



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 04 janvier 2023

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. Examen inscription : BUVIDAL 160 mg (buprénorphine) (CT-19818) MEDIPHA SANTE

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On passe au BUVIDAL. Madame Taruffi, bienvenue. Nous sommes ravis de pouvoir travailler avec vous autour de ce dossier BUVIDAL. Notre chef de projet va présenter le dossier, puis on vous donnera la parole pour nous présenter votre expertise. Nous avons également une évaluation interne faite par Madame Céline Eiden.

Une chef de projet, pour la HAS.- Nous examinons la demande d'inscription aux collectivités de BUVIDAL 160 mg buprénorphine en solution injectable à libération prolongée dans le traitement de la dépendance aux opioïdes. BUVIDAL 160 mg est un complément de gamme des spécialités BUVIDAL 8 à 128 mg qui a une AMM octroyée en novembre 2018. Cette dose de 160 mg avait été retirée de la demande d'AMM initiale.

Les spécialités BUVIDAL 8 à 128 mg sont inscrites en collectivité depuis mai 2021 avec un SMR important. La prescription et l'administration de BUVIDAL est réservée aux médecins exerçant en CSAPA et aux médecins hospitaliers. Les quatre doses hebdomadaires 8, 16, 24 et 32 mg correspondent à des posologies quotidiennes de buprénorphine sublingual allant de 2 à 24 mg/jour. Les doses mensuelles 64, 96 et 128 mg correspondent à des posologies quotidiennes de buprénorphine allant de 8 à 24 mg/jour.

BUVIDAL 160 mg a obtenu l'AMM en mars 2021 dans l'indication. La dose mensuelle de cette spécialité dosée à 160 mg correspond à une posologie quotidienne de buprénorphine sublingual allant de 26 à 32 mg/jour, supérieure à la posologie maximale autorisée par les AMM de buprénorphine oral de 24 mg/jour.

Le Docteur Floriane Taruffi est addictologue au sein du CSAPA du CHU de Montpellier. Elle a eu la gentillesse d'expertiser ce dossier et va nous présenter brièvement les données d'efficacité de BUVIDAL 160 mg qui repose essentiellement sur l'étude de phase III HS-17-421 déjà déposée lors de l'examen des spécialités BUVIDAL 8 à 128 mg. Les données de tolérance de buprénorphine 160 mg sont très limitées.

Céline pourra nous apporter son expertise sur les données cinétiques disponibles pour ce dosage.

M^{me} le D^r TARUFFI.- Bonjour. Merci à vous de m'accueillir. L'essai d'efficacité de phase III regroupait 428 patients, mais seulement peu de patients sous BUVIDAL 160 mg. La proportion est faible de patients traités par BUVIDAL 160. Dans cette étude, on a peu d'informations sur la posologie de buprénorphine sublingual que les patients avaient avant l'introduction de BUVIDAL 160. On ne connaît pas non plus les antécédents par d'autres traitements substitutifs des opiacés, notamment la méthadone. On ne connaît pas les modalités d'augmentation de la posologie pour atteindre la posologie de BUVIDAL 160. Ce n'est pas décrit si l'on fait un switch directement de la prise sublinguale ou si l'on augmente la posologie de BUVIDAL 128.

Un point important à souligner, il n'y a pas normalement d'équivalence de BUVIDAL 160 pour la buprénorphine sublingual. L'équivalence présentée est hors AMM. Cela équivaut à des

posologies de buprénorphine sublingual de 26 à 32 mg. C'est un mésusage de la buprénorphine. En pratique, cela représente peu de patients dans notre file active.

Autre point à souligner dans cette étude d'efficacité de phase III, le comparatif était la naloxone. C'est un produit peu utilisé et peu prescrit en pratique.

Une chef de projet, pour la HAS.- On parle de l'association buprénorphine/naloxone.

M^{me} le D^r TARUFFI.- Dans les autres études présentées, il n'y a pas d'analyse en sous-groupes. Sur toutes les études présentées, seulement 83 patients bénéficiaient du BUVIDAL 160, ce qui représente à peu près 5 % de tous les patients des études.

On a aussi peu d'informations sur la tolérance et les effets secondaires. Le rapport efficacité-tolérance n'est pas bien établi.

J'insiste, le BUVIDAL 160, c'est l'équivalence pour des posologies de buprénorphine hors AMM.

Au niveau de la cinétique, ce qui m'embête, c'est que les données ont été extrapolées et que les études n'ont pas été faites sur des patients pour des posologies aussi hautes de buprénorphine. C'est compliqué.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Céline.

M^{me} le D^r EIDEN.- Un avis de la Commission de Transparence a été rendu au mois de mars 2021 concernant la gamme BUVIDAL. Un SMR important a été rendu avec une ASMR IV dans les limites suivantes :

- incertitudes sur la pertinence clinique de la démonstration de supériorité versus buprénorphine/naloxone sur la fonction de distribution cumulative du pourcentage de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites ;
- absence de données comparatives versus méthadone par voie orale

Le laboratoire revendique une demande d'inscription de buprénorphine 160 mg, donc un dosage mensuel avec un SMR important et une ASMR IV, au même titre que le reste de la spécialité de la gamme. Or, aucune nouvelle donnée clinique ne nous est apportée au motif que pour lui, cela figurait déjà dans les essais cliniques. Comme l'a dit Floriane, il y a eu très peu de patients.

Lors de cette demande initiale, des remarques avaient été soulevées sur ce dosage 160 mg :

- un manque de données de caractérisation du profil pharmacocinétique ;
- un manque de preuve de proportionnalité de doses ;
- un manque sur les concentrations d'équilibre non-atteintes à la quatrième dose ;
- l'absence d'utilisation de données pour intégrer le modèle de PK-pop.

Entre-temps, en 2015, la firme a fait une étude HS-15-549 avec 66 participants. Il a intégré des patients sur le dosage 160 mg, ce qui lui a permis d'incrémenter des données complémentaires dans le modèle PK-pop et de répondre à ces doutes sur le profil pharmacocinétique, notamment la proportionnalité de doses. La concentration d'équilibre reste très variables au niveau de la quatrième dose et il y a très peu d'informations supplémentaires.

Le rationnel du laboratoire par rapport à cette extension de gamme à 160 mg nous dit qu'il y a deux situations :

- Des patients qui seraient à 26 ou 32 mg de buprénorphine sublingual. Or actuellement, en France, c'est une situation hors AMM. Il est bien écrit dans le RCP de la bibliographie que la posologie maximale journalière, c'est 24 mg. Pourquoi ? Parce qu'il y a un effet seuil en lien avec ce produit. Ce n'est pas parce qu'on augmente les doses que forcément, on aura un effet supplémentaire. Je vous rappelle que c'est un agoniste partiel.
- Une réponse sous-optimale au dosage 128 mg, mais il met les cliniciens dans une situation où on se retrouvera sur des dosages équivalents hors AMM. Il ne présente pas de données supplémentaires et pas de comparaison avec la possibilité de mettre sous méthadone.

Pour moi, il est très compliqué de trouver une place dans la stratégie à cette posologie supplémentaire.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci. On avait la même approche en discutant en bureau hier. C'est une question que je veux poser à Madame Taruffi. Est-ce que BUVIDAL 160 mg est utile aujourd'hui pour les psychiatres et les addictologues qui prennent en charge ces patients ?

M^{me} le D^r TARUFFI.- C'est difficile de conclure car peu de patients ont bénéficié du BUVIDAL 160 mg dans les études. On ne sait pas si les patients ont déjà bénéficié d'un autre traitement substitutif comme la méthadone ou une autre forme de buprénorphine. On devrait déjà avoir plus d'informations sur ce qui a déjà été proposé aux patients parce que les données des études sont assez pauvres.

Je tiens à souligner l'hétérogénéité des prescriptions et des pratiques dans les CSAPA. Certains CSAPA ont peut-être plus de patients avec des posologies hors AMM de BUVIDAL que nous. Chez nous, il y a très peu de patients sous buprénorphine sublingual à plus de 24 mg, Pour ma pratique, cela représenterait très peu de patients.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Francis.

M. le P^r BONNET.- Pour les patients qui ont reçu ces doses-là, est-ce qu'on a une idée de la durée des traitements ? Est-ce qu'ils ont été maintenus à ces traitements-là ou est-ce qu'il y a eu une désescalade de doses ? C'est ma première question.

La deuxième question, passer à la fonction cutanée, c'est d'espacer les doses. Est-ce que le fait de donner une dose plus importante permet de rallonger l'intervalle entre deux doses ou pas ?

M^{me} le D^r TARUFFI.- Dans les études, on ne sait pas pendant combien de temps ils ont bénéficié du BUVIDAL 160 mg. L'étude de phase III a été réalisée sur 24 semaines. On peut imaginer qu'en ayant du BUVIDAL 160 mg, cela permettrait d'espacer les doses par rapport aux patients qui ont du BUVIDAL 128 mg.

M^{me} le D^r EIDEN.- En sachant que normalement, elles sont mensuelles toutes les deux.

M^{me} le D^r TARUFFI.- Elles sont mensuelles à plus ou moins une semaine.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Des questions ? Madame Taruffi, on vous remercie. On va délibérer sur ce médicament. Vous nous avez éclairés autant que vous le pouvez. Merci.

Je ne sais pas si vous avez des commentaires particuliers. Le dossier nous paraissait premièrement bien faible. Deuxièmement, il nous semblait que donner un avis favorable à un médicament qui arrive à des doses hors AMM dans un contexte où très vraisemblablement, dans la majorité où la quasi-majorité des cas, cela ne sert à rien d'augmenter les doses parce qu'on est dans une situation où on est dans une saturation des récepteurs, nous avons envisagé plutôt un SMR insuffisant.

Je ne sais pas ce qu'en pense Francis.

M. le P^r BONNET.- Je pense la même chose. Il n'y a aucune donnée. Je suis impressionné par les doses. C'est vrai que le buprénorphine en surdosage, c'est moins préoccupant, mais quand il y en a, c'est difficile à antagoniser. Cela n'a pas été mentionné, mais c'est un risque.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Pour ma part, je trouve que c'est dommage qu'il n'y ait pas de contribution d'association d'usagers. Je ne sais pas si elles ont été contactées.

Une chef de projet, pour la HAS.- Elles avaient été contactées lors de la première inscription, tout à fait. Il n'y avait pas vraiment de demande.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On ne vote plus SMR suffisant ou insuffisant, on vote le SMR tout simplement.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 20 votants, insuffisant à l'unanimité.