

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
25 juillet 2018***Date d'examen par la Commission : 25 juillet 2018****buprénorphine*****OROBUPRE 2 mg, lyophilisat oral**

7 plaquettes unitaires (CIP : 34009 301 238 9 8)

OROBUPRE 8 mg, lyophilisat oral

7 plaquettes unitaires (CIP : 34009 301 238 7 4)

Laboratoire ETHYPHARM

Code ATC	N07BC01 (médicaments utilisés en cas de dépendance aux opiacés)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	Traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement par Orobupré lyophilisat oral est réservé aux adultes et adolescents âgés de 15 ans ou plus, ayant accepté d'être traités pour leur dépendance aux opioïdes.

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	modéré
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le fait que les données disponibles reposent sur celles de SUBUTEX (comprimé sublingual) et sur des données pharmacocinétiques démontrant une non-bioéquivalence entre OROBUPRE et SUBUTEX, - la non-interchangeabilité et le risque de confusion entre les deux formulations galéniques, - les effets indésirables liés au syndrome de sevrage, de l'hypoesthésie et du prurit plus fréquents sous OROBUPRE que sous SUBUTEX, - l'intérêt pratique de cette formulation lors d'une prise supervisée, - l'absence de données sur le risque de mésusage lié à une formulation plus hydrosoluble que celle de SUBUTEX, <p>la Commission considère que les spécialités OROBUPRE 2 et 8 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SUBUTEX 2 et 8 mg.</p>
ISP	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la gravité de la pharmacodépendance aux opiacés en termes de comorbidités psychiatriques, de complications somatiques et de conséquences sociales sévères, - l'incidence des complications somatiques telles que des overdoses ou des infections virales liées aux modalités d'usage chez les patients dépendants aux opiacés injectables, - du besoin médical et de santé publique dans l'amélioration de la prise en charge de la toxicomanie, des conséquences délétères de l'injection I.V. de ces drogues et du possible usage détourné des traitements de substitution, - la difficulté à apprécier dans quelle mesure OROBUPRE pourrait réduire ou augmenter le mésusage dont fait l'objet la buprénorphine en France, - l'absence de démonstration du bénéfice de cette nouvelle présentation sur la qualité de vie, - l'impact potentiel mais non démontré sur l'organisation des soins, notamment en milieu carcéral, <p>la Commission considère que, bien que le sevrage de la dépendance aux opiacés présente un intérêt pour la santé publique, OROBUPRE n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à ses alternatives.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La place d'OROBUPRE 2 et 8 mg dans la stratégie thérapeutique est la même que celle de SUBUTEX 2 et 8 mg.</p> <p>De plus, étant donnée le temps de dissolution plus rapide, OROBUPRE peut permettre un confort d'utilisation et peut représenter une option utile autant pour les usagers que pour les équipes soignantes lors d'une prise supervisée.</p>
Recommandations de la Commission	<p>► Demandes de données</p> <p>La Commission souhaite une surveillance particulière d'OROBUPRE par l'observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), compte-tenu des risques de mésusage potentiels associés à cette nouvelle formulation, notamment sur des pratiques d'injection.</p> <p>► Autres demandes</p> <p>La Commission regrette l'absence de mise à disposition d'un faible dosage (0,4 mg par exemple) du fait de son intérêt lors de l'arrêt progressif des traitements par buprénorphine ou du maintien éventuel de patients stabilisés à des posologies inférieures à 2 mg par jour.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (Reconnaissance mutuelle) : 06/11/2017
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée Prescription limitée à 28 jours Délivrance fractionnée de 7 jours Médicament hybride ¹
Classification ATC	N Système nerveux N07 Autres médicaments en relation avec le système nerveux N07B Médicaments utilisés dans des troubles de l'addiction N07BC Médicaments utilisés en cas de dépendance aux opiacés N07BC01 Buprénorphine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités des spécialités OROBUPRE 2 et 8 mg indiquées dans le « traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ».

Ces spécialités sont des médicaments hybrides¹ dont les médicaments de référence sont SUBUTEX 2 et 8 mg, comprimés sublinguaux. OROBUPRE est une nouvelle formulation en lyophilisat oral à base de buprénorphine qui s'administre sur la langue et non par voie sublingual.

Selon les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP), les modes d'administration d'OROBUPRE et de SUBUTEX sont différents. Pour SUBUTEX, la dissolution complète sous la langue est de 5 à 10 minutes et doit se faire sans consommation d'aliment ou de boisson. Pour OROBUPRE, le temps de dissolution est d'environ 15 secondes, la déglutition doit ensuite être évitée pendant 2 minutes et les patients ne doivent pas consommer d'aliments ou boire durant les 5 minutes qui suivent l'administration.

Conformément au libellé d'AMM, OROBUPRE n'est pas interchangeable avec les autres médicaments contenant de la buprénorphine en raison d'une biodisponibilité différente, rendant complexe le maniement du traitement substitutif et exposant à un risque potentiel de surdosage.

A noter que contrairement à OROBUPRE, il existe une présentation supplémentaire dosée à 0,4 mg pour SUBUTEX.

La Commission des stupéfiants et psychotropes² a recommandé que les conditions de prescription et de délivrance des spécialités OROBUPRE soient identiques à celles des spécialités à base de buprénorphine en comprimé sublingual, soit une prescription limitée à 28 jours par des médecins généralistes et une délivrance fractionnée de 7 jours.

¹ Il s'agit d'un statut de médicament dont l'AMM repose en partie sur les résultats d'essais cliniques du médicament de référence. Article 10(3) de la directive Européenne 2001/83/CE.

² Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Commission des stupéfiants et psychotropes. Compte rendu de la séance du 29 juin 2017.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f34b85fdd7328749fb73db7f26be24bb.pdf

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

Le traitement par OROBUPRE lyophilisat oral est réservé aux adultes et adolescents âgés de 15 ans ou plus, ayant accepté d'être traités pour leur dépendance aux opioïdes».

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit se faire sous le contrôle d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la dépendance/addiction aux opioïdes.

Orobupré **n'est pas interchangeable avec d'autres médicaments contenant de la buprénorphine**. Ces différents médicaments ont une biodisponibilité différente. Par conséquent, la dose en mg peut varier entre les produits. Une fois que la dose appropriée a été identifiée pour un patient donné avec un médicament donné, celui-ci ne peut pas être échangé avec une autre forme de buprénorphine.

L'Orobupré s'administre sur la langue et non par voie sublinguale (sous la langue)

L'administration se fait par la muqueuse buccale. Le lyophilisat oral doit être extrait de l'alvéole du blister avec des doigts secs et déposé en entier sur la langue jusqu'à dissolution. **La dissolution du lyophilisat se produit habituellement en 15 secondes, puis la buprénorphine est absorbée par la muqueuse buccale. La déglutition doit être évitée pendant 2 minutes. Le lyophilisat oral doit être pris immédiatement après avoir ouvert le blister. Les patients ne doivent pas consommer d'aliments ou boire durant les 5 minutes qui suivent l'administration.**

Les médecins doivent expliquer aux patients que la voie d'administration par la muqueuse buccale est la seule voie d'administration efficace pour la prise de ce médicament. Si le lyophilisat oral ou la salive contenant de la buprénorphine sont avalés, la buprénorphine sera métabolisée et excrétée et aura un effet minimal.

Posologie

Adultes

Précautions à prendre avant l'induction du traitement

Avant l'instauration du traitement, le médecin doit tenir compte du type de dépendance aux opioïdes (c'est-à-dire : 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. Afin d'éviter de précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage, l'instauration du traitement doit être effectuée dès l'apparition des signes objectifs et évidents de sevrage (démonstré par exemple par un score indiquant un sevrage léger à modéré sur l'échelle clinique validée des symptômes de sevrage des opioïdes (COWS)).

Chez les patients dépendants aux opioïdes qui n'ont pas subi de sevrage, la première dose d'OROBUPRE doit être prise lors de l'apparition des signes de sevrage, mais pas moins de 6 heures après la dernière prise d'opioïdes (par exemple, l'héroïne, opioïdes à durée d'action courte).

Chez les patients recevant de la méthadone, la dose de méthadone doit être diminuée à une posologie maximum de 30 mg/jour avant de commencer le traitement par OROBUPRE. La longue demi-vie de la méthadone doit être prise en compte lors de l'instauration du traitement par buprénorphine. La première dose d'OROBUPRE ne doit être prise que lorsque des signes de sevrage apparaissent, mais pas moins de 24 heures après la dernière prise de méthadone. La buprénorphine peut précipiter les symptômes de sevrage chez les patients dépendants à la méthadone.

En raison du profil agoniste partiel de la buprénorphine, **le patient doit être averti que pendant les 24 premières heures de traitement de substitution par la buprénorphine, il peut se sentir mal à l'aise avec des symptômes de sevrage légers aux opiacés.**

Mise en place du traitement (induction)

La dose initiale recommandée est 2 mg d'OROBUPRE (1 lyophilisat oral Orobupré 2 mg). 1 à 2 lyophilisats oraux OROBUPRE 2 mg, supplémentaires peuvent être administrés le premier jour en fonction du besoin individuel du patient.

Pendant la phase d'instauration du traitement, il est recommandé de contrôler quotidiennement son administration afin de s'assurer que le lyophilisat est placé correctement sur la langue et d'observer la réponse du patient au traitement, ce qui permettra d'adapter efficacement la dose administrée en fonction de l'effet clinique obtenu.

Adaptation posologique et traitement d'entretien :

La posologie d'OROBUPRE doit alors être ajustée en fonction de l'effet clinique dans le but de stabiliser rapidement le patient. La posologie peut être ajustée vers le haut ou vers le bas en fonction de l'évaluation de l'état clinique et psychologique du patient par palier de 2 à 6 mg, jusqu'à ce que la dose d'entretien efficace minimale soit atteinte, mais sans dépasser la posologie **maximale de 18 mg par jour**.

Une délivrance quotidienne de buprénorphine est recommandée, notamment pendant la période d'instauration du traitement. Après stabilisation, des quantités de médicament d'OROBUPRE pour plusieurs jours de traitement pourront être remises au patient. Il est recommandé de limiter la quantité de médicament délivrée en une fois à 7 jours au maximum.

Administration non quotidienne :

Après obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration d'OROBUPRE peut être réduite à une administration tous les deux jours en doublant la dose quotidienne ajustée individuellement. Par exemple, un patient stabilisé recevant une dose quotidienne de 8 mg peut recevoir 16 mg un jour sur deux, sans traitement les jours intermédiaires. Chez certains patients, après une stabilisation satisfaisante, la posologie d'OROBUPRE peut être réduite à 3 fois par semaine (par exemple le lundi, le mercredi et le vendredi).

La dose du lundi et du mercredi doit être égale à deux fois la dose quotidienne du patient, et la dose du vendredi doit être égale à trois fois la dose quotidienne du patient, sans traitement les jours intermédiaires. Cependant, la dose ne doit pas dépasser 18 mg par jour. Cette posologie peut ne pas convenir aux patients nécessitant une dose quotidienne > 8 mg/jour.

Réduction de doses et arrêt progressif du traitement

Après l'obtention d'une stabilisation satisfaisante évaluée cliniquement et si le patient l'accepte, la posologie peut être **réduite progressivement jusqu'à parvenir à une dose d'entretien plus faible**. Dans certains cas favorables, le traitement peut être arrêté. La décision d'arrêter le traitement par OROBUPRE après une période d'entretien ou de stabilisation doit se faire dans le cadre d'une prise en charge globale. La mise à disposition d'OROBUPRE à des doses de 2 mg et 8 mg permet un ajustement de posologie vers le bas. **Pour les patients qui ont besoin d'une dose plus faible de buprénorphine, Buprénorphine 1 mg ou 0,4 mg en comprimé sublingual peuvent être administrés.** Durant la période d'arrêt du traitement, une attention particulière sera portée au patient en raison du risque de rechute ».

05 BESOIN MEDICAL⁴

La consommation d'opioïdes injectés en intraveineuse, sniffés ou fumés - en particulier l'héroïne - se traduit, dans un délai très court, par une sensation d'euphorie suivie par une somnolence, des nausées, des vertiges et un ralentissement cardiaque. L'une des caractéristiques majeures d'une consommation répétée est une induction rapide à une dépendance psychique et physique, de plus en plus forte. En cas d'arrêt de prise, le syndrome de sevrage aux opiacés³ s'accompagne de

³ OMS. Prise en charge de l'abus de substances psychoactives.
http://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/

rhinorrhée (écoulements nasals), de larmoiements (formation excessive de larmes), de douleurs musculaires, de frissons, et, sous 24 à 48 heures, de crampes musculaires et abdominales. Le comportement de recherche compulsive est très marqué et persiste après la diminution des symptômes physiques. Cette affection chronique conduit à des complications somatiques telles que des overdoses ou des infections virales liées aux modalités d'usage, avec des conséquences sociales sévères.

L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) a estimé qu'en France en 2013, environ 220 000 personnes étaient dépendantes aux opioïdes pour une prévalence de 5,4/1000⁴.

Les objectifs de prise en charge des personnes dépendantes aux opiacés sont de soulager un état de manque douloureux, de cesser la consommation des opiacés illicites et de conduire à une abstinence complète d'opiacés.

Deux agonistes des récepteurs μ aux opiacés sont utilisés en France dans le cadre d'un traitement de substitution aux opioïdes : la méthadone et la buprénorphine haut dosage (BHD). La méthadone est actuellement soumise à une prescription initiale réservée aux médecins exerçant dans les CSAPA⁵ et aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes, alors que la buprénorphine haut dosage peut être instaurée par des médecins de ville. Leur efficacité et leur apport sont majeurs en termes de santé publique lorsqu'ils sont pris correctement.

Une partie de ces prescriptions fait l'objet de détournement (trafic) et d'un mésusage avec des voies d'administration, non conformes aux prescriptions médicales, par injection, sniff, inhalation, à l'instar des usagers qui la prennent en tant que drogue.

Dans l'enquête « Observation des produits Psychotropes Illicites ou détournés de leur Utilisation Médicamenteuses » (OPPIDUM) 2017⁶ (232 structures, 5370 patients), 69% des patients sont sous protocole de substitution (buprénorphine 28%, méthadone 67%, SUBOXONE 4%). Parmi ces patients, 10% des sujets ont consommé des substances psychoactives par voie IV (36% de cocaïne, 18% de buprénorphine, 17% d'héroïne et 15% de morphine). Parmi ces substances, 42% étaient des médicaments. Il n'existe cependant pas de données épidémiologiques sur le niveau de mésusage de ces traitements en prison. Il est supposé élevé, en particulier pour le sniff de buprénorphine (Etude ANRS-PRI2DE, 2009). La revente d'une partie de son traitement en détention est également évoquée comme une pratique courante.

Au regard des options thérapeutiques disponibles dans la prise en charge de la pharmacodépendance aux opioïdes, le besoin est couvert.

Néanmoins, en raison de l'usage détourné de ces médicaments, trafic ou revente hors prescription, et de l'administration détournée, par voie intraveineuse, nasale ou fumée présentant de réels risques d'overdoses parfois mortelles⁷, il est nécessaire d'améliorer les modalités de prise et la compliance.

Dans ce sens, l'objectif des plans gouvernementaux de 2007-2011 et de 2013-2017 de lutte contre la drogue et les conduites addictives étaient d'améliorer la qualité de prise en charge des patients et de développer l'accessibilité aux traitements de substitution aux opiacés notamment en expérimentant et évaluant de nouvelles modalités thérapeutiques.

Il existe donc un besoin médical à disposer d'alternatives thérapeutiques efficaces et qui amélioreraient la compliance tout en réduisant le risque de mésusage.

⁴ Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. 2016. Usages de substances illicites en population générale et spécifique, France. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/France2016-2-0-UsagesFR.pdf>

⁵ Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

⁶ Centre national d'addictovigilance. Les principaux faits marquants 2017. OPPIDUM.

⁷ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Commission des stupéfiants et psychotropes. Journée d'échange partenarial sur les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes en France : état des lieux en vue de l'élaboration d'un plan de réduction du nombre d'overdoses aux opioïdes du 21 juin 2018.

1 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

2 Les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments indiqués dans le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes.

3

4 06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identi- que ?	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
SUBUTEX (chlorhydrate de buprénorphine), cp sublingual 0,4, 2 et 8 mg Indivior UK Limited et ses génériques	Oui	Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.	07/11/2001 (inscription) 06/12/2017 (RI)	Important	NA	Oui
BUPRENORPHINE ARROW, BUPRENORPHINE MYLAN, BUPRENORPHINE SANDOZ, BUPRENORPHINE TEVA (chlorhydrate de buprénorphine), cp sublingual 1, 4 et 6 mg <i>Arrow, Mylan, Sandoz, Teva</i>	Oui	Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.	<i>Arrow</i> 25/06/2008 (inscription) 03/11/2010 (RI) <i>Mylan</i> 03/09/2008 (inscription) 19/12/2012 (RI) <i>Sandoz</i> 13/01/2010 (inscription) 22/07/2015 (RI) <i>Teva</i> 13/01/2010 (inscription)	Important	NA	Oui
SUBOXONE (chlorhydrate de buprénorphine / chlorhydrate de naloxone) comprimé sublingual 2/0,5mg et 8/2mg Indivior UK Limited	Non	Traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. La naloxone est un composant destiné à empêcher le mauvais usage du produit par voie intraveineuse. Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de plus de 15 ans qui ont accepté d'être traités pour leur dépendance.	16/04/2008 (inscription) 17/12/2014 (RI)	Important	Compte tenu de la spécificité française des traitements de substitutions aux opiacés et des données du dossier, l'impact de la mise sur le marché de SUBOXONE en termes de mésusage et de trafic de la buprénorphine reste à déterminer. Par conséquent, la Commission de la Transparence considère que SUBOXONE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par	Oui

					rapport à SUBUTEX et à ses génériques. SUBOXONE constitue un outil thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge médicamenteuse des dépendances aux opiacés.	
METHADONE AP-HP (chlorhydrate de méthadone) Gélule 1, 5, 10, 20, 40 mg. AP-HP	Non	Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives.	19/12/2007 (inscription) 08/02/2017 (RI)	Important	Méthadone AP-HP gélule n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la forme sirop. Cette spécialité est un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans le traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés	Oui
CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP (chlorhydrate de méthadone) Sirop 5 mg/3,75 ml, 10 mg/7,5ml, 20, 40, 60 mg/15 ml et 1,33 mg/ml AP-HP	Non	Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.	31/01/2007 (inscription) 08/02/2017 (RI)	Important	NA	Oui

1 *classe pharmaco-thérapeutique

2

3 06.2 Comparateurs non médicamenteux

4 Sans objet.

5

6

7 ► Conclusion

8 Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Autriche	Non	
Irlande	Non	
Italie	Non	
Malte	Non	
Angleterre	Oui (prise en charge par les budgets des autorités locales)	Indications de l'AMM
Ecosse	Oui	Patients pour lesquels la méthadone n'est pas adaptée
Pays de Galles	Oui	Indications de l'AMM
Suède	Oui	Indications de l'AMM

A noter que dans les autres pays européens, OROBUPRE est commercialisé sous le nom d'ESPRANOR.

OROBUPRE n'est pas commercialisé en Amérique du Nord.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES⁸

S'agissant d'un médicament hybride de SUBUTEX, l'efficacité et la tolérance d'OROBUPRE reposent sur les données disponibles de la spécialité SUBUTEX et sur les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie issues des études suivantes :

- trois études pharmacocinétiques de phase I (RD216/2412719, RD216/2440120, RD216/2413221), mono centrées, à dose unique, randomisées, en ouvert, en cross-over versus SUBUTEX, réalisées chez un total de 50 volontaires sains,
 - o deux études de biodisponibilité avec les dosages 2 et 8 mg,
 - o une étude pivot de bioéquivalence avec le dosage 8 mg⁹,
- deux études cliniques de phase II sur la tolérance (MD2012/01XP23 et MD2012/01XP_India24) randomisées, en ouvert, versus SUBUTEX, réalisées chez un total de 90 patients adultes dépendants aux opiacés.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes pharmacocinétiques de phase I

8.1.1.1 Etudes de biodisponibilité des dosages 2 et 8 mg RD216/24127 et RD216/24401

Méthode

	RD216/24127 et RD216/24401 ¹⁰ (Janvier 2007)
Objectif principal de l'étude	Evaluer la biodisponibilité (et non la bioéquivalence) d'OROBUPRE 2 et 8 mg, lyophilisat oral, en comparaison à celle de son traitement de référence, SUBUTEX, comprimé sublingual

⁸ MHRA. Public Assessment Report Decentralised Procedure. Espranor 2 mg and 8 mg. UK/H/5385/001-02/DC.

⁹ Selon les recommandations européennes, le laboratoire a été exempté d'une étude sur le dosage 2 mg et a extrapolé les résultats du dosage 8 mg à celui de 2 mg.

¹⁰ Ces études n'ont pas été publiées dans un article.

Méthode	Etude pilote, de phase I, randomisée, en ouvert, monocentrique, à dose unique, en cross-over.
Critères d'inclusion	Volontaires sains, à jeun, naïfs aux opioïdes ¹¹ , non-fumeurs, test urinaire négatif aux drogues 14 jours avant le début de l'étude,
Critères de non inclusion	Antécédent de consommation de drogues illégales ou d'alcool
Déroulement de l'étude	L'étude comportait 2 périodes espacées d'une période sans traitement « washout period » de 14 jours. Une dose unique de buprénorphine de chaque formulation était administrée selon l'ordre de la randomisation. Chaque dose était anticipée par l'administration de 50 mg de naltrexone (1 heure avant).
Produits étudiés	étude RD216/24127 Buprénorphine 2 mg lyophilisat oral Buprénorphine 2 mg comprimé sublingual étude RD216/24401 Buprénorphine 8 mg lyophilisat oral Buprénorphine 8 mg comprimé sublingual
Traitements associés	Naltrexone 50 mg 1 heure avant chaque dose administrée
Critère de jugement principal	Les paramètres pharmacocinétiques Cmax, Tmax, AUC(0-t), AUC(0-∞) et t½ La biodisponibilité était établie si les intervalles de confiance à 90 % des ratios des paramètres pharmacocinétiques (critère principal : AUC _{0-t}) mesurés après administration d'OROBUPRE et de SUBUTEX étaient compris entre 80% et 125% ¹² .
Autre critère exploratoire	Temps de dissolution

Résultats

► Répartition des patients

Six sujets ont été inclus dans l'étude RD216/24127 et 8 sujets dans étude RD216/24401. Tous étaient de sexe masculin. L'âge moyen était de 31 ans dans l'étude RD216/24127 et 35 ans dans l'étude RD216/24401. Tous les sujets ont reçu une dose de chaque formulation sauf un sujet dans l'étude RD216/24127 (sans relation avec les médicaments étudiés) et un sujet dans l'étude RD216/24401 après l'administration de SUBUTEX.

► Résultats des études pharmacocinétiques

Les deux études n'ont pas été conclusives et n'ont pas permis de conclure sur la différence de biodisponibilité entre la buprénorphine 2 et 8 mg, lyophilisat oral (OROBUPRE) et comprimé sublingual (SUBUTEX).

Les résultats ont suggéré un temps de dissolution 2 à 3 fois supérieur d'OROBUPRE par rapport à SUBUTEX.

Etude	Critère principal d'évaluation - Résultats				
	Paramètre	Test	Reference	Ratio	90 % IC
RD216/24127	Ratio moyen des moindres carrés				
	Cmax ng/ml	2,22	1,79	124,4	95,7 - 161,7
	AUC _{0-t}	11,48	10,75	106,8	41,4 - 275,7
	AUC _{0-inf}	15,81	16,11	98,2	42,7 - 225,4
	Temps de dissolution en minute	1,3-3,0	3,0-10,0		

¹¹ Les sujets naïfs aux opioïdes étaient définis comme des personnes qui ne prenaient pas régulièrement un traitement à base d'opioïdes ou qui n'ont jamais été dépendant à un traitement à base d'opioïdes

¹² EMA. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003519.pdf

RD216/24401	Paramètre Ratio moyen des moindres carrés				
	Cmax ng/ml	6,11	7,53	81,2	59,0 - 111,7
	AUC_{0-t}	51,72	53,83	96,1	71,5 - 129,1
	AUC_{0-inf}	59,74	60,97	98,0	71,1 - 135,1
	Temps de dissolution en minute	1,0-9,0	4,0-21,0		

8.1.1.2 Etude de bioéquivalence RD216/24132

Méthode

L'étude pivot RD216/24132 avait pour objectif principal d'évaluer la bioéquivalence d'OROBUPRE, lyophilisat oral, en comparaison à celle du traitement de référence, SUBUTEX, comprimé sublingual.

Cette étude de phase I, randomisée, en ouvert, monocentrique, à dose unique, en cross-over a suivi la même méthodologie que les études RD216/24127 et RD216/24401. Elle a eu lieu de mai 2007 à septembre 2007, au Royaume-Uni. Le nombre de sujet jugé nécessaire a été 32 sujets afin de détecter 20 % de différence entre les deux formulations, avec une puissance de 80 %, à partir des résultats de l'étude RD 216/24401 et de la méthode de Diletti¹³ (risque alpha à 5 %).

Résultats

► Répartition des patients

Trente-six patients (n=36) ont été inclus, 24 hommes et 12 femmes. L'âge moyen était de 29 ans. Il y a eu 4 arrêts de traitement suite à des événements indésirables (nausées modérées à sévères). La majorité était d'origine caucasienne (30 sujets).

► Résultats des études pharmacocinétiques

L'étude pivot (RD216/24132) n'a pas démontré de bioéquivalence entre OROBUPRE et SUBUTEX, ratio = 137,40 ; [IC 90% : 121,27 ; 155,67] (intervalle de confiance non pas compris entre l'intervalle 80% et 125% établie par le guide européen relatif à la bioéquivalence des médicaments¹²). L'absorption d'OROBUPRE (AUC_{0-inf} = 30,4) a été supérieure à celle de SUBUTEX (AUC_{0-inf} = 22,14).

Concernant le temps de dissolution, les résultats ont suggéré qu'OROBUPRE a été dissout plus rapidement que SUBUTEX, de 2,5 à 2,8 fois plus vite.

Etude	Critère principal d'évaluation - Résultats				
	Paramètre	Test	Reference	Ratio	90 % IC
RD216/24132	Cmax ng/ml	5,77	4,45	129,5	118,9 - 141,0
	AUC_{0-t}	26,71	19,42	137,5	122,2 - 154,8
	AUC_{0-inf}	30,42	22,14	137,4	121,3 - 155,7
	Temps de dissolution en minute	4,0-4,1	10,3-11,8		

08.2 Qualité de vie

Aucune donnée sur la qualité de vie n'est disponible.

¹³ Table d'approximation

08.3 Tolérance

8.3.1 Etudes de phase II¹⁴ MD2012/01XP et MD2012/01XP-India

Deux études de phase II, de même méthodologie, ont comparé la tolérance d'OROBUPRE, lyophilisat oral, à celle du traitement de référence, SUBUTEX, comprimé sublingual. Les différences entre les deux études portent sur le lieu et le nombre de patients inclus.

- l'étude MD2012/01XP, mono centrique, au Royaume-Uni, a été réalisée chez 36 patients,
- l'étude MD2012/01XP-India, multicentrique, en Inde, a été réalisée chez 54 patients.

Méthodologie commune aux deux études

MD2012/01XP (Avril 2014) et MD2012/01XP-India (Avril 2014)	
Objectif principal de l'étude	Evaluer le profil de tolérance d'OROBUPRE, lyophilisat oral, en comparaison à celle de son traitement de référence, SUBUTEX, comprimé sublingual
Type de l'étude	Etude de phase II, en ouvert, randomisée, contrôlée versus Subutex
Date, durée et lieu de l'étude	<p><u>MD2012/01XP :</u> De février 2013 à décembre 2013 1 centre, au Royaume-Uni (Londres)</p> <p><u>MD2012/01XP-India :</u> De juillet 2013 à novembre 2013 9 centres en Inde</p>
Critères d'inclusion	<p>Patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dépendants aux opioïdes cliniquement éligibles à un traitement substitutif aux opiacés (TSO) - âgés entre 18 et 60 ans - pas de prise de buprénorphine ou de méthadone le jour précédant le début de l'étude. Si un patient ne remplissait pas ce critère, il pouvait être inclus dans une phase de pré-randomisation durant laquelle la buprénorphine ou la méthadone était exclue pour au moins un jour. En cas de besoin, un traitement oral à base de morphine (à libération immédiate ou prolongée) était prévu.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - dépendance à la cocaïne ou aux amphétamines nécessitant un traitement spécifique, - usage quotidien et continu d'opioïdes (non prescrits) dans les 24h précédant le début de l'étude et jusqu'à la fin de l'étude, - insuffisance respiratoire sévère, alcoolisme sévère ou un délirium tremens, - dépendance aux benzodiazépines.
Déroulement de l'étude	<p>Pour chaque patient, la durée totale de l'étude était de 31 jours maximum comprenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une phase de sélection précédant la randomisation (2 jours), - une phase de titration (jusqu'à 7 jours) pendant l'instauration et l'ajustement du traitement, - une phase d'entretien (7 jours) à une dose minimale efficace, - une phase d'extension¹⁵ (13 à 14 jours) lors de laquelle: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ tous les patients du groupe SUBUTEX ont continué le même traitement, ⇒ tous les patients du groupe OROBUPRE ont arrêté OROBUPRE et ont été traités par SUBUTEX <p>La dose administrée était soit la même soit une autre après une phase de titration¹⁶.</p>
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> - Buprénorphine 2 ou 8 mg lyophilisat oral : instauration de 2 à 4 mg par jour, puis augmentation par palier de 2 à 6 mg jusqu'à une dose efficace¹⁷ journalière en une prise ne dépassant pas 24 mg. - Buprénorphine 2 ou 8 mg comprimé sublingual (SUBUTEX) : instauration

¹⁴ Strang J, et al. Randomised Comparison of a Novel Buprenorphine Oral Lyophilisate versus Existing Buprenorphine Sublingual Tablets in Opioid-Dependent Patients: A First-in-Patient Phase II Randomised Open Label Safety Study. Eur Addict Res 2017;23(2):61-70.

¹⁵ Uniquement pour l'étude MD2012/01XP

¹⁶ Une phase d'adaptation avec les deux formulations était prévue afin de déterminer la dose efficace.

¹⁷ Une dose était considérée comme efficace lorsque les symptômes de sevrage étaient contrôlés.

	de 2 à 4 mg par jour, puis augmentation par 2 à 8 mg jusqu'à une dose efficace journalière en une prise par jour ne dépassant pas 32 mg.
Critère de jugement principal	Profil de tolérance comprenant : - la désaturation en oxygène (SpO2) post-dose, - le contrôle de la fréquence respiratoire, - l'incidence d'effets indésirables reportés.
Parmi les critères de jugement secondaires et exploratoires non hiérarchisés	Critères d'efficacité : - satisfaction des patients liés au traitement et symptômes de sevrage évalués selon l'échelle de Likert ¹⁸ - scores OOWS et SOWS ¹⁹ , - le temps de dissolution partielle et complète des médicaments Critères de pharmacocinétiques ¹⁵ (Tmax, Cmax), temps de désintégration, pertinence des doses initiales et d'entretien recommandées.
Analyse statistique	Les analyses des critères de tolérance et d'efficacité ont été réalisées sur l'ensemble des patients ayant été randomisés et ayant reçu au moins une dose de l'un des deux traitements de l'étude. Les comparaisons sont basées sur un test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney et ANOVA pour les critères secondaires. Aucune démarche hypothético-déductive et aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'ont été prévus. <u>MD2012/01XP :</u> Un total de 36 patients a été randomisé dans la phase d'entretien selon un ratio 2:1 : Groupe OROBUPRE (n=24) ; Groupe SUBUTEX (n=12) <u>MD2012/01XP-India :</u> Un total de 54 patients a été randomisé dans la phase d'entretien selon un ratio 2:1 : Groupe OROBUPRE (n=36) ; Groupe SUBUTEX (n=18) Analyse des critères secondaires sans hiérarchisation pour tenir compte de la multiplicité des tests effectués donc exploratoires.

Résultats de l'étude MD2012/01XP

Population analysée

L'analyse a porté sur 36 patients randomisés et ayant reçu le traitement, 23 patients traités par OROBUPRE et 13 patients par SUBUTEX. Trente patients (n=30) ont terminé l'étude incluant la phase d'extension pendant laquelle 21 patients du groupe OROBUPRE ont pris du SUBUTEX et 11 patients du groupe SUBUTEX ont continué à prendre du SUBUTEX. Les raisons principales d'arrêt de traitement étaient le retrait du consentement, pour deux patients dans chaque groupe, un patient perdu de vue et une violation au protocole (contraception non adaptée).

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients randomisés étaient similaires entre les groupes de traitement.

	OROBUPRE (n=23)	SUBUTEX (n=13)
Age médian (min-max) – ans	43,0 (26,0-58,0)	45,0 (23,0-53,0)
Sexe masculin n(%)	20 (87)	11 (84,6)
Origine caucasienne n (%)	15 (65,2)	9 (69,2)
Origine asiatique n (%)		1 (7,7)
Autre n (%)	8 (34,8)	3 (23,1)
Dépendance aux opioïdes n (%)		
>6-12 mois	1 (4,3)	
>24 mois	22 (95,7)	13 (100)

¹⁸ Echelle non spécifique permettant de mesurer l'attitude et le comportement des individus. Trois items sont évalués : l'adhésion au traitement, l'intensité des symptômes de sevrage et l'intensité du craving (appétence aux opiacés).

¹⁹ OOWS = Objective Opiate Withdrawal Scale; SOWS = Subjective Opiate Withdrawal Scale.

Echelles évaluant la symptomatologie du sevrage aux opiacés. Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009 [cité 6 mars 2018]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143185/>

Types d'opioïdes consommés n (%)		
Analgésiques opiacés	1 (4,3)	
Héroïne	21 (91,3)	12 (92,3)
Autre	1 (4,3)	1 (7,7)
Traitements antalgiques antérieurs à l'inclusion (%)		
dont (%)	82,6	100
Buprenorphine	17,4	46,2
Buprenorphine / Naloxone	43,5	30,8
Méthadone	21,7	23,1

► Résultats

Les résultats sont uniquement descriptifs et exploratoires car il n'y a pas eu d'analyse statistique formelle conformément au protocole de cette étude ouverte.

Désaturation en oxygène et fréquence respiratoire

Les résultats suggèrent qu'il n'y a pas eu de différence statistiquement significative ($p > 5\%$) sur la désaturation en oxygène ($SpO_2 < 90\%$ plus d'une minute) entre la fin de la phase de titration et la phase d'entretien, jour 14 de l'étude²⁰, 30 min ou 120 minutes après l'administration du traitement (cf. tableau 1), et sur la fréquence respiratoire entre la fin de la phase de titration et la phase d'entretien, 60 minutes après l'administration du traitement (cf. tableau 2). L'absence de différence significative ne permet pas de conclure à une tolérance « équivalente ».

Tableau 1 : Nombre d'évènements de désaturation en oxygène entre la fin de la phase de titration et la phase d'entretien, à jour 14, 30 min ou 120 minutes après l'administration du traitement

Désaturation en oxygène J14	OROBUPRE n= 21	SUBUTEX n= 10	OROBUPRE n= 21	SUBUTEX n= 10
	à 30 min		à 120 min	
n	18	10	17	10
Nombre moyen de désaturation en oxygène	0,0	0,6	0,0	1,1
p	0,193 (NS)		0,208 (NS)	

Tableau 2 : Fréquence respiratoire à jour 14, à 15 min et 60 min après l'administration du traitement

Fréquence respiratoire J14	OROBUPRE n= 21	SUBUTEX n= 10	OROBUPRE n= 21	SUBUTEX n= 10
	à 15 min		à 60 min	
n	21	10	21	10
Nombre de cycles par minute	14,9	15,3	14,9	15,0
p	0,607 (NS)		0,899 (NS)	

Incidence des effets indésirables

A l'issue de la phase d'entretien, le nombre de patients ayant rapportés au moins un évènement indésirable (EI) d'intensité légère à modérée a été plus important dans le groupe OROBUPRE (73,9%) que dans le groupe SUBUTEX (30,8%). Les pourcentages d'EI d'intensité modérée ont été observés chez 17,4% pour OROBUPRE, et 23,1% pour SUBUTEX. Aucun EI d'intensité sévère n'a été rapporté (cf. tableau 3).

Les EI les plus fréquents dans le groupe OROBUPRE (n=23) ont été des céphalées (4 patients, 17,4%), arthralgie (3 patients, 13,0%), rhinorrhée (3 patients, 13,0%). Tous les EI dans le groupe SUBUTEX ont été rapportés chez un patient.

Durant la phase d'extension durant laquelle tous les patients étaient sous SUBUTEX, les EI les plus fréquents ont été la fatigue, l'élévation des ALAT, des vomissements, et de la toux (cf. tableau

²⁰ Equivalent du 7^{ième} jour de la phase d'entretien

4). Ces résultats sont difficilement interprétables car les patients ont pu être déstabilisés suite au changement de dosage.

Tableau 3 : Incidence des effets indésirables

	OROBUPRE N=23	SUBUTEX N=13	Phase d'extension N=32
Au moins 1 EI*, n (%)	17 (73,9)	4 (30,8)	13 (40,6)
Intensité			
Légère	13 (56,5)	1 (7,7)	8 (25,0)
Modérée	4 (17,4)	3 (23,1)	5 (15,6)
Au moins 1 EI*, n (%) jugé relié au traitement	16 (69,6)	2 (15,4)	8 (25,0)
EI* ayant conduit à l'arrêt du traitement	0	0	0
EIG**	0	0	0
Décès	0	0	0

* EI = Evénements indésirables liés au traitement

** EIG = Evénements indésirables graves

Tableau 4 : Principaux événements indésirables

Classe de systèmes d'organes	OROBUPRE N=23	SUBUTEX N=13	Phase d'extension N=32
Troubles gastrointestinaux – n (%)	4 (17,4)	1 (7,7)	3 (9,4)
Hypo-esthésie	2 (8,7)	0	
Troubles généraux et réactions au point d'injection – n (%)	5 (21,7)	0	4 (12,5)
Affections musculo-squelettiques et Systémiques – n (%)	7 (30,4)	0	1 (3,1)
Arthralgie	3 (13)	0	1 (3,1)
Troubles du système nerveux – n (%)	6 (26,1)	2 (15,4)	1 (3,1)
Céphalées	4 (17,4)	1 (7,7)	1 (3,1)
Troubles psychiatriques – n (%)		1 (7,7)	2 (6,3)
Troubles rénaux et urinaires – n (%)	1 (4,3)	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux – n (%)	4 (17,4)	0	3 (9,4)
Rhinorrhée	3 (13,0)	0	1 (3,1)
Troubles cutanés et sous-cutanés – n (%)	4 (17,4)	1 (7,7)	1 (3,1)

Autres

Les résultats ont suggéré l'absence de différence entre les deux groupes sur la majorité des critères secondaires :

- adhésion du médicament, de l'intensité des symptômes de sevrage et de manque (variation du score échelle de Likert),
- scores des échelles SOWS et OOWS.

Le temps médian pour une dissolution complète a été de 2 minutes pour OROBUPRE et de 10 minutes pour SUBUTEX (58,0% pour OROBUPRE et 5,1% pour SUBUTEX). Le temps de dissolution partielle ≤ 15 secondes était de 96,3% dans le groupe OROBUPRE et 71,8% dans le groupe SUBUTEX.

La pharmacocinétique a également été évaluée dans chaque groupe de patients dépendants aux opioïdes. La biodisponibilité moyenne de la buprenorphine a été plus élevée dans le groupe OROBUPRE par rapport au groupe SUBUTEX (Cmax: 185,8% et AUC_{0-3h}: 169,8%). Cependant les biodisponibilités en norbuprenorphine (métabolite) étaient comparables entre les deux formulations (Cmax: 109,6% et AUC_{0-3h}: 105%).

Résultats de l'étude MD2012/01XP India

► Population analysée

L'analyse a porté sur 54 patients randomisés, 36 patients traités par OROBUPRE et 18 par SUBUTEX. Cinquante patients ont terminé l'étude. La raison principale d'arrêt de traitement a été le retrait du consentement (2 patients).

► Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients randomisés étaient similaires entre les groupes de traitement.

	OROBUPRE (n=36)	SUBUTEX (n=18)
Age médian (min-max) – ans	33,50(18,0-59,0)	25,0 (18,0-49,0)
Sexe masculin n(%)	36 (100)	18 (100)
Origine asiatique n (%)	36 (100)	18 (100)
Origine caucasien n (%)	0	0
Dépendance aux opioïdes n (%)		
0-6 mois	3 (8,3)	-
>6-12 mois	4 (11,1)	2(11,1)
>12-24 mois	5 (13,9)	3 (16,7)
>24 mois	24 (66,7)	13 (72,2)
Type d'opioïdes consommés n (%)		
Héroïne	6 (16,7)	5 (27,8)
Méthadone	-	-
Analgésiques opiacés	11 (30,6)	3 (16,7)
Autre	19 (52,8)	10 (55,6)

► Résultats

Les résultats sont exploratoires car il n'y a pas eu d'analyse statistique formelle conformément au protocole de cette étude ouverte.

Ils suggèrent qu'il n'y a pas eu de différence statistiquement significative ($p > 5\%$) sur la désaturation en oxygène ($SpO_2 < 90\%$ plus d'une minute) entre la fin de la phase de titration et la phase d'entretien (jour 14 de l'étude²¹), 30 min ou 120 minutes après l'administration du traitement.

Tableau 5 : Nombre d'évènements de désaturation en oxygène entre la fin de la phase de titration et la phase d'entretien, 30 min ou 120 minutes après l'administration du traitement

Désaturation en oxygène J14	OROBUPRE n= 35	SUBUTEX n= 16	OROBUPRE n= 35	SUBUTEX n= 16
	à 30 min		à 120 min	
Nombre moyen de désaturation en oxygène	0,03	0,0	0,5	0,0
p	0,529 (NS)		0,248 (NS)	

A l'issue de la phase d'entretien, le nombre de patients ayant rapportés au moins un EI a été de 44% dans le groupe OROBUPRE et de 38,9% dans le groupe SUBUTEX. Le pourcentage d'EI modéré ont été de 11,1% dans le groupe OROBUPRE et de 8,3% dans le groupe SUBUTEX. Aucun EI sévère n'a été rapporté.

Dans le groupe OROBUPRE, les EI les plus fréquemment observés ont été du prurit (22%), des vomissements (13,9%), des nausées (11,1%) et des céphalées (11,1%). Dans le groupe SUBUTEX, les EI apparus les plus fréquemment ont été des nausées, des vomissements, la dysurie et du prurit (11% pour chaque EI).

Les autres résultats ont notamment suggéré qu'il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes en termes de :

- prise du médicament, de l'intensité des symptômes de sevrage et de l'intensité du manque (variation du score échelle de Likert),
- scores des échelles SOWS et OOWS.

Le temps médian pour une dissolution complète a été de 2 minutes pour OROBUPRE et de 5 minutes pour SUBUTEX.

²¹ Equivalent du 7^{ième} jour de la phase d'entretien

8.3.2 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors de l'étude clinique pivot étaient la constipation et les effets liés au syndrome de sevrage (par exemple insomnie, céphalées, nausées, sueurs et douleurs). D'autres effets indésirables tels que l'épilepsie, les vomissements, des diarrhées et des valeurs élevées de la fonction hépatique ont été considérés comme graves ».

L'apparition d'effets indésirables dépend du seuil de tolérance du patient, plus élevé chez les toxicomanes que dans la population générale.

8.3.3 Données issues du PGR

► Résumé des risques

Risques	Détails des risques
Risques identifiés importants	Abus de la buprénorphine Dépendance physique Hépatite/nécrose hépatique/ dysfonctionnement hépatique Dépression respiratoire Overdose Syndrome d'abstinence néonatale Somnolence Hypotension orthostatique Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale Détournement Utilisation chez les patients présentant une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients Utilisation chez les patients atteints d'asthme ou d'insuffisance respiratoire Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique Utilisation chez les patients atteints d'alcoolisme aigu ou de delirium tremens Utilisation en association avec d'autres déprimeurs du système nerveux central (SNC) Utilisation en association avec des inhibiteurs du CYP3A4 Précipitation d'un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opiacés Effet sur la diminution des réactions des patients et sur leur aptitude à conduire un véhicule Allaitement Mésusage (injection/intranasal) Utilisation chez les patients ayant un traumatisme crânien, une pression intracrânienne augmentée, une hypotension, une hypertrophie prostatique ou une sténose urétrale
Risques potentiels importants	Erreurs médicamenteuses
Informations manquantes	Utilisation en population pédiatrique Effets sur la grossesse et le développement foetal

► Mesures additionnelles de réduction des risques

Une brochure patient, commune aux deux formes sublinguale et orodispersible, un guide et une lettre pour les professionnels de santé ont été validés par l'ANSM afin de rappeler les différences entre les deux formes galéniques et par conséquent la non interchangeabilité et les précautions à prendre qui en découlent.

08.4 Résumé & discussion

OROBUPRE 2 et 8 mg sont des lyophilisats oraux à base de buprénorphine. Ils ont le statut de médicament hybride¹ de SUBUTEX 2 et 8 mg, comprimés sublinguaux, indiqués dans le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans la mesure où ils s'administrent sur la langue et non par voie sublinguale et contiennent 2 ou 8 mg de buprénorphine.

En tant que médicament hybride avec une formulation nouvelle, son AMM repose en partie sur les résultats d'essais cliniques du médicament de référence, SUBUTEX. Cinq études ont été déposées :

- trois études de pharmacocinétiques qui ont comparé la biodisponibilité d'OROBUPRE à celle de SUBUTEX. Ces études de phase I n'ont pas montré de bioéquivalence entre buprénorphine en lyophilisat oral (OROBUPRE) et en comprimé sublingual (SUBUTEX). Dans l'étude RD216/24132, la biodisponibilité d'OROBUPRE a été environ 30% plus élevée que celle de SUBUTEX (ratio C_{max} = 129,5 ; [IC 90% : 118,9; 141]). OROBUPRE s'est désintégré en 2 minutes (médiane).
- deux études cliniques de tolérance de phase II, en ouvert, qui ont été réalisées chez 90 patients adultes dépendants aux opiacés afin de comparer la tolérance d'OROBUPRE à celle de SUBUTEX, une au Royaume-Uni, la seconde en Inde. Aucune différence statistiquement significative sur la désaturation en oxygène et la fréquence cardiaque n'a été observée entre les deux médicaments.

Dans l'étude réalisée en Europe, un plus grand nombre d'effets indésirables (EI) d'intensité légère à modérée liés au médicament a été rapporté dans le groupe OROBUPRE (73,9%) par rapport au groupe SUBUTEX (30,8%). Ces EI ont notamment été associées à un syndrome de sevrage (céphalées, arthralgie, rhinorrhée) et à une hypoesthésie (2 cas). L'étude réalisée en Inde a mis en évidence des cas de prurits plus importants dans le groupe OROBUPRE par rapport au groupe SUBUTEX. Aucun décès, événements indésirables graves n'ont été rapportés dans ces deux études.

Discussion :

Cette nouvelle formulation galénique avec un temps de dissolution en quelques secondes (2 minutes, temps médian dans les études cliniques) et une absorption plus importante peut apporter un intérêt dans le cadre des prises supervisées. Néanmoins, faute de données, il n'est actuellement pas possible d'apprécier dans quelle mesure OROBUPRE pourrait réduire ou augmenter le mésusage (injection et trafic) dont fait l'objet la buprénorphine en France.

De plus, la portée des résultats est limitée par les points suivants:

- il s'agit principalement d'étude de nature exclusivement descriptive, aucune démarche hypothético-déductive, ou de gestion de l'inflation du risque n'ont été prévus au protocole. L'absence de différence significative ne permet pas dans ce type de contexte de conclure à une tolérance « équivalente ». De plus, une absence de différence significative ne permet pas de conclure à une absence de différence, celle-ci pouvant être dû à un manque de puissance par exemple.
- la population étudiée dans les études de phase II n'est pas représentative car les patients dépendants à la cocaïne, amphétamines, benzodiazépines ou présentant un alcoolisme sévère, une insuffisance respiratoire, des injections d'antipsychotiques ou présentant un trouble psychiatrique ont été exclus. Ceci est particulièrement regrettable car les résultats ne peuvent pas être transposables à la population traitée en France. Cette limite est d'autant plus à considérer concernant les patients en insuffisance respiratoire car il s'agit de patients à fort risque de dépression respiratoire qui est le critère de jugement principal.
- l'étude réalisée en Inde peut ne pas être extrapolable à la population en Europe. Il n'y a pas eu d'études pour vérifier l'équivalence pharmacocinétique entre les deux populations.
- cette formulation nécessite des précautions d'utilisation par rapport aux autres spécialités à base de buprénorphine (SUBUTEX et ses génériques). OROBUPRE n'est pas interchangeable avec d'autres formulations de médicaments à base de buprénorphine en

comprimés sublinguaux du fait d'une biodisponibilité d'environ 30% plus élevée. Les posologies et les doses sont différentes pour un patient donné, ce qui nécessite une vigilance particulière de la part des cliniciens.

- cette nouvelle formulation galénique n'est pas appropriée chez les patients stabilisés avec de la buprénorphine sublinguale dosée en dessous de 2 mg dans la mesure où les dosages plus faibles ne sont pas disponibles sous la forme de lyophilisat oral alors qu'ils permettent l'arrêt progressif des traitements par buprénorphine, le maintien éventuel de patients stabilisés à des posologies inférieures à 2 mg par jour et le risque de rechute.

Sur la base des données d'efficacité et de tolérance et des traitements déjà disponibles dans la prise en charge de la pharmacodépendance aux opioïdes, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'OROBUPRE sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des malades.

08.5 Programme d'études

Selon le PGR, une étude PASS est prévue afin de caractériser le profil de tolérance en vie réelle et d'évaluer le risque de dépression respiratoire, le risque d'overdose, et de décès.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement substitutif des pharmacodépendances 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.

Deux agonistes des récepteurs μ aux opiacés sont utilisés en France dans le cadre d'un traitement de substitution aux opiacés :

- la méthadone, classée comme stupéfiant dont la prescription ne peut être instaurée que dans un CSAPA ou un établissement de soins,
- la buprénorphine haut dosage (BHD) sous la forme de SUBUTEX (médicament princeps) et ses génériques ou sous la forme de SUBOXONE (association BHD/naloxone), dont la prescription ne peut être instaurée par des médecins de ville.

Le choix du traitement substitutif aux opiacés doit être fait au cas par cas. Les différences de règles de prescription et les disparités dans l'offre de soins influent encore beaucoup sur ce choix du médicament de substitution aux opiacés par les patients et les prescripteurs. Cependant, la méthadone serait plus particulièrement adaptée en cas de :

- dépendance sévère,
- difficultés à renoncer à l'injection,
- comorbidité psychiatrique,
- polyconsommation (alcool, BZD, cocaïne),
- situation de grande précarité sociale,
- patients pour lesquels un traitement antalgique morphinique est nécessaire.

La buprénorphine, par le faible risque d'overdose qui lui est associé et son cadre de prescription plus souple, est un traitement de première intention. Néanmoins, son effet opiacé partiel peut induire une moindre stabilisation chez certains patients. L'amertume et le temps de dissolution peuvent parfois être considérés comme un inconvénient.

Les patients sous traitements de substitution aux opiacés diffèrent dans leur perception de ces traitements, entre médicaments et drogues. L'usage détourné est davantage marqué pour la buprénorphine que pour la méthadone, plus rarement injectée, dont le mode de dispensation est plus contrôlé, mais dont le mésusage peut provoquer des overdoses, avec une incidence des décès nettement plus élevée qu'avec la buprénorphine⁷.

Pour les formes galéniques plus solubles, le mésusage en injectable est d'autant plus à considérer. Néanmoins, lorsqu'un mésusage en injection existe, les complications locorégionales et générales peuvent être moins graves.

La Commission des stupéfiants et psychotropes² a considéré qu'OROBUPRE présentait un intérêt dans la prise en charge des patients dépendants aux opioïdes et des addictions au vu de la réduction du temps d'observation lors d'une prise supervisée de ce traitement et ce, malgré une absence de dosages intermédiaires et de la non-équivalence des doses entre les deux formulations. Le risque de détournement de la voie d'administration par voies injectable et nasale, et de trafic a été considéré comme similaire à celui des spécialités à base de buprénorphine haut dosage comprimé sublingual.

Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

La place d'OROBUPRE 2 et 8 mg dans la stratégie thérapeutique est la même que celle de SUBUTEX 2 et 8 mg.

De plus, étant donnée le temps de dissolution plus rapide, OROBUPRE peut permettre un confort d'utilisation et peut représenter une option utile autant pour les usagers que pour les équipes soignantes lors d'une prise supervisée.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

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

010.1 Service Médical Rendu

▮ La dépendance aux opiacés expose à des symptômes de tolérance pharmacologique, des manifestations de sevrage et à toutes les conséquences psycho-comportementales et sociales de la perte du contrôle de la consommation. De par leur puissance addictive, ces substances exposent à des risques de surdose mortelle. La pratique d'injections expose à des risques de contaminations infectieuses (infection HIV et hépatite C). La prévalence de troubles psychiques concomitants est très élevée.

▮ OROBUPRE est un traitement substitutif de la dépendance avérée aux opiacés.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables d'OROBUPRE est mal établi compte tenu de :

- la non-bioéquivalence démontrée,
- l'absence de données d'efficacité avec cette nouvelle formulation galénique,
- des incertitudes sur la tolérance évaluée dans une population non représentative des patients pharmacodépendants aux opioïdes.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

▮ Au même titre que les spécialités à base de buprénorphine en comprimés sublinguaux, OROBUPRE est un traitement de première intention. Ce médicament doit s'intégrer dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la pharmacodépendance aux opiacés en termes de comorbidités psychiatriques, de complications somatiques et de conséquences sociales sévères,
- l'incidence des complications somatiques telles que des overdoses ou des infections virales liées aux modalités d'usage chez les patients dépendants aux opiacés injectables,
- du besoin médical et de santé publique dans l'amélioration de la prise en charge de la toxicomanie, des conséquences délétères de l'injection I.V. de ces drogues et du possible usage détourné des traitements de substitution,
- la difficulté à apprécier dans quelle mesure OROBUPRE pourrait réduire ou augmenter le mésusage dont fait l'objet la buprénorphine en France,
- l'absence de démonstration du bénéfice de cette nouvelle présentation sur la qualité de vie,
- l'impact potentiel mais non démontré sur l'organisation des soins, notamment en milieu carcéral,

la Commission considère que, bien que le sevrage de la dépendance aux opiacés présente un intérêt pour la santé publique, OROBUPRE n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à ses alternatives.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OROBUPRE est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- le fait que les données disponibles reposent sur celles de SUBUTEX (comprimé sublingual) et sur des données pharmacocinétiques démontrant une non-bioéquivalence entre OROBUPRE et SUBUTEX,
- la non-interchangeabilité et le risque de confusion entre les deux formulations galéniques,
- les effets indésirables liés au syndrome de sevrage, de l'hypoesthésie et du prurit plus fréquents sous OROBUPRE que sous SUBUTEX,
- l'intérêt pratique de cette formulation lors d'une prise supervisée,
- l'absence de données sur le risque de mésusage lié à une formulation plus hydrosoluble que celle de SUBUTEX,

la Commission considère que les spécialités OROBUPRE 2 et 8 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SUBUTEX 2 et 8 mg.

010.3 Population cible

Selon le rapport de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) de Février 2018²², le nombre de bénéficiaires d'une délivrance de médicaments de substitution aux opiacés s'est stabilisé depuis ces 6 dernières années et est environ de 180 000 personnes dont 30 000 dans les centres de soins, d'accompagnement, et de prévention en addictologie (CSAPA), dans les structures hospitalières et en prison. La buprénorphine, hors association avec la naloxone, reste le traitement le plus fréquent chez environ deux tiers des patients.

Parmi les prescriptions en ville en 2016, environ 150 000 personnes ont bénéficié d'un remboursement de médicaments de substitution aux opiacés²³, 63% des bénéficiaires ont reçu de la buprénorphine à haut dosage, soit environ **95 000 personnes**.

La population d'OROBUPRE peut plus spécifiquement être celle pour lesquelles un mésusage est anticipé ou constaté et les patients incarcérées.

Parmi les sujets fréquentant les Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), les traitements agonistes de la dépendance aux opioïdes (méthadone et buprénorphine) représentent les produits présentant le problème le plus important ou motivant la prise en charge chez 2,6% d'entre eux, soit environ 7500 personnes par an, avec une hausse du sniff et de l'inhalation de la buprénorphine et une baisse de son injection.

En détention, environ 8% des détenus bénéficient un jour donné d'un traitement agoniste de la dépendance aux opioïdes (soit environ 5 600 personnes) (Enquête PREVACAR, 2008-2009). Approximativement 60% d'entre eux bénéficient d'un traitement par buprénorphine (soit environ 3 300 personnes).

Cependant, dans le cadre d'une prise en charge à long terme du patient, il est important que l'éventail des traitements disponibles en milieu carcéral et en ville reste le même. De plus, la supervision des traitements ne peut pas se substituer à une prise en charge globale.

Estimation

La population cible d'OROBUPRE est celle des sujets dépendants aux opiacés débutant ou continuant un traitement par buprénorphine haut dosage en France, soit environ 100 000 personnes.

²² Tableau de bord « traitement de substitutions aux opiacés ». Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), Février 2018.

²³ Données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'Assurance maladie (EGB), 2016.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement (délivrance fractionnée de 7 jours).

► Demandes de données

La Commission souhaite une surveillance particulière d'OROBUPRE par l'observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), compte-tenu des risques de mésusage potentiels associés à cette nouvelle formulation, notamment sur des pratiques d'injection.

► Autres demandes

La Commission regrette l'absence de mise à disposition d'un faible dosage (0,4 mg par exemple) du fait de son intérêt lors de l'arrêt progressif des traitements par buprénorphine ou du maintien éventuel de patients stabilisés à des posologies inférieures à 2 mg par jour.