

8.4.4 Données issues du RCP

Les paragraphes suivants ont été ajoutés au RCP dans les rubriques 4.4 et 4.5 :

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Syndrome sérotoninergique

L'administration concomitante de Buvidal et d'autres agents sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs de la MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, peut engendrer un syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle (voir rubrique 4.5 du RCP). Si un traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer attentivement le patient, tout particulièrement pendant l'instauration du traitement et les augmentations de dose.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental, une instabilité autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux. En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, une réduction de dose ou un arrêt du traitement devra être envisagé(e) en fonction de la gravité des symptômes.

[...]

Troubles respiratoires liés au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment l'apnée centrale du sommeil (ASC) et l'hypoxémie liée au sommeil. Le risque d'ACS augmente en fonction de la

²⁷ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

²⁸ Committee for Medicinal Products for Human Use

dose d'opioïdes utilisée. Chez les patients présentant une ACS, une diminution de la dose totale d'opioïdes doit être envisagée. »

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

[...]

Des médicaments sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs de la MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, car le risque de syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle, est accru (voir rubrique 4.4 du RCP). »

8.5 Données d'utilisation des MSO²⁹

Deux types de dispositifs participent à la prescription et la dispensation des traitements aux usagers de drogues illicites : le dispositif des structures spécialisées en addictologie (CSAPA, hôpitaux, unités de soins intervenant en milieu pénitentiaire) et le dispositif généraliste (médecins généralistes et pharmaciens d'officine essentiellement). Le nombre de personnes ayant eu une prescription de MSO en 2017 est estimé à 180 000. La répartition des bénéficiaires selon l'origine des prescriptions est la suivante : 67% des patients ont reçu leurs prescriptions exclusivement auprès de médecins libéraux exerçant en ville ; 19% des patients ont reçu des prescriptions émanant tantôt de la ville, tantôt d'établissements (CSAPA, hôpital) ; 13% des patients (soit environ 23 000 patients) ont reçu leurs prescriptions exclusivement auprès de médecins exerçant en établissement.

D'après les données de l'EGBS, 162 500 personnes ont bénéficié d'un remboursement de MSO délivrés en ville en 2017 (IC 95% [154 300 - 170 400]), soit 2,2 pour 1 000 assurés sociaux. La buprénorphine haut dosage (BHD) hors SUBOXONE a été le MSO le plus remboursé : 61% des bénéficiaires en ont reçu, soit 99 500 personnes, tandis que 38% ont reçu de la méthadone (MTD), soit 61 500 personnes.³⁰ Le nombre de bénéficiaires d'un MSO apparaît en légère hausse entre 2011 et 2017. Cette situation résulte d'une tendance à la baisse pour la BHD et d'une tendance à la hausse pour la méthadone. Le nombre de bénéficiaires de SUBOXONE³¹, médicament associant la buprénorphine à la naloxone (antagoniste opioïde), a doublé depuis sa mise sur le marché en janvier 2012 mais ce traitement reste peu fréquemment prescrit et remboursé. Seules 5% des personnes ayant bénéficié d'un remboursement de MSO délivrés en ville en 2017 avaient reçu SUBOXONE, soit 7 500 personnes. Des génériques de ce MSO sont disponibles depuis décembre 2018.³²

²⁹ OFDT (2020), Tableau de bord TSO. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO200916.pdf>

³⁰ Environ 3 250 bénéficiaires d'un remboursement de MSO ont eu en 2017 à la fois des remboursements de BHD et de MTD, 3 350 ont eu à la fois des remboursements de BHD seule et de BHD en association avec la naloxone, le changement d'un médicament à l'autre ayant pu être effectué dans un sens comme dans l'autre. Ainsi, 4% des bénéficiaires d'un MSO ont été remboursés de plusieurs molécules une même année. Ceci explique que la part des patients ayant de la BHD seule, additionnée à la part de ceux ayant de BHD en association avec la naloxone et de ceux ayant de la MTD soit légèrement supérieure à 100%.

³¹ Ce médicament a pour objectif la prévention du mésusage en provoquant des symptômes de sevrage en cas de recours à la voie injectable.

³² Les spécialités génériques de la BHD/naloxone sont au nombre de 2 en 2020, commercialisées par les laboratoires Arrow et Mylan.

8.6 Résumé & discussion

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Sans objet.

→ Tolérance

Sans objet.

→ Discussion

Le laboratoire demande l'inscription aux collectivités de la spécialité BUVIDAL 160 mg (buprénorphine sous forme dépôt), solution injectable dans le traitement de la dépendance aux opioïdes chez l'adulte et l'adolescent âgé de plus de 16 ans.

Les posologies de buprénorphine sublinguale quotidiennes correspondant à l'injection sous-cutanée mensuelle de 160 mg de buprénorphine à libération prolongée (26 à 32 mg/j) sont supérieures à la posologie maximale autorisée par les AMM de SUBUTEX et ses génériques³³ et de SUBOXONE.

D'après le tableau de bord annuel « Traitements de substitution aux opioïdes » de l'OFDT mis à jour en septembre 2020, les médianes des doses quotidiennes moyennes (DQM) prescrites pour SUBUTEX et ses génériques et pour SUBOXONE sont proches de la dose d'entretien recommandée de 8 mg/j. Seuls 2% des bénéficiaires d'un remboursement de MSO en ville en 2017 ont eu des délivrances de BHD avec des DQM supérieures à 32 mg/j (indicateur d'un possible mésusage ou détournement), et ce pourcentage était stable depuis 2011.³⁴ Il faut suspecter une mauvaise utilisation dès qu'un patient se dit mal équilibré malgré des posologies élevées de buprénorphine sublinguale et réévaluer la situation clinique du patient lorsque la posologie dépasse 16 mg/j (ce qui correspond à une injection sous-cutanée mensuelle de 96 mg).

Les posologies de buprénorphine sublinguale quotidiennes correspondant à l'injection sous-cutanée mensuelle de 160 mg de buprénorphine à libération prolongée ne correspondent pas aux posologies prescrites à des patients stabilisés sous traitement.

Par ailleurs, il n'existe pas de dose hebdomadaire correspondant à l'injection sous-cutanée mensuelle de 160 mg de buprénorphine à libération prolongée qui permettrait l'interchangeabilité entre injection mensuelle et injection hebdomadaire (cf. rubrique 4.2 du RCP³⁵).

Bien que les données de tolérance soient limitées, le profil de sécurité de BUVIDAL 160 mg a été considéré comme conforme au profil de sécurité connu des dosages actuellement autorisés.

Compte tenu des doutes émis sur la transposabilité des données d'efficacité des spécialités BUVIDAL à la pratique clinique en France, il n'est pas attendu d'impact de BUVIDAL 160 mg sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie.

³³ Les spécialités génériques, apparues sur le marché en 2006, sont au nombre de sept en 2020, commercialisées par les laboratoires Arrow, Biogaran, Cristers, EG, Mylan, Sandoz et Teva.

³⁴ OFDT (2020), Tableau de bord TSO. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO200916.pdf>

³⁵ Instauration du traitement chez les patients non préalablement traités par la buprénorphine
[...] Le traitement par Buvidal mensuel peut être débuté après l'instauration du traitement par BUVIDAL hebdomadaire, conformément à la conversion de doses indiquée dans le Tableau 1, et dès que les patients ont été stabilisés avec le traitement hebdomadaire (quatre semaines ou plus si besoin). [...]

Traitement d'entretien et ajustements posologiques

Buvidal peut être administré chaque semaine ou chaque mois. Les doses peuvent être augmentées ou diminuées, et le traitement peut être interchangeable entre une administration hebdomadaire et mensuelle, en fonction des besoins du patient et de l'avis clinique du médecin, conformément aux recommandations indiquées dans le Tableau 1. [...]

En conséquence, BUVIDAL 160 mg, solution injectable à libération prolongée n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical identifié.

8.7 Programme d'études

Néant

9. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge par les professionnels de santé de la dépendance aux opiacés couvre les objectifs suivants :

- diminuer et si possible arrêter la consommation des opiacés illicites dans une perspective de réduction des risques en s'accommodant du maintien de la pharmacodépendance ;
- aboutir à une abstinence complète d'opiacés illicites : le traitement, conçu comme une étape vers le sevrage de toute substance opiacée, peut cependant être nécessaire à long terme, voire à vie ;
- aboutir in fine à l'abstinence complète de toute substance psychoactive illicite et de tout MSO, ce qui requiert une évolution personnelle, du temps et un accompagnement.

La réduction des risques et des dommages (RdRD) s'appuie notamment sur la mise à disposition de matériel à usage unique, sur l'incitation au dépistage (VIH, hépatites) et à la vaccination, ainsi que sur la diffusion des traitements de substitution aux opiacés. Une autre finalité majeure de la RdRD est de favoriser l'accès des usagers de drogues aux soins et aux droits sociaux (logement, formation, emploi...), notamment pour les plus démunis et désocialisés. De nouveaux dispositifs ont récemment été initiés, tels que l'ouverture de deux salles de consommation à moindre risque et le développement d'un programme de distribution de kits de naloxone³⁶. Le Plan national de mobilisation contre les addictions 2018-2022³⁷ vise notamment à :

- poursuivre l'adaptation des salles de consommation à moindre risque déjà autorisées ;
- développer la formation et les outils d'accompagnement des professionnels de santé, notamment s'agissant de la mise à disposition de la naloxone et de la prescription et délivrance des MSO ;
- veiller à l'accessibilité physique et économique de la naloxone, en particulier la délivrance de la naloxone par des structures spécialisées et non spécialisées (take-home naloxone).

Le traitement de substitution aux opiacés doit s'intégrer dans un processus global d'accompagnement, de suivi médico-psychologique et socio-éducatif et de réinsertion de la personne dépendante, aspects qui impliquent un travail en réseau et une démarche interinstitutionnelle. Le succès des traitements médicamenteux dépend en grande partie de la qualité de l'intervention psychothérapeutique et sociale.

Quatre médicaments administrés par voie buccale, orale ou sous-cutanée disposant d'une AMM dans le traitement de la dépendance aux opiacés sont actuellement prescrits :

- la buprénorphine haut dosage (BHD) sublinguale, seule ou en association (BHD/naloxone), inscrite en liste I avec les règles de prescription et de délivrance des stupéfiants, qui peut être

³⁶ Des spécialités à base de naloxone sous forme injectable sont commercialisées et inscrites sur la liste des spécialités agréées aux collectivités et sont remboursables dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée. Une solution pour pulvérisation nasale de naloxone est également commercialisée dans l'indication mais n'est à ce jour pas remboursable.

³⁷ MILDECA (2018). Plan national de mobilisation contre les addictions 2018-2022. Alcool, tabac, drogues, écrans. https://www.drogues.gouv.fr/sites/drogues.gouv.fr/files/atoms/files/plan_mildeca_2018-2022_def_190212_web.pdf

prescrite par tout médecin - *Administration quotidienne. Après obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration du traitement peut être réduite à une administration tous les 2 jours en doublant la dose quotidienne du patient. Chez certains patients, cette fréquence peut être réduite à 3 administrations par semaine.*

- la buprénorphine, solution injectable à libération prolongée inscrite en liste I avec les règles de prescription et de délivrance des stupéfiants dont la prescription est réservée aux médecins hospitaliers et aux médecins exerçant en CSAPA - *Administration sous-cutanée hebdomadaire ou mensuelle, hospitalière ou en CSAPA.*
- la buprénorphine sous forme d'implant inscrite en liste I avec les règles de prescription et de délivrance des stupéfiants dont la prescription est réservée aux médecins exerçant en CSAPA et aux médecins hospitaliers - *Administration semestrielle, réalisée en établissement de santé par un médecin formé aux procédures d'insertion et de retrait des implants. Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.*
- la méthadone, classée comme stupéfiant, dont la primo-prescription est réservée aux médecins exerçant en CSAPA, dans un service hospitalier ou dans une unité de soins en milieu pénitentiaire - *Administration quotidienne.*

Bien que ne disposant pas d'AMM, les présentations à action prolongée du sulfate de morphine peuvent être utilisées à titre exceptionnel comme MSO dans le cadre défini par la note d'information DGS/685 du 27 juin 1996 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes.

Les patients sous TSO diffèrent dans leur perception de ces traitements, entre médicaments et drogues. Le phénomène est davantage marqué pour la BHD que pour la méthadone, rarement injectée, dont le mode de dispensation est plus contrôlé et qui jouit d'une image thérapeutique plus affirmée. Le choix du MSO doit être adapté à chaque patient. La méthadone serait plus particulièrement adaptée en cas de dépendance sévère, de difficultés à renoncer à l'injection, de comorbidités psychiatriques, de polyconsommation (alcool, benzodiazépines, cocaïne, etc.), de grande précarité sociale, et chez les patients pour lesquels un traitement antalgique morphinique est nécessaire. Les différences de règles de prescription et les disparités dans l'offre de soins influent encore sur le choix du MSO par les patients et les prescripteurs.

Le mésusage et le détournement de ces MSO ne remettent pas en cause leur efficacité et leur apport majeur en termes de santé publique.

Place de BUVIDAL dans la stratégie thérapeutique :

La spécialité BUVIDAL 160 mg (buprénorphine sous forme dépôt), solution injectable à libération prolongée est indiquée dans la prise en charge médicamenteuse de la pharmacodépendance aux opiacés chez l'adulte et l'adolescent âgé de 16 ans ou plus. La prescription de BUVIDAL est réservée aux médecins exerçant en CSAPA et aux médecins hospitaliers. L'administration hebdomadaire ou mensuelle des injections (hospitalière ou en CSAPA) doit être obligatoirement effectuée par un professionnel de santé.

La place de la spécialité BUVIDAL 160 mg dans la prise en charge médicamenteuse de la pharmacodépendance aux opiacés reste à préciser, d'autant que l'injection sous-cutanée de cette spécialité correspond à des posologies quotidiennes hors AMM très élevées de BHD sublinguale (26 à 32 mg/j) qui reflètent une situation de mésusage de la buprénorphine.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés. L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

10. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

10.1 Service Médical Rendu

- La dépendance aux opiacés expose à des symptômes de tolérance, des manifestations de sevrage et toutes les conséquences psycho-comportementales et sociales de la perte du contrôle de la consommation de substances opiacées. Du fait de leur puissance addictive, ces substances exposent à des risques de surdose mortelle. La pratique d'injections expose à des risques de contamination infectieuse. La prévalence de troubles psychiques concomitants est très élevée.
- BUVIDAL 160 mg, solution injectable à libération prolongée est un médicament substitutif de la pharmacodépendance avérée aux opiacés, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans l'indication est mal établi.
- Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.
- La place de la spécialité BUVIDAL 160 mg dans la prise en charge médicamenteuse de la pharmacodépendance aux opiacés reste à préciser, d'autant que l'injection sous-cutanée de cette spécialité correspond à des posologies quotidiennes hors AMM très élevées de BHD sublinguale (26 à 32 mg/j) qui reflètent une situation de mésusage de la buprénorphine.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la pharmacodépendance aux opiacés, exposant notamment à des surdoses mortelles et à des risques infectieux,
- de la prévalence de la dépendance aux opiacés,
- du besoin médical partiellement couvert par d'autres médicaments de substitution aux opiacés,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical identifié (absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie),
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer un éventuel impact sur le parcours de soins et/ou de vie du patient ou sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...),

BUVIDAL 160 mg, solution injectable à libération prolongée n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BUVIDAL 160 mg, solution injectable à libération prolongée est important dans l'indication de l'AMM. La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert par les médicaments de substitution aux opiacés existants,
- des doutes émis sur la transposabilité des données d'efficacité à la pratique clinique,
- de l'absence de nouvelles données d'efficacité et de tolérance,
- de l'absence de données cliniques comparatives versus méthadone,
- et des doutes sur la pertinence clinique de la mise à disposition de BUVIDAL 160 mg dans la prise en charge médicamenteuse de la dépendance aux opiacés,

la Commission de la Transparence considère que BUVIDAL 160 mg, solution injectable à libération prolongée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la dépendance aux opioïdes.

10.3 Population cible

En France, les spécialités BUVIDAL ont été mises à disposition en juillet 2021. En septembre 2022, 300 patients avaient bénéficié de ce traitement. La répartition des patients en fonction des dosages prescrits en France est la suivante : BUVIDAL 8 mg (17%) ; BUVIDAL 16 mg (10%) ; BUVIDAL 24 mg (10%) ; BUVIDAL 32 mg (9%) ; BUVIDAL 64 mg (20%) ; BUVIDAL 96 mg (15%) ; BUVIDAL 128 mg (18%). La répartition des patients selon le type d'administration est la suivante : hebdomadaire (47%) ; mensuelle (53%).

La population de patients susceptibles de bénéficier de BUVIDAL 160 mg sous forme dépôt dans le cadre d'une prise en charge en établissement de leur dépendance aux opiacés reste à déterminer.

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 11 avril 2022 Date d'examen et d'adoption : 4 janvier 2023 Date d'audition du laboratoire : 22 février 2023
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	BUVIDAL 160 mg, solution injectable à libération prolongée – 1 seringue préremplie en verre avec système de sécurité de 0,45 ml (CIP : 34009 302 327 6 7)
Demandeur	MEDIPHA SANTE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22 novembre 2018 Date des rectificatifs : 25 mars 2021 (nouveau dosage)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription sur ordonnance sécurisée. Prescription limitée à 28 jours. Médicament réservé à l'usage professionnel selon l'article R.5121-80 du code de la santé publique. Médicament à prescription réservée aux médecins hospitaliers et aux médecins exerçant en centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA). Administration hospitalière ou en CSAPA. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Code ATC	N07BC01

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire