



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 NOVEMBRE 2020

buprénorphine

**BUVIDAL 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg, 128 mg, solution injectable
à libération prolongée**

Prise en charge temporaire

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de prise en charge temporaire de BUVIDAL, solution injectable à libération prolongée (buprénorphine) dans l'indication du « traitement de la dépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de 16 ans ou plus », en application des articles L.162-16-5-2, II et R.163-32-1, II et suivants du code de la sécurité sociale.

Ce médicament n'a pas fait l'objet d'ATU nominative ou de cohorte dans l'indication précitée. Il a obtenu l'AMM par une procédure centralisée dans cette indication le 22 novembre 2018.

BUVIDAL (buprénorphine) est une forme galénique de buprénorphine en injection par voie sous-cutanée, à libération prolongée, permettant d'administrer la buprénorphine en une injection sous-cutanée hebdomadaire ou une injection mensuelle au lieu des prises quotidiennes requises avec les formes actuelles de buprénorphine, associées ou non à la naloxone.

La demande d'accès est sollicitée par le laboratoire dans l'indication de l'AMM uniquement « dans les prisons et autres lieux de détention ».

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée.

02 APPRECIATION DES 5 CRITERES PREVUS A L'ARTICLE R.163-32-1, I DU CODE DE LA SECURITE SOCIALE

L'appréciation des 5 critères prévus à l'article R.163-32-1, I du code de la sécurité sociale ne préjuge pas de l'avis de la commission de la transparence en vue de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de BUVIDAL (buprénorphine) dans l'indication concernée qui sera rendu ultérieurement.

02.1 Gravité ou rareté de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

La dépendance aux opiacés expose à des symptômes de tolérance pharmacologique, des manifestations de sevrage, et toutes les conséquences psycho-comportementales et sociales de la perte du contrôle de la consommation. Du fait de 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.

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). Leur efficacité et leur apport en termes de santé publique sont majeurs lorsqu'ils sont pris correctement.

La méthadone est actuellement soumise à une prescription initiale réservée aux médecins exerçant dans les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) et aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes (ce qui inclut les praticiens exerçant en milieu pénitentiaire). Un traitement par buprénorphine haut dosage peut être instauré par des médecins de ville.

Le cadre réglementaire d'organisation des soins en détention en France¹ autorise des modalités d'instauration et de renouvellement des traitements de substitution aux opiacés (TSO) strictement identiques à celles existant en milieu libre, mais d'importantes disparités existent encore dans l'accessibilité, la diversification ainsi que les modalités de prescription ou de dispensation de ces thérapeutiques. Le « Guide des traitements de substitution aux opiacés en milieu carcéral »² rappelle les bonnes pratiques concernant la prescription à l'entrée en détention, le renouvellement, la délivrance, le mésusage, la co-prescription, et la prise en charge globale des patients.

Ces pratiques doivent être axées sur la continuité des soins et le maintien d'une proximité clinique avec les patients. En milieu pénitentiaire, les conditions de délivrance des TSO sont essentiellement influencées par deux facteurs qui, bien qu'ils ne soient pas spécifiques à ce milieu, y prennent une acuité particulière : le détournement/mésusage de buprénorphine et le risque d'overdose lié aux caractéristiques pharmacologiques de la méthadone.

Le mésusage de la buprénorphine traduit souvent des modalités de prise en charge inadaptées à la situation clinique et globale du patient. De plus, l'anxiété et le stress associés à l'incarcération favorisent une diversion d'usage à visée auto-thérapeutique ou récréative. Dans ce contexte, une délivrance quotidienne supervisée avec aménagement d'un temps d'échange avec le patient peut permettre une meilleure individualisation des soins et une optimisation du cadre de soins.

Le détournement recouvre une autre réalité, celle de l'utilisation de la buprénorphine (prescrite par l'unité de soin ou en provenance de l'extérieur) comme monnaie d'échange. Cette question ne relève plus du soin ou de la pratique addictive. Il est très important d'établir cette distinction entre mésusage et détournement afin que les décisions thérapeutiques relatives aux TSO relèvent uniquement d'une logique de soin ; une confusion entre les missions peut conduire à des décisions thérapeutiques inappropriées.

Les principes de délivrance ou d'administration de la buprénorphine devraient permettre une banalisation de ces thérapeutiques évitant une stigmatisation excessive des patients, le maintien d'une relation soignante et la possibilité d'individualiser la prise en charge et en particulier de prévoir une administration supervisée lorsqu'une vulnérabilité, un défaut d'observance ou une éventualité de détournement est observée. Par ailleurs, l'élargissement de la palette posologique permet de réduire le nombre de comprimés dispensés quotidiennement. Pour la majorité des patients, passée une période initiale d'observation comprenant une administration supervisée par un soignant, la délivrance peut être effectuée en cellule avec les autres thérapeutiques éventuelles et fractionnée (pour 2 ou 3 jours, voire 7 jours pour les plus stabilisés ou autonomes). Ce principe suppose une capacité d'adaptation et de réactivité importante de l'équipe, en cas de difficulté de certains patients, avec un retour rapide à une délivrance quotidienne supervisée.

D'après les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires simplifié (EGBS), l'estimation globale du nombre de personnes ayant eu une prescription de MSO (ville, CSAPA, structure hospitalière ou prison) est de 180 000.³ Le nombre de personnes ayant bénéficié d'un remboursement de MSO délivrés en ville en 2017 s'élève à 162 500. Parmi ces bénéficiaires, 61% ont reçu de la BHD (hors association avec la naloxone) et 38% ont reçu de la méthadone. Près de 23 300 ont reçu une dispensation de ces médicaments en CSAPA (85% de méthadone et 15% de BHD). Le nombre de personnes détenues ayant eu un TSO en 2018 s'élève à 12 900, soit 7,1% des personnes ayant séjourné en établissement pénitentiaire.⁴ La méthadone a été prescrite dans 47,4% des cas, la BHD seule dans 36,3% des cas et l'association BHD/naloxone dans 16,3% des cas.

La maladie que la spécialité BUVIDAL (buprénorphine) est destinée à traiter est grave et n'est pas rare.

¹ Prise en charge sanitaire des personnes placées sous main de justice. Guide méthodologique 2017. Ministère de la Justice - Ministère des Solidarités et de la Santé. https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/pdf/cir_42889/CIRC

² Guide des traitements de substitution aux opiacés en milieu carcéral (DGS, MILDT : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_TSO_en_milieu_carceral.pdf).

³ Tableau de bord « traitement de substituions aux opioïdes ». Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), septembre 2020.

⁴ Rapport d'activité des unités sanitaires PIRAMIG/DGOS

02.2 Existence de comparateurs pertinents au regard des connaissances médicales avérées

Les comparateurs pertinents de BUVIDAL (buprénorphine) sont les thérapeutiques utilisées dans le traitement de la dépendance aux opioïdes (TDO), dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

2.2.1 Médicaments

Nom de spécialité (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis (motif)	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/Non
Buprénorphine						
SUBUTEX (chlorhydrate de buprénorphine), comprimé sublingual 0,4 ; 2 et 8 mg Indivior Uk Limited et ses génériques	Oui	Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opioïdes, 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
OROBUPRE (buprénorphine) lyophilisat oral, 2, 8 mg Ethypharm	Oui	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.	25/07/2018 Inscription	Modéré	ASMR V par rapport à SUBUTEX 2 et 8 mg	Oui
Association buprénorphine/naloxone						
SUBOXONE (chlorhydrate de buprénorphine/ chlorhydrate de naloxone) comprimé sublingual 2/0,5 mg et 8/2 mg Indivior Uk Limited		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	ASMR V par rapport à SUBUTEX et à ses génériques. SUBOXONE constitue un outil thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge médicamenteuse des dépendances aux opioïdes.	Oui

ZUBSOLV (buprénorphine/naloxone) comprimé sublingual 0,7/0,18 mg 1,4/0,36 mg 2,9/0,71 mg 5,7/1,4 mg 8,6/2,1 mg 11,4/2,9 mg Mundipharma		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 dissuader le mauvais usage 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 une addiction.	05/12/2018	Important	ASMR V par rapport à SUBOXONE.	Non
Méthadone						
METHADONE AP-HP (chlorhydrate de méthadone) gélule 1, 5, 10, 20, 40 mg. AP-HP	Non	Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes 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	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 opioïdes	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 opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.	31/01/2007 (inscription) 08/02/2017 (RI)	Important	NA	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

02.3 Risque pour la santé des patients résultant d'un éventuel report de la mise en œuvre du traitement

Compte tenu de l'existence des formes orales de buprénorphine, la mise en œuvre du traitement de la dépendance aux opioïdes par BUVIDAL (buprénorphine à libération prolongée administrée par voie sous-cutanée) peut être différée sans présenter un risque grave et immédiat pour la santé des patients.

02.4 Caractère innovant que la spécialité est susceptible d'apporter

Les données cliniques d'efficacité et de tolérance de BUVIDAL (buprénorphine) dans le traitement de la dépendance aux opioïdes reposent sur 3 études cliniques.

Une étude HS-11-421 (N=428), étude pivot de phase III randomisée, contrôlée, multicentrique, en double aveugle avec double placebo ayant comparé l'efficacité et la tolérance de BUVIDAL (buprénorphine ou BNP) aux comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone (BPN/NX) pendant 2 périodes de 12 semaines :

- phase 1 : injections hebdomadaires de BUVIDAL (buprénorphine) 16 à 32 mg/mois ou de BPN/NX 8 à 24 mg/jour,
- phase 2 : injections mensuelles de BUVIDAL (buprénorphine) 64 à 160 mg/mois ou de BPN/NX 8 à 32 mg/jour.

L'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de BUVIDAL (buprénorphine) en injection sous cutanée par rapport à BPN/NX en comprimés sublinguaux (SL) en termes d'échantillons d'urine négatifs pour la présence d'opioïdes illicites, chez des patients ambulatoires adultes ayant une dépendance aux opioïdes selon les critères du DSM 5. Dans le cas où la non-infériorité était démontrée, il était prévu de démontrer la supériorité de BUVIDAL (buprénorphine) en injection sous cutanée par rapport à BPN/NX en comprimés sublinguaux.

Dans l'analyse requise par la FDA, l'étude a montré la non-infériorité de BUVIDAL (buprénorphine) par rapport à BPN/NX sur le critère de jugement principal d'efficacité du taux de répondeurs avec 17,8% dans le groupe BUVIDAL (buprénorphine) versus 14,4% dans le groupe BPN/NX sublingual soit une différence de 3,4 [-3,5% ; 10,4%], avec une marge de non-infériorité fixée à -10% ($p < 0,001$ pour la démonstration de la non-infériorité).

Dans l'analyse requise par l'EMA, la non-infériorité a été démontrée sur le pourcentage d'échantillons d'urine négatifs aux opioïdes entre les semaines 2 et 25 (critère de jugement principal d'efficacité) : 35,1 (IC95% : [30,3 ; 40,0]) dans le groupe BUVIDAL (buprénorphine) par rapport à 28,4 (IC95% : [23,5 ; 33,3]) dans le groupe BPN/NX, avec une marge de non-infériorité fixée à -11%, ($p < 0,001$ pour la démonstration de la non-infériorité).

Les critères de jugement secondaires étaient hiérarchisés selon l'ordre défini pour l'analyse FDA :

- Supériorité sur la fonction de répartition des pourcentages d'échantillons d'urine négatifs pour l'utilisation d'opioïdes illicites sur 15 échantillons (Semaines 5-25), avec prise en compte de la prise d'opioïdes illicites telle que rapportée par le patient. Le pourcentage médian d'échantillons d'urine négatifs (critère FDA, en incluant la prise d'opioïdes telle que rapportée par le patient lui-même) a été significativement plus élevé dans le bras BUVIDAL par rapport au bras BPN/NX SL : 26,7% par rapport à 0% ($p=0,004$; test non paramétrique de Wilcoxon avec un seuil de significativité à 5%). Dans l'analyse EMA (basée uniquement sur le fait que l'échantillon d'urine soit positif pour la présence d'opioïdes illicites), une supériorité statistiquement significative était démontrée en faveur du groupe BUVIDAL.

La supériorité sur le taux de répondeurs entre les semaines 2 et 25 n'a pas été démontrée, interrompant l'analyse hiérarchique.

Une étude HS-17-585 « DEBUT » (N=120) randomisée, contrôlée, multicentrique, en ouvert ayant comparé la satisfaction de patients adultes dépendants aux opioïdes traités par BUVIDAL

(buprénorphine) injection hebdomadaire ou mensuelle versus traitement standard (SOC : BPN ou BPN/NX SL) après 24 semaines de traitement.

Le critère de jugement principal était la satisfaction de patients adultes dépendants aux opioïdes traités par BUVIDAL versus le traitement standard évaluée par le score global de satisfaction par rapport au traitement du questionnaire TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) à la semaine 24. Ce score global de satisfaction du questionnaire TSQM va de 0 à 100, les scores les plus élevés indiquant une plus grande satisfaction à l'égard du traitement.

A l'inclusion, le score moyen (\pm ET) de satisfaction globale mesuré par le questionnaire TSQM était de $71,19 \pm 17,99$ dans le bras BUVIDAL et de $73,81 \pm 17,51$ dans le bras SOC.

L'analyse du critère de jugement principal a permis de démontrer la supériorité du BUVIDAL par rapport au traitement standard en termes de satisfaction au traitement. Le score global de satisfaction au traitement à la semaine 24, estimé par le modèle MMR, a été 82,46 dans le groupe BUVIDAL par rapport à 74,31 dans le groupe traitement standard soit une différence statistiquement significative de 8,15 (IC95% [1,66 ; 14,64]; $p = 0,0143$) en faveur du groupe BUVIDAL.

Une étude HS-14-499 (N=228) de phase III, observationnelle, prospective, monobras, en ouvert, multicentrique ayant évalué l'efficacité et la tolérance de BUVIDAL (buprénorphine) en injections hebdomadaires ou mensuelles sur une durée de 12 mois. L'objectif principal de l'étude était de démontrer la tolérance de BUVIDAL (buprénorphine) en injections sous cutanées hebdomadaires ou mensuelles sur une période des 12 mois (48-semaines) chez des patients adultes ambulatoires dépendants aux opioïdes (dépendance modérée ou sévère selon les critères du DSM 5).

Le pourcentage de patients ayant des échantillons d'urine négatifs pour la présence d'opioïdes illicites (en prenant en compte la consommation rapportée par les patients eux-mêmes) a été élevé dès le mois 1 (72,8 %) et jusqu'au mois 12 (78,3 %; min-max: 75,0 % à 83,6 %) chez les patients traités par BPN SL à l'inclusion. En revanche, chez les patients qui ont débuté un traitement par BPN, le pourcentage de patients ayant des échantillons d'urine négatifs pour la présence d'opioïdes illicites (en prenant en compte la consommation rapportée par les patients eux-mêmes) a été faible (2,7 %) au mois 1 et a augmenté jusqu'au mois 12 (48,3 %; range: 2,7 % à 48,3 %).

Les mêmes analyses réalisées sans prendre en compte la consommation d'opioïdes rapportée par les patients eux-mêmes ont abouti à des résultats similaires

Sur une durée totale prévue de 48 semaines, la durée moyenne de rétention sous traitement a été de 39,1 semaines et la durée médiane de 48 semaines.

Critères présumant le caractère Innovant	<input type="checkbox"/> Nouveau mécanisme d'action dans l'indication concernée <input type="checkbox"/> - Résultats conclusifs sur le critère de jugement principal issus d'une étude pivot comparative de supériorité ayant permis l'obtention de l'AMM, OU - Résultats issus d'une étude non comparative ayant permis l'obtention de l'AMM et jugée acceptable par la Commission au regard de la gravité ou de la rareté de la maladie, <input checked="" type="checkbox"/> Absence de données s'appuyant uniquement sur une étude de non infériorité et/ou sur des études non conclusives.
---	---

Compte tenu,

- du fait que la buprénorphine, principe actif de BUVIDAL, molécule déjà connue et disponible, ne correspond pas à un nouveau mécanisme d'action, malgré la nouvelle approche galénique,
- des données cliniques disponibles, s'appuyant principalement sur l'étude HS-11-421 de non-infériorité (objectif principal) puis de supériorité comparant BUVIDAL (buprénorphine) par rapport aux comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone sur les échantillons d'urine négatifs pour la présence d'opioïdes illicites,

la spécialité BUVIDAL (buprénorphine), dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovante.

02.5 Efficacité et effets indésirables de la spécialité

Au vu des résultats des essais cliniques ayant fondé l'AMM (octroyée en date du 22 novembre 2018), BUVIDAL (buprénorphine) est susceptible de présenter, dans l'indication considérée, une efficacité cliniquement pertinente et un effet important, au regard desquels ses effets indésirables sont acceptables.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

- ▶ La spécialité BUVIDAL (buprénorphine) est destinée à traiter une maladie grave et pas rare.
- ▶ Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à cette spécialité, au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication considérée. Toutefois, il n'existe pas de buprénorphine en administration hebdomadaire ou mensuelle dans la mesure où tous les comparateurs cliniquement pertinents disponibles s'administrent par voie orale quotidiennement.
- ▶ Compte tenu de l'existence des formes orales de buprénorphine à effet immédiat, la mise en œuvre du traitement de la dépendance aux opioïdes par BUVIDAL (buprénorphine à libération prolongée administrée par voie sous-cutanée) peut être différée sans présenter un risque grave et immédiat pour la santé des patients.
- ▶ La spécialité BUVIDAL (buprénorphine), dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovante.
- ▶ BUVIDAL (buprénorphine), dans l'indication considérée, est susceptible de présenter, au vu des résultats des essais cliniques, une efficacité cliniquement pertinente et un effet important, au regard desquels ses effets indésirables sont acceptables.

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Présentations concernées	<u>BUVIDAL 8 mg solution injectable à libération prolongée, seringue préremplie</u> Conditionnement 1 (CIP : 34009 301 926 7 2) <u>BUVIDAL 16 mg solution injectable à libération prolongée, seringue préremplie</u> Conditionnement 1 (CIP : 34009 301 926 8 9) <u>BUVIDAL 24 mg solution injectable à libération prolongée, seringue préremplie</u> Conditionnement 1 (CIP : 34009 301 926 9 6) <u>BUVIDAL 32 mg solution injectable à libération prolongée, seringue préremplie</u> Conditionnement 1 (CIP : 34009 301 927 0 2) <u>BUVIDAL 64 mg solution injectable à libération prolongée, seringue préremplie</u> Conditionnement 1 (CIP : 34009 301 927 1 9) <u>BUVIDAL 96 mg solution injectable à libération prolongée, seringue préremplie</u> Conditionnement 1 (CIP : 34009 301 927 2 6) <u>BUVIDAL 128 mg solution injectable à libération prolongée, seringue préremplie</u> Conditionnement 1 (CIP : 34009 301 927 3 3)
Demandeur	CAMURUS AB
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Prescription sur ordonnance sécurisée. Prescription limitée à 28 jours. Médicament réservé à l'usage professionnel selon l'article R.5121-80 du code de la santé publique. Médicament soumis à prescription hospitalière et à prescription réservée aux médecins exerçant en centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA). Administration hospitalière ou en CSAPA. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

04.1 Indication(s) de l'AMM non concernée(s) par la demande de prise en charge temporaire

Sans objet.