



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 janvier 2022

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. SIXMO – Examen – Inscription (CT)

Pierre Cochat, Président.- Nous avons un expert qui doit nous rejoindre.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport de membre sur ce dossier, et l'expert externe n'a pas de lien identifié susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts. Je le fais entrer.

(Laurent Michel rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour et merci de vous joindre à nous. Désolé pour le retard, je sais que vous êtes un peu limité dans le temps. Nous allons essayer de faire vite mais bien. Nous allons commencer par présenter le dossier SIXMO par notre chef de projet. Ensuite, nous vous donnerons la parole puis nous aurons notre rapporteur interne méthodologiste, qui est Céline Eiden.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous examinons la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de SIXMO 74,2 milligrammes, implant de buprénorphine sous-cutané. La spécialité est indiquée dans le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Elle est réservée à des adultes traités par buprénorphine sublinguale à une posologie ne dépassant pas 8 milligrammes par jour et considérés comme cliniquement stabilisés.

La spécialité a obtenu l'AMM dans cette indication en juin 2019. Le principe actif de SIXMO est la buprénorphine. La buprénorphine a été mise sur le marché en France en 1996 dans le traitement substitutif de la dépendance aux opiacées. Les spécialités à base de buprénorphine sont principalement prescrites en cabinet de ville. Chaque dose de SIXMO est constituée de 4 implants sous-cutanés insérés au niveau de la face interne du bras. Prévus pour rester en place 6 mois, ces implants sont retirés à la fin du sixième mois après une insertion dans chaque bras, soit 1 an de traitement. La plupart des patients devront reprendre leur traitement substitutif par voie sublinguale.

Le laboratoire sollicite dans l'indication un SMR important, sans ISP, et une ASMR IV par rapport à la buprénorphine sublinguale. La demande repose essentiellement sur trois études cliniques que je vais vous résumer.

Nous avons deux études, PRO-805 et PRO-806, contrôlées versus placebo, multicentriques, randomisées, en double aveugle, qui ont été réalisées entre 2007 et 2011 chez des patients ambulatoires ayant un trouble de l'usage des opiacées pour lesquels un traitement substitutif était instauré. Les patients randomisés avaient suivi un traitement d'induction de 16 jours sous buprénorphine sublinguale à une posologie de 12 à 16 milligrammes par jour. Le principal opioïde consommé par ces patients était l'héroïne.

Dans l'étude PRO-806, un groupe comparateur était traité en ouvert par de la buprénorphine sublinguale. Dans ces deux études, la supériorité de SIXMO versus placebo a été démontrée sur le pourcentage de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites sur une période de 6 mois

de traitement. Les pourcentages moyens d'échantillons négatifs ont été de 37 % et 31 % dans les groupes SIXMO, contre 22 % et 13 % dans les groupes placebo, et de 33,5 % dans le bras ouvert buprénorphine sublinguale.

Au cours de ces deux études, des implants supplémentaires ont été insérés chez 20 % et 22 % des patients SIXMO, et chez 58 % et 39 % des patients placebo. Il est à noter qu'un supplément de buprénorphine sublinguale a été nécessaire chez 62 % et 40 % des patients SIXMO et chez 91 % et 67 % des patients placebo. Seuls 6 % des patients du groupe comparateur buprénorphine sublinguale ont reçu cette supplémentation.

L'étude PRO-814 de phase 3, l'étude pivot, multicentrique, randomisée, en double aveugle et double placebo, contrôlée versus comparatif actif, a été réalisée chez 177 patients ayant une dépendance aux opioïdes. Cette étude pivot a été conduite entre 2014 et 2015 dans 21 centres aux Etats-Unis. Les patients inclus étaient cliniquement stabilisés sous buprénorphine sublinguale à une posologie ne dépassant pas 8 milligrammes par jour.

L'objectif principal de cette étude était de démontrer la non-infériorité de SIXMO versus buprénorphine sublinguale au cours de 6 mois de traitement. Les patients avaient suivi un traitement par buprénorphine sublinguale durant les 6 mois précédant l'inclusion à une posologie ne dépassant pas 8 milligrammes par jour durant les 3 mois précédant la randomisation. Le principal opioïde consommé chez ces patients était un antalgique opioïde.

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de répondeurs, définis comme les patients n'ayant pas consommé d'opioïde illicite pendant plus de 2 mois sur 6 sur la base d'analyses de toxicologie urinaire et de consommations autodéclarées.

La non-infériorité de SIXMO versus buprénorphine sublinguale a été démontrée sur le critère principal. Le taux de répondeurs a été de 96,4 % dans le groupe SIXMO et de 87,6 % dans le groupe buprénorphine sublinguale. L'analyse de supériorité réalisée sur ce critère dans la population ITT a montré des résultats en faveur de SIXMO. Ce n'est pas le cas dans la population per protocol dans la population des patients ayant fourni tous les échantillons urinaires requis. Au cours de l'étude, un supplément de buprénorphine sublinguale a été nécessaire chez 18 % des patients du groupe SIXMO et 15 % des patients du groupe buprénorphine sublinguale.

L'analyse exploratoire des critères secondaires portant sur les pourcentages mensuels de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites, la mesure du désir et du besoin irréprensible de consommer sur des EVA, et la mesure des symptômes de sevrage, ne suggèrent pas de différence versus buprénorphine sublinguale sur ces critères.

Concernant la tolérance, le profil des événements indésirables hors site d'implantation de SIXMO est similaire à celui de la buprénorphine sublinguale. Les pourcentages d'événements indésirables à type de céphalées, constipations, somnolences, sont plus importants dans le groupe SIXMO que dans le groupe buprénorphine et semblent correspondre à un pic de concentration plasmatique de buprénorphine au cours de la première semaine post-insertion.

Le profil de tolérance spécifique de SIXMO est principalement lié au mode d'administration de la spécialité, sous forme d'implant sous-cutané. Des événements indésirables au niveau du

site d'implantation reliés au traitement ont été signalés chez 34 % des patients : douleurs, prurit, érythèmes, hématomes, saignements et œdèmes pour les plus fréquents. Par ailleurs, des événements indésirables liés à l'insertion et au retrait des implants ont été observés, et des cas de migration d'implant et de rupture d'implant ont été rapportés.

Céline Eiden a rédigé un rapport pour ce dossier et pourra revenir si besoin sur les données de pharmacocinétique et de tolérance de ce médicament commercialisé en 2016 aux Etats-Unis sous le nom de PROBUPHINE. Nous n'avons pas reçu de contribution de patients pour cette spécialité.

Le Docteur Laurent Michel a expertisé pour nous ce dossier. Monsieur Michel est psychiatre addictologue et Directeur médical du centre Pierre Nicole, CSAPA de la Croix-Rouge française à Paris.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Nous vous donnons la parole.

Laurent Michel.- D'accord. J'ai une présentation brève. Je vais répondre à un certain nombre de questions qui sont posées dans la demande de rapport. Je ne vais pas revenir sur les aspects méthodologiques, cela ira plus vite, puisque vous les avez déjà évoqués.

Il y avait une limite sur la représentativité de la population étudiée, puisque c'est une population stabilisée, caucasienne, insérée, initialement dépendante aux opioïdes prescrits, à la différence des deux autres études que vous avez évoquées. Evidemment, en tout cas en France, il y a peu de chances que ce soit cette population qui soit la population cible.

Je donne quelques éléments qui me paraissent cliniquement à considérer. C'est d'abord la question de la limitation à 8 milligrammes de buprénorphine maximum pour la population cible. C'est le bas de la fourchette des doses considérées comme moyennes, qui sont de 7 milligrammes à 15 milligrammes dans les méta-analyses et Cochrane. C'est la dose moyenne d'entretien recommandée officiellement en France, donc pour cela on y est. Il faut savoir que la médiane des doses quotidiennes moyennes prescrites est stable en France depuis 2011, mais a tendance à augmenter et a quand même augmenté, passant de 8 milligrammes à 8,4 milligrammes entre 2011 et 2016. En pratique clinique, beaucoup de patients ont quand même, même en phase de croisière, une posologie supérieure à 8 milligrammes.

Par ailleurs il y a deux cycles au maximum, soit 1 an de traitement. C'est ce qui est prévu et il n'y a pas d'expérience au-delà de cela, ce qui bien sûr est peu dans le parcours d'un sujet dépendant aux opioïdes. Cela le réserve donc à une indication qui est a priori contextuelle, c'est à dire pas sur un très long cours de traitement.

La population cible est celle des sujets stabilisés à 8 milligrammes au maximum, ce qui peut paraître contradictoire avec les bénéfices attendus qui sont évoqués dans les travaux présentés et qui sont ceux de l'amélioration de l'observance, qui est un critère a priori de stabilisation.

S'agissant des avantages, il y a :

- une stabilité plasmatique ;

- une meilleure observance, puisqu'elle n'est plus assujettie à une prise quotidienne mais à une dispensation régulière ;
- une discrétion et une absence de stigmatisation dans des contextes contraints, et il faut savoir que dans certains environnements il peut être problématique de laisser fondre sous la langue pendant cinq à dix minutes des comprimés de buprénorphine, notamment en détention ou dans d'autres lieux de privation de liberté ou de grande promiscuité sociale ;
- une autonomie vis-à-vis du suivi pendant six mois ;
- une possibilité de voyager ou d'évoluer dans des contextes où ces traitements ne sont pas autorisés, et pour ce qui est de voyager, il faut rappeler qu'il y a quand même 21 pays qui n'autorisent pas du tout le transport et l'utilisation de buprénorphine, donc cela peut être un élément pour certains patients ;
- un bénéfice en termes de consommation d'opioïdes, comme l'ont montré les études, même si c'est un effet qui s'épuise un peu au-delà d'un certain temps dans les deux études 805 et 806 ;
- une protection accrue vis-à-vis de l'overdose, puisqu'il y a une imprégnation plus régulière et un risque évidemment réduit de détournement.

S'agissant des inconvénients et des limites, il y a la question de la gestion de la douleur chez des personnes qui ont un traumatisme aigu ou une douleur chronique, et il est évident que l'implantation du SIXMO et donc une imprégnation par buprénorphine posent problème, comme chez les patients qui sont stabilisés sous buprénorphine, où il faut parfois switcher de molécule, ou lors d'interventions chirurgicales ou en cas d'inconscience lorsqu'il n'y a aucun élément qui signale que ce patient bénéficie d'un traitement par SIXMO.

Concernant la population cible, nous n'avons pas de statistique précise quant à savoir quelle est la proportion de la population stabilisée à 8 milligrammes. On sait quelle est la population qui est traitée par buprénorphine, mais celle stabilisée à 8 milligrammes, nous n'en avons pas d'estimation très précise.

Par ailleurs il a quand même un certain nombre d'effets indésirables locaux que vous avez évoqués, pour un tiers des sujets dans l'ensemble des trois études, avec une expulsion ou une saillie de l'implant chez 1 % des sujets, une rupture chez 11 % à 37 % des sujets dans ces études.

Concernant les conditions d'implant ou de retrait, il faut que ce soit un médecin disposant des compétences nécessaires pour pratiquer une intervention chirurgicale mineure et formé, et une prescription hospitalière ou en CSAPA, en sachant que la grande majorité des traitements par buprénorphine sont actuellement le fait de médecins généralistes en médecine de ville et non pas de médecins hospitaliers ou en CSAPA.

Il y a une limite de durée de 6 mois renouvelable 1 fois. C'est une période courte dans le parcours de nombreux patients dépendants aux opioïdes. S'il y a craving intense et prise d'opioïdes, seul un traitement d'appoint ponctuel peut être donné sans prescription associée.

Aussi, j'attire quand même l'attention parce que tous ces traitements qui sont à forme à libération prolongée pointent bien sûr systématiquement les populations qui sont dans des environnements contraints, notamment en prison. Il faut faire attention à l'indication

systématique de ces médicaments parce qu'il ne faut pas oublier que les aspects sécuritaires constituent réellement une forme de contrainte qui peut limiter la libre adhésion du patient. Il y a de nombreuses pressions qui se jouent en détention qui peuvent poser et limiter le choix réel des patients par rapport à cela, et il faut rappeler qu'il y a un principe d'équivalence qui doit être respecté en détention sur la disponibilité des traitements.

Pour conclure, sur le plan de la clinique, de mon point de vue de clinicien, SIXMO permet un élargissement très utile de l'éventail thérapeutique pour les patients dépendants aux opiacés. C'est une option supplémentaire nécessaire dans le panel des traitements mis à la disposition des personnes dépendantes aux opiacés.

La population concernée reste sans doute restreinte dans un pays où l'accès à la buprénorphine au dosage, comme la France, est large et souple. Nous avons beaucoup moins de contraintes que dans de nombreux pays, aussi bien en termes de prescription que de délivrance, jusqu'à 28 jours, donc l'accès à ces traitements n'est pas un souci majeur en France. Le critère de stabilité, à mon avis, ne doit pas être trop restrictif dans la mesure où il y a un bénéfice qui est observé dans les études, en termes d'adhésion au traitement et de prise d'opioïdes. Par contre, la limite est sans doute celle des 8 milligrammes par jour, qui peut poser problème pour un certain nombre d'usagers.

La cible est sans doute ceux qui souhaitent s'affranchir temporairement d'une prise quotidienne du traitement pour des raisons de lassitude d'une prise quotidienne de ce traitement, pour des raisons de confort, une nécessité d'autonomie ou d'évolution dans un contexte stigmatisant ou contraint, ou en raison d'aspects réglementaires pour les pays interdisant la buprénorphine au dosage.

Voilà les quelques éléments de mon rapport que je résume dans ces quelques diapositives.

Pierre Cochat, Président. - Merci beaucoup. Y a-t-il des commentaires ou des questions ? Moi, j'ai été sensible à un des éléments que vous avez donnés et que je trouve franchement très intéressant. C'est que vous avez parlé d'une protection accrue vis-à-vis du risque d'overdose. Est-ce vraiment quantifié ? Est-ce propre à ce traitement ? Que faut-il en faire ?

Laurent Michel. - Ce n'est pas quantifié, à ma connaissance, mais le principe général est qu'en assurant une morégnation régulière et soutenue en buprénorphine au dosage, on a théoriquement une meilleure protection. Il faut avoir en tête les particularités de la buprénorphine vis-à-vis de cela. C'est un agoniste partiel antagoniste des récepteurs opioïdes. C'est donc un médicament théoriquement associé à un effet plafond et qui bloque en grande partie l'effet des autres opioïdes, ce qui fait qu'il y a un risque d'overdose très minime chez les sujets qui sont traités par buprénorphine, et quand cela survient, c'est souvent quand il y a des discontinuités de traitement ou des associations massives avec d'autres médicaments potentialisants. On peut donc considérer, mais nous n'avons pas de données précises là-dessus, qu'une protection contre les risques d'overdose devrait être accrue.

Pierre Cochat, Président. - Je vais donner la parole à Céline pour l'expertise méthodologique.

Céline Eiden, membre de la CT.- Je ne vais pas revenir sur ce qui a déjà été dit. Ici, c'est pour vous présenter visuellement l'implant SIXMO. Ce sont quatre bâtonnets qui vont être insérés en sous-cutané pour avoir cette dose de 80 milligrammes tout au long de ces six mois.

La diapositive suivante vous donne des chiffres pour une potentielle estimation. Ces chiffres proviennent soit des données de vente des laboratoires, soit des données de remboursement. Les patients sous buprénorphine actuellement en France sont estimés à 109 000 patients, avec une posologie moyenne de 8 milligrammes, mais comme l'a dit le Docteur Michel juste avant il est toujours très difficile d'estimer le nombre de patients stabilisés.

Sur les données disponibles par rapport à ces trois études, ce que je voulais juste mettre en exergue par rapport à ce qui a été dit, c'est que les deux premières étaient dans un contexte d'initiation de traitement, alors que celle qui répond à l'heure actuelle à l'indication est bien l'étude PRO-814.

Concernant les remarques que je pourrais faire sur la PRO-814, le terme « stabilisés » sous buprénorphine sublinguale depuis six mois correspondait aux critères suivants : une dose reçue de buprénorphine sublinguale inférieure ou égale à 8 milligrammes par jour pendant au moins les 90 derniers jours, avec aucun résultat toxicologique urinaire positif pour des opioïdes illicites au cours des 90 derniers jours.

Cela a déjà été dit, mais il est à noter que l'opioïde primaire qui faisait l'objet d'abus était majoritairement des analgésiques opioïdes sur ordonnance, donc on voit une population plutôt américaine. L'un des critères d'exclusion était un diagnostic de troubles de l'usage liés à des substances psychoactives autres que les opioïdes, par exemple un trouble de l'usage de l'alcool, de la cocaïne ou des sédatifs. Je veux rappeler que la supplémentation en buprénorphine sublinguale était autorisée, donc même sous 80 milligrammes SIXMO, il y a des patients qui ont nécessité une prise sublinguale pour arriver à une concentration plasmatique qui leur permettait de répondre à une efficacité. Il n'y avait aucune donnée sur la satisfaction globale des patients ou par rapport à la qualité de vie. Mon intervention était plus par rapport à cela.

Sur les données pharmacocinétiques, je rappelle que les concentrations sanguines de référence sont variables suivant les sources et les auteurs et qu'en clinique, on ne dose pas la concentration plasmatique, on fait un dépistage urinaire, mais c'est pour avoir des éléments par rapport à cet implant. On estime que l'état d'équilibre à 24 heures est entre 1 à 10 nanogrammes par millilitre. Vous voyez à gauche la courbe de l'implant comparé à de la buprénorphine sublinguale à 16 milligrammes. Au début, sur les premiers 21 jours, vous voyez une valeur élevée, en tout cas équivalente à ce fameux pic. Ensuite, après 21 jours, cette concentration diminue et reste stable, aux alentours de 1 nanogramme par millilitre.

L'une des problématiques était le risque, en début de traitement, d'avoir des événements indésirables liés à des surdoses. Nous avons quelques éléments, de la somnolence, quelques effets liés sûrement à une variation entre le traitement d'avant et le traitement d'après, mais ce pic est quand même assez faible. Il est inférieur à 5 nanogrammes par millilitre. La concentration moyenne attendue sur de la buprénorphine sublinguale à 8 milligrammes est de 5,8 nanogrammes par millilitre, donc entre 1 et 8. Cela permet de calculer les paramètres

pharmacocinétiques de SIXMO, qui sont sur une Cmax à 3 et une Tmax aux alentours de 15 heures.

Sur le profil de tolérance, c'est vraiment principalement lié à la procédure d'implantation. Au cours des études, ils ont changé la procédure d'implantation parce qu'au départ cela posait vraiment souci. Ensuite ils ont formé, donc on s'attend à ce que sur PRO-814 il y ait de moins en moins de problématiques de procédure d'implantation. Il reste quand même 10 % d'implants cassés ou de problématiques liées à ces implants. Les risques incluent des réactions au site d'insertion, des infections, des saignements, des ruptures. Ces ruptures se font lors du retrait, parce que c'est fibrosé donc je pense qu'à ce moment-là tout l'implant n'est pas retiré. Ils finissent par les retirer quand même, mais ils considèrent que c'est non cliniquement pertinent. Après, on l'a déjà dit, il n'existe pas de données d'utilisation de SIXMO au-delà de deux cycles de traitement.

Concernant les effets indésirables, le chef de projet l'a dit, ce sont essentiellement les céphalées, la constipation et la somnolence. Sous SIXMO, la gestion de la dépression respiratoire en cas d'utilisation concomitante d'alcool ou d'autres dépresseurs respiratoires risque d'être sûrement un peu plus compliquée, et la gestion d'antalgie aussi.

Pour la dernière slide, j'ai fait une extraction de la base de données mondiale de surveillance, qui s'appelle Vigibase, parce que SIXMO existe aux États-Unis sous le nom de PROBUPHINE depuis maintenant quelques années. S'agissant des événements qui ont été déclarés en post-AMM en surveillance, il y a 106 cas qui sont dans la base entre 2017 et 2021. Les notificateurs sont principalement les patients. La majorité des effets est jugée non grave. Par rapport à une estimation d'un nombre maximum de 395 patients-années d'utilisation aux États-Unis depuis 2018, vous voyez que les principaux effets rapportés sont finalement un syndrome de sevrage ou un manque d'efficacité du produit ce qui correspond aussi à ce pourcentage de patients qui prend de la buprénorphine en plus pour avoir un effet.

Certains arguments donnés par le laboratoire sont :

- de diminuer le risque d'intoxication accidentelle chez l'enfant, chez des patients qui ont justement leur traitement à la maison, mais là il n'y a pas du tout d'étude présentée ;
- que la forme à libération prolongée réduirait le risque de non-observance ou améliorerait l'accessibilité du traitement dans des zones médicales où on ne l'aurait pas, mais il n'y a pas du tout d'étude présentée ;
- d'améliorer la qualité de vie, et là non plus vous n'avez pas d'étude présentée.

Les limites ont déjà été présentées : c'est une population difficile identifiable, il y a des éléments de tolérance non négligeables, et pour un clinicien, quid de la gestion de l'antalgie post-implantation de SIXMO ?

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup. Nous avons d'autres questions. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voulais savoir pourquoi il y avait cette limite d'un an de traitement maximal. Est-ce pour des raisons de sécurité liées à l'implant lui-même ?

Céline Eiden, membre de la CT.- C'est parce qu'il n'y a pas plus d'études. Je pense que nous n'avions pas plus d'éléments donnant plus de deux cycles.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Absolument. Il y a des études en cours sur le fait d'insérer ces implants à d'autres endroits que les bras parce qu'a priori, au même endroit ce serait plutôt délétère pour des raisons de fibrose et autres.

Laurent Michel.- Si je peux me permettre, j'ai vu, je ne sais plus dans quel contexte, un film montrant l'implantation et surtout le retrait des implants. Ce n'est pas tout à fait anodin, comme pratique. Je dirais que c'est très fibrosé pour beaucoup de sujets, et à mon avis ce n'est pas à la portée du médecin lambda. Je comprends qu'il y ait beaucoup de ruptures d'implant au moment du retrait parce que c'est très fibrosé et c'est un peu de la boucherie, quand même.

Céline Eiden, membre de la CT.- L'implant n'est pas radio-opaque, donc jamais il vient à migrer on n'a pas de réchappe.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Cela nécessite de l'échographie ou de l'IRM pour retrouver des implants migrés.

Pierre Cochat, Président.- Ok. François ?

François Lacoïn, membre de la CT.- J'ai deux ou trois petites questions ou remarques. D'abord, je veux revenir sur les patients stabilisés. Cela me paraît extrêmement difficile. Il me semblait avoir lu dans le dossier que le patient stabilisé était le patient à dose stable depuis un mois. J'ai peut-être lu un peu vite, et c'est peut-être plus qu'un mois dans l'indication, dans l'AMM, mais autant dans les études on a quelques données, les patients sont suivis et on a des dosages urinaires, autant ce critère « stabilisé » me paraît quand même difficile à évaluer en ville. C'est la première chose.

La deuxième question que je me pose est la suivante. Si chez ces patients on a du mal à évaluer ce que c'est que « stabilisé », on n'a pas parlé du suivi en dehors du traitement. On en parle bien chez des patients suivis sur le plan psychologique, social, etc., mais a-t-on des études chez ces patients, justement ? C'est très difficile, parce qu'en ville on ne va plus voir ces patients pendant six mois. Qu'en est-il du suivi psychosocial, médical, psychologique de ces patients, si on leur met ces implants et que pendant six mois ils disparaissent de la circulation ? Je ne sais pas comment on a évalué cela, mais cela me pose question dans la pratique avec les patients que nous voyons en cabinet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Le RCP du produit mentionne qu'il faut de toute façon un suivi régulier, c'est-à-dire pas une fois tous les six mois.

François Lacoïn, membre de la CT.- Oui, mais on connaît la difficulté de suivre ces patients. Quand ils sont obligés de revenir parce qu'ils ont une prescription pour 28 jours, ils reviennent. Maintenant, s'ils ont un implant pour six mois, je vous fiche mon billet que pour un certain nombre, nous ne les reverrons pas.

Après, il y a encore autre chose. Potentiellement, il y a beaucoup de patients si on prend cette dose de 8 milligrammes et les stabilisés avec des critères souples. Il va donc y avoir un accès

difficile aux centres de prescription, puisque c'est réservé en termes de prescriptions et que les généralistes ne peuvent pas le prescrire. Là, cela risque un peu de poser problème.

Après, je me posais des questions sur l'implantation. C'est pareil, je n'ai pas vu ce qu'il en est. Je pense que le retrait est toujours difficile, beaucoup plus difficile que l'implantation. Est-ce que les implantations sont difficiles ? Quand nous implantons assez facilement des implants de progestérone, en termes de contraception, en médecine de ville, les médecins ont été formés et ils savent faire. Ce n'est pas très difficile. Pour le retrait, je vous avoue que c'est plus facile de les mettre que de les enlever, parce que quand on les retire on les cherche, on n'arrive pas à les trouver, on n'arrive pas à les coincer. Cela nécessite un peu de gymnastique et finalement on y passe pas mal de temps. Je suis bien d'accord.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il est mentionné que ces interventions d'insertion et de retrait doivent être réalisées en établissement de santé et par des professionnels formés aux procédures d'implant et de retrait de SIXMO.

François Lacoïn, membre de la CT.- Bien sûr qu'il faut qu'ils soient formés, mais une fois qu'ils sont formés, ce n'est pas forcément en établissement de santé. Je n'en sais rien. Je voulais savoir le lien qu'il y avait entre les deux, parce que cela ne me paraît pas évident. C'était ma question aussi.

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas si nous avons les éléments de réponse.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Peut-être que Monsieur Michel les a.

Laurent Michel.- Sur quelle question ? Il y a plusieurs questions.

François Lacoïn, membre de la CT.- La première était sur les stabilisés en ville. Je trouve que c'est difficile. Je ne vais pas repartir de la technique, je pense que c'est très annexe. Il y a ensuite le problème du suivi de ces patients, qui à mon avis vont être moins bien suivis sur le plan psychosocial si on ne les revoit pas pendant six mois.

Laurent Michel.- Sur la stabilité en ville, je dirais que beaucoup des patients que je suis en ambulatoire strict ont une posologie supérieure à 8 milligrammes, donc ils vont être exclus de toute façon de cette indication. La stabilité est un élément qui est un peu détaillé dans les travaux, mais qui peut être conçu de manière assez large, à mon avis.

Surtout, en termes d'observance et de consommation d'opioïdes associés, puisque ce qui apparaît nettement supérieur par rapport à la forme sublinguale ce sont les tests urinaires négatifs, je pense que le réserver strictement à des personnes qui sont stabilisées depuis très longtemps à une posologie standard a moyennement de sens. Je pense justement que l'indication serait plutôt chez des gens qui sont un peu en difficulté dans la gestion de leur traitement, et pour lesquels il peut y avoir un bénéfice à ce qu'il y ait un implant pour des raisons X ou Y. Maintenant, c'est ce que je peux en percevoir. Il y a aussi toutes les personnes qui sont dans des environnements qui ne se prêtent pas à une prise quotidienne.

Sur la question du suivi, c'est une évidence que le suivi est global. Simplement, il faut rappeler que dans cette demande AMM, c'est un traitement maximum pour un an, sans possibilité de prescrire en complément de la buprénorphine si la personne a besoin de plus de

8 milligrammes. Par conséquent, il faut clairement qu'il y ait un suivi en théorie. Ceci dit, en toute logique, il y a des populations qui ont besoin de s'affranchir d'un suivi sur une courte période de temps pour des raisons X ou Y et qui peuvent en bénéficier, donc cela peut paraître paradoxal, mais à mon avis c'est aussi pour ceux qui nécessitent de pouvoir s'affranchir d'un suivi qu'il y a une indication temporaire.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En sachant que 18 % des patients ont quand même nécessité la prise par voie sublinguale de buprénorphine supplémentaire dans l'étude.

Laurent Michel.- C'est loin d'être négligeable, puisque cela veut dire quasiment 1 sur 5 et c'est chez les gens qui étaient sélectionnés pour ne pas être consommateurs d'alcool, d'autres produits, donc des gens que nous voyons quand même très, très peu dans notre pratique courante, en tout cas en CSAPA. Peut-être qu'on les voit un peu plus en libéral mais nous les voyons très peu en CSAPA.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons un commentaire de Francis Bonnet.

Francis Bonnet, membre de la CT.- C'est juste un bref commentaire sur ce qui a été mis en exergue concernant la difficulté de traiter la douleur dans le cadre notamment du peropératoire. En fait, c'est vrai que chez les sujets en situation d'addiction qui prennent des agonistes ou des agonistes antagonistes, c'est un peu plus compliqué de prendre en charge la douleur. Maintenant, il y a des stratégies que je ne développe pas là, mais il y a des stratégies pour traiter la douleur sans opiacés dans le cadre du périopératoire.

Si jamais on est amené à donner des opiacés, et c'est l'expérience du traitement avec la buprénorphine, de toute façon il y a une possibilité de titration qui fait que l'on « overpass » l'effet de l'agoniste antagoniste. Il suffit de titrer la bonne dose d'équivalent morphine ou d'équivalent agoniste pur pour arriver à gérer le problème, donc c'est une difficulté, mais finalement probablement pas plus que ne l'est celle d'un traitement par la buprénorphine.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Nous avons une dernière question d'Albert Trinh-Duc.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- Finalement, Monsieur Michel, nous avons du mal à voir la place de ce médicament au fur et à mesure de la discussion. Vous avez dit que 20 % en prennent en plus alors que l'idée était peut-être que ce soit pour des personnes dont vous parliez tout à l'heure, en situation de privation de liberté ou qui partent à l'étranger. Ce n'est pas aussi vrai que cela, parce qu'ils en prennent quand même. Le dosage est faible, donc ces patients ont parfois besoin d'avoir une petite rallonge supplémentaire. Finalement, dans votre expérience, voyez-vous cette patientèle potentielle qui pourrait bénéficier de ce traitement ?

Laurent Michel.- Très honnêtement, je ne la vois pas trop, aussi bien en termes d'indication proprement dite que de contraintes périphériques, c'est-à-dire le fait de devoir aller à l'hôpital pour faire l'implant, les conditions de retrait. Je pense qu'il faut un contexte très particulier pour qu'un certain nombre de désavantages qui sont évidents, comme la limitation de posologie, la possibilité que ce ne soit pas complètement satisfaisant, ne l'emportent sur le reste.

Je pense que de toute façon c'est un élément complémentaire utile, mais cela ne concernera sans doute qu'une petite fraction de la population des usagers dépendants de l'opioïde, et sans doute dans un contexte particulier, parce qu'un an maximum, ce n'est qu'une partie courte du traitement des personnes dépendantes aux opioïdes, pour la majorité.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- Par ailleurs, compte tenu des difficultés techniques de mise en place et de retrait, je comprends qu'ils ne fassent pas cela plus de deux fois. Je pense qu'après, chat échaudé craint l'eau froide.

Laurent Michel.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci beaucoup, en tout cas. Merci pour vos interventions et vos précisions. Nous allons maintenant discuter entre nous et voter. Au revoir.

(Laurent Michel quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas si vous aviez d'autres questions ou commentaires, avec Céline éventuellement et notre chef de projet. Le Bureau proposait un SMR modéré, une ASMR V dans la stratégie compte tenu des différentes limites du dossier dont nous avons parlé, à la fois sur le produit et sur son évaluation. Je ne sais pas si notre chef de projet et Céline voulaient commenter sur cette proposition. Pour moi, ce qui a été dit va bien dans le sens de cela.

Céline Eiden, membre de la CT.- C'est ce que nous avons pointé aussi.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Nous pouvons voter là-dessus.

Michel Clanet, Vice-Président.- J'ai été quand même un peu touché par le dernier commentaire de notre expert. On se rend compte que même lui, alors qu'il avait identifié une petite population dans son rapport, revient un peu en arrière à mon avis. Pour moi, c'est plus un SMR faible qu'un SMR modéré. Je ne vois pas très bien à qui cela va bénéficier, surtout avec les contraintes qu'il y a. Il le faut peut-être dans l'arsenal thérapeutique, mais c'est quand même un service médical très limité.

Pierre Cochat, Président.- Oui et non. Même si la population est très petite, est-ce que pour autant le SMR doit être réduit ? Je ne sais pas. On joue un peu sur les mots.

François Bonnet, membre de la CT.- Il y a le problème des détenus, quand même. Je trouve qu'en pratique, cela peut être une indication intéressante parce que c'est vraiment un problème.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- Les détenus bénéficient d'une consultation IDE tous les jours, sept jours sur sept.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Nous votons là-dessus, mais pourquoi pas ? Nous proposons de voter sur la base d'un SMR modéré et d'une ASMR V. Il n'y avait pas de demande d'ISP ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Compte tenu du nombre de présents et de leur statut, Mesdames Eiden, Locher et Barka ne prennent pas part au vote. Nous avons 17 voix pour un SMR modéré et 5 voix pour un SMR faible. Nous avons 22 voix pour une ASMR V dans la stratégie. C'est donc un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie.

Pierre Cochat, Président.- Merci. C'est un peu dommage que notre système fasse en sorte que Céline, qui était experte, n'ait finalement pas voté. C'est le fonctionnement de la commission, mais il y a un petit paradoxe.

Céline Eiden, membre de la CT.- C'est mieux, comme cela il n'y a aucun conflit d'intérêts.

Pierre Cochat, Président.- Ce n'est plus du conflit d'intérêts, à ce stade. Merci à tous. L'adoptons-nous sur table ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Nous l'adopterons la fois prochaine. Il y a un petit exercice de rédaction sur la stratégie notamment.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire