



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 MARS 2021

buprénorphine

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

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la dépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique chez l'adulte et l'adolescent âgé de 16 ans ou plus.

► Quel progrès ?

Progrès thérapeutique par rapport à l'association buprénorphine/naloxone par voie sublinguale.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

Deux médicaments sous forme buccale ou orale disposant d'une AMM dans le traitement de la dépendance aux opiacés sont actuellement prescrits :

- la buprénorphine haut dosage (BHD) seule ou en association (BHD/naloxone), inscrite en liste I avec les règles de prescription et de délivrance des stupéfiants, qui peut être prescrite par tout médecin ;
- la méthadone, classée comme stupéfiant, dont la primo-prescription est réservée aux médecins exerçant en CSAPA, dans un service hospitalier ou dans une unité de soins en milieu pénitentiaire.

Place du médicament :

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

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

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	Traitement de la dépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de 16 ans ou plus.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de non-infériorité de BUVIDAL (buprénorphine), solution injectable à libération prolongée par rapport à l'association buprénorphine/naloxone comprimé sublingual sur le pourcentage de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites (critère de jugement principal) chez des patients ayant un trouble de l'usage des opiacés modéré à sévère ne recevant pas de traitement de substitution aux opiacés, - du besoin médical partiellement couvert par les médicaments de substitution aux opiacés existants, - de l'intérêt potentiel de BUVIDAL comme option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge médicamenteuse de la dépendance aux opiacés, <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les incertitudes sur la pertinence clinique de la démonstration de supériorité versus buprénorphine/naloxone sur la fonction de distribution cumulative du pourcentage de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites, - l'absence de données comparatives versus méthadone par voie orale, <p>la Commission de la Transparence considère que BUVIDAL, solution injectable de buprénorphine à libération prolongée apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association buprénorphine/naloxone, comprimé sublingual dans la stratégie thérapeutique du trouble de l'usage des opiacés.</p>
ISP	BUVIDAL (buprénorphine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>BUVIDAL (buprénorphine), solution injectable à libération prolongée est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge médicamenteuse de la pharmacodépendance aux opiacés chez l'adulte et l'adolescent âgé de 16 ans ou plus. La prescription de BUVIDAL (buprénorphine sous forme dépôt) est réservée aux médecins exerçant en CSAPA et aux médecins hospitaliers. L'administration hebdomadaire ou mensuelle des injections (hospitalière ou en CSAPA) doit être obligatoirement effectuée par un professionnel de santé.</p> <p>Les données cliniques disponibles suggèrent que l'apport thérapeutique de BUVIDAL (buprénorphine sous forme dépôt) par rapport à l'association buprénorphine/naloxone comprimé sublingual dépend du profil de consommation du patient (principale substance opioïde consommée, utilisation de la voie injectable). La place de BUVIDAL dans la stratégie thérapeutique reste à préciser. Elle dépendra notamment de l'acceptation par le patient des règles inhérentes à ce traitement.</p>
Population cible	<p>Le nombre de personnes ayant eu une prescription de MSO en 2017 est estimé à 180 000 ; 13 % des patients (soit environ 23 000 patients) ont reçu leurs prescriptions exclusivement auprès de médecins exerçant en établissement.</p> <p>La population de patients susceptibles de bénéficier de la buprénorphine sous forme dépôt dans le cadre d'une prise en charge en établissement de leur dépendance aux opiacés reste à déterminer.</p>
Recommandations de la Commission	Compte-tenu de l'hétérogénéité des pratiques de prescription dans le domaine de la dépendance aux opiacés, de l'importance de la continuité des soins et du maintien d'une proximité clinique (notamment en milieu carcéral), la Commission prévoit de réévaluer les spécialités BUVIDAL (buprénorphine sous forme dépôt) dans un délai maximal de 3 ans à compter de leur date d'inscription au Journal Officiel, à la lumière de données nouvelles de pharmacovigilance, d'enquêtes et de rapports nationaux concernant les médicaments de substitution aux opiacés.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de BUVIDAL (buprénorphine sous forme dépôt) 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg et 128 mg, solution injectable à libération prolongée, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la dépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de 16 ans ou plus. BUVIDAL a obtenu l'AMM le 22 novembre 2018 dans cette indication.

Ces spécialités sont des **hybrides** des spécialités de référence SUBUTEX (buprénorphine) 0,4 mg, 2 mg et 8 mg, comprimé sublingual, **en raison de leur forme galénique (dépôt sous-cutané) et de leurs dosages différents**. Pour rappel, la Commission a octroyé à SUBUTEX un service médical rendu important dans son avis de renouvellement du 6 décembre 2017.¹

La buprénorphine haut dosage (BHD) est un agoniste partiel des récepteurs opiacés μ mis sur le marché en France en 1996 dans le traitement substitutif de la dépendance aux opiacés. Agoniste partiel, la BHD présente un effet plafond qui limite la dépression respiratoire, une forte affinité aux récepteurs opioïdes et une faible activité intrinsèque.² La BHD supprime les signes de sevrage et diminue l'appétence pour l'héroïne.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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.

03 POSOLOGIE

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

Précautions à prendre avant l'instauration du traitement

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

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

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16213_SUBUTEX_PIS_RI_Avis2_CT16213.pdf

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

Posologie

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

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

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

Le traitement par Buvidal mensuel peut être débuté après l'instauration du traitement par Buvidal hebdomadaire, conformément à la conversion de doses indiquée dans le Tableau 2, et dès que les patients ont été stabilisés avec le traitement hebdomadaire (quatre semaines ou plus si besoin).

Passage de la buprénorphine sublinguale à Buvidal

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

Tableau 1. Doses de buprénorphine sublinguale quotidiennes et doses correspondantes recommandées de Buvidal hebdomadaire et mensuel		
Dose de buprénorphine sublinguale quotidienne	Dose de Buvidal hebdomadaire	Dose de Buvidal mensuelle
2-6 mg	8 mg	
8-10 mg	16 mg	64 mg
12-16 mg	24 mg	96 mg
18-24 mg	32 mg	128 mg

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

Traitement d'entretien et ajustements posologiques

Buvidal peut être administré chaque semaine ou chaque mois. Les doses peuvent être augmentées ou diminuées, et le traitement peut être interchangeable entre une administration hebdomadaire et mensuelle, en fonction des besoins du patient et de l'avis clinique du médecin, conformément aux recommandations indiquées dans le Tableau 2. Après un changement, une surveillance plus étroite des patients peut être nécessaire. L'évaluation du traitement à long terme est basée sur les données à 48 semaines.

Tableau 2. Conversion de dose recommandée lors du passage d'une posologie hebdomadaire à mensuelle, ou d'une posologie mensuelle à hebdomadaire	
Dose de Buvidal hebdomadaire	Dose de Buvidal mensuelle
16 mg	64 mg
24 mg	96 mg
32 mg	128 mg

Dose supplémentaire

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

La dose hebdomadaire maximale pour les patients traités par Buvidal hebdomadaire est de 32 mg avec une dose supplémentaire de 8 mg. La dose mensuelle maximale pour les patients traités par Buvidal mensuel est de 128 mg avec une dose supplémentaire de 8 mg.

Doses manquées

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

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

Arrêt du traitement

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

Populations particulières

[...]

Mode d'administration

Buvidal s'administre par voie sous-cutanée exclusivement. Il doit être injecté lentement et intégralement dans le tissu sous-cutané de différentes régions (fesse, cuisse, abdomen ou bras), à condition qu'il y ait suffisamment de tissu sous-cutané. Chacune de ces quatre régions peut avoir plusieurs sites d'injection. Il convient d'alterner les sites des injections, qu'elles soient mensuelles ou hebdomadaires. Un minimum de 8 semaines doit s'écouler avant de réinjecter dans un site préalablement utilisé pour la dose hebdomadaire. Il n'y a pas de données cliniques étayant la réinjection de la dose mensuelle au même site. Il est peu probable que la réinjection du produit mensuel au même site pose un problème de sécurité. La décision de réinjecter au même site doit également être guidée par le jugement clinique du médecin traitant. Chaque injection doit être administrée par un professionnel de santé. La dose doit être administrée en une seule injection et ne doit pas être fractionnée. La dose ne doit pas être administrée par voie intravasculaire (intraveineuse), intramusculaire ou intradermique (dans la peau) (voir rubrique 4.4). Voir rubrique 6.6 pour les Consignes d'administration.

04 BESOIN MEDICAL

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

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

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

Les « usagers problématiques de drogues » (usagers de drogues par voie IV ou usagers réguliers d'opioïdes, de cocaïne ou d'amphétamines parmi les 15-64 ans³) représentaient en 2017 environ 350 000 personnes.⁴ Le nombre d'usagers d'opioïdes en population générale était estimé à 210 000 individus (IC95% [180 000 ; 240 000]), soit une prévalence de 5,4‰ (IC95% [3,8‰ ; 7,2‰]).⁵ Le nombre d'usagers d'héroïne dans le mois était estimé en 2018 à 100 000 individus (IC95% [87 000 ; 113 000]), soit une prévalence de 2,4‰ (IC95% [2,1‰ ; 2,8‰]). Ces taux sont dans la moyenne de ce qui est observé en Europe.

Le développement d'une politique de prévention des risques et de réduction des dommages liés à la toxicomanie a été le principal déterminant historique de la mise sur le marché de deux médicaments de substitution aux opiacés (MSO) : la méthadone en 1995 et la buprénorphine haut dosage (BHD) en 1996.⁶ Les MSO ont rapidement eu un impact sanitaire et social positif : réduction de la mortalité par surdoses liées à l'héroïne, effondrement des pratiques d'injection IV, amélioration de l'accès au traitement de l'hépatite C, augmentation du taux de rétention dans le système de soins, amélioration de la situation sociale des patients traités.⁷ En 2017, le nombre de personnes ayant une prescription de MSO était estimé à 180 000 (taux de couverture de 85%). Le nombre d'individus ayant bénéficié d'un remboursement de MSO délivré en ville s'élevait à 162 500 (BHD seule 61%, méthadone 38%).⁸ L'usage concomitant d'un MSO et d'héroïne au cours du mois est une pratique fréquente, qui concerne deux tiers des patients.⁹

Le traitement par BHD peut être instauré par tout médecin sans condition particulière d'exercice. Sa très large accessibilité a favorisé la médicalisation et l'accès aux soins des personnes héroïno-dépendantes en France. À l'inverse de ce qui était observé dans la majorité des pays européens, la BHD a rapidement occupé une position quantitativement dominante par rapport à la méthadone. En 2019, la consommation de BHD représentait 62% des ventes de MSO (ville, CSAPA¹⁰, hôpital) tandis que la consommation de méthadone, qui n'a cessé d'augmenter depuis 1998, atteignait 38% des ventes.¹¹

³ Définition de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT)

⁴ OFDT (2019). Drogues, Chiffres clés, 8e édition. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DCC2019.pdf>

⁵ Rapport national 2019 (données 2018) à l'EMCDDA par le point focal français du réseau REITOX. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/France2019-03-UsagesFR.pdf>

⁶ Cette politique publique (libéralisation de la vente et programmes d'échange de seringues, création de structures d'accueil à « bas seuil d'exigence », introduction des MSO) s'inscrivait dans un contexte d'épidémie de VIH.

⁷ Fédération française d'addictologie, avec la participation de l'ANAES. Stratégie thérapeutique pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Conférence de consensus, Lyon, 23-24 juin 2004.

⁸ OFDT (2020), Tableau de bord TSO. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO200916.pdf>

⁹ Rapport national 2019 (données 2018) à l'EMCDDA par le point focal français du réseau REITOX. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/France2019-03-UsagesFR.pdf>

¹⁰ Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

¹¹ OFDT (2020), Tableau de bord TSO. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO200916.pdf>

La Conférence de consensus de 2004 a pris acte de l'apparition de mauvaises utilisations des MSO : injection IV de BHD, décès par surdose de méthadone ou par potentialisation buprénorphine-benzodiazépine, primo-dépendance, marché parallèle.¹² Des usages de BHD, de méthadone et de sulfate de morphine non conformes au cadre médical¹³ se sont développés ; ce processus a été accentué par la pénurie d'héroïne observée au début des années 2010.¹⁴

En 2019, au sein des structures spécialisées dans la prise en charge des addictions, 73% de la population enquêtée dans le cadre du dispositif OPPIDUM¹⁵ (CSAPA, CAARUD¹⁶, milieu carcéral) était sous protocole de substitution : méthadone 67%, BHD 27%, BHD/naloxone 4,5%, autre médicament 1%. Concernant les voies d'administration des substances psychoactives (SPA) :

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

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

Dans les CSAPA, au sein de la population « prise en charge pour usage d'opioïdes, de cocaïne, d'autres drogues illicites (hors cannabis) ou mésusages de médicaments » enquêtée en 2018, les principaux opioïdes consommés au cours des 30 derniers jours étaient les suivants : héroïne 46,1%, BHD en mésusage 8,9%, méthadone en mésusage 8,2%, autres opiacés 7,3%.¹⁹

Dans les CAARUD, 74% de la population enquêtée en 2015 avait consommé au moins un opioïde au cours du mois : héroïne 30%, méthadone 31%, BHD 32%, sulfate de morphine 17%, codéine 8,5%, autres 7,4%.²⁰ Près de 39% de la population avait consommé au moins 5 substances au cours du mois ; la moyenne était de 4,3 substances consommées (2,8 en excluant l'alcool et le cannabis).²¹ Environ 26% des usagers de BHD indiquaient prendre ce MSO hors suivi médical.

En milieu carcéral, une revue de la littérature rapporte des fréquences élevées d'usage de drogues illicites : cannabis ~40%, cocaïne 7-10%, héroïne ~8%.²² Les données disponibles attestent de pratiques à risque (sniff, injection, partage entre détenus de matériels d'injection). Comparativement à la population générale, les personnes détenues sont plus touchées par les troubles psychiatriques, les conduites addictives, et les infections du VIH et du VHC. La surpopulation détériore davantage les conditions de vie des détenus et les conditions de travail des personnels pénitentiaires et sanitaires. Au 1^{er} janvier 2020, 70 651 personnes étaient incarcérées. La densité carcérale des

¹² Fédération française d'addictologie, avec la participation de l'ANAES. Stratégie thérapeutique pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Conférence de consensus, Lyon, 23-24 juin 2004.

¹³ Mésusage du point de vue des doses absorbées, des fréquences d'utilisation ou des voies d'administration (prise du médicament par voie intraveineuse, nasale ou inhalée).

¹⁴ Rapport national 2019 (données 2018) à l'EMCDDA par le point focal français du réseau Reitox. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/France2019-03-UsagesFR.pdf>

¹⁵ Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuses. Données de 2019 sur 267 structures spécialisées dans les addictions (5 485 sujets). www.addictovigilance.fr/oppidum.

¹⁶ Les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues accueillent les usagers de drogues sans condition quant à la maîtrise de leur consommation, dans un objectif de réduction des risques et des dommages, d'amélioration si possible de leurs conditions de vie et d'acheminement vers le soin ; ces centres sont parfois considérés comme des structures à « bas seuil d'exigence », par opposition à des structures comme les CSAPA.

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

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

¹⁹ Bilan RECAP 2019. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/BilanRECAP2018.pdf>

²⁰ Méthadone, BHD et sulfate de morphine sont cités sans mention du type d'usage qu'en fait le consommateur (thérapeutique ou non) ou d'une obtention par prescription ou non.

²¹ Enquête ENA-CAARUD 2015 (OFDT) menée sur 3 129 individus auprès de 143 CAARUD ou antennes CAARUD. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxacy9.pdf>.

²² OFDT (2020). Rapport national 2020 (données 2019) à l'EMCDDA par le point focal français du réseau Reitox. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/France2020-09-PrisonFR.pdf>

établissements pénitentiaires était de 116 détenus pour 100 places opérationnelles (116%) ; cette densité atteignait 138% dans les maisons d'arrêt.²³

Environ 12 900 personnes détenues, soit 7% des individus ayant séjourné en établissement pénitentiaire, ont eu une prescription de traitement de substitution aux opiacés (TSO) en 2018.²⁴ Toutefois, « *le repérage des conduites addictives par les professionnels de santé des unités sanitaires en milieu carcéral est encore insuffisamment appliqué et sa mise en œuvre ne se traduit pas toujours par une offre d'accompagnement et de soins adaptée à la réalité des besoins des personnes* ». ²⁵

Les conditions de délivrance des TSO en milieu pénitentiaire sont essentiellement influencées par le détournement/mésusage de BHD et le risque de surdose de méthadone. Si le cadre réglementaire d'organisation des soins en détention autorise des modalités d'initiation et de renouvellement des TSO identiques à celles existant en milieu libre, d'importantes disparités existent encore dans l'accessibilité, la diversification ainsi que les modalités de prescription ou de dispensation de ces thérapeutiques.²⁶

Le Guide des traitements de substitution aux opiacés en milieu carcéral souligne que les pratiques doivent être axées sur la continuité des soins et le maintien d'une proximité clinique avec les patients. Il rappelle notamment :

- que le mésusage de la BHD traduit souvent, comme au dehors, des modalités de prise en charge inadaptées à la situation clinique et globale du patient ;
- que le détournement de la BHD (prescrite par l'unité de soin ou en provenance de l'extérieur) comme monnaie d'échange ne relève plus du soin ou de la pratique addictive ;
- qu'il est très important d'établir une distinction entre mésusage et détournement afin que les décisions thérapeutiques relatives aux TSO relèvent uniquement d'une logique de soin.

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

²³ http://www.justice.gouv.fr/art_pix/Mesure_incarceration_janvier2020.pdf

²⁴ OFDT (2020), Tableau de bord TSO. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO200916.pdf>

²⁵ MILDECA (2018). Plan national de mobilisation contre les addictions 2018-2022. Alcool, tabac, drogues, écrans. https://www.drogues.gouv.fr/sites/drogues.gouv.fr/files/atoms/files/plan_mildeca_2018-2022_def_190212_web.pdf

²⁶ DGS/MILDT (2015). Guide des traitements de substitution aux opiacés (TSO) en milieu carcéral.

http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_TSO_en_milieu_carceral.pdf

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de BUVIDAL, 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg et 128 mg, solution injectable à libération prolongée sont les médicaments utilisés dans le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

05.1 Médicaments

► Médicaments de substitution aux opioïdes administrés par voie buccale ou orale

Tous ces médicaments sont pris en charge.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	SMR Date de l'avis	ASMR (Libellé)
Spécialités à base de buprénorphine (agoniste partiel des récepteurs opioïdes μ)			
SUBUTEX (chlorhydrate de buprénorphine), 0,4, 2 et 8 mg, cp sublingual Indivior Uk Limited et ses génériques	Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.	Important 07/11/2001 (inscription) 06/12/2017 (RI)	NA
OROBUPRE , hybride de SUBUTEX (buprénorphine), 2 mg et 8 mg, lyophilisat oral Ethypharm	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.	Modéré 25/07/2018 (inscription)	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.
SUBOXONE (chlorhydrate de buprénorphine / chlorhydrate de naloxone) 2/0,5 mg et 8/2 mg, comprimé sublingual <i>Indivior Uk Limited</i>	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.	Important 16/04/2008 (inscription) 17/12/2014 (RI)	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 rapport à SUBUTEX et à ses génériques. SUBOXONE constitue un outil thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge médicamenteuse des dépendances aux opiacés.
ZUBSOLV , hybride de SUBOXONE (chlorhydrate de buprénorphine / chlorhydrate de naloxone) 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 et 11,4/2,9 mg comprimé sublingual <i>Mundipharma</i>	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.	Important 05/12/2018 (inscription)	Prenant en compte : - les résultats des deux études cliniques de non-infériorité ayant comparé ZUBSOLV à SUBOXONE (son médicament de référence) et à la buprénorphine seule, - l'intérêt pratique de cette formulation en raison de sa désintégration plus rapide et un meilleur goût par rapport à la SUBOXONE, sans donnée clinique permettant d'étayer un avantage en termes de qualité de vie ou d'observance, la Commission considère que les spécialités ZUBSOLV n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SUBOXONE.
Spécialités à base de méthadone (agoniste complet des récepteurs opioïdes μ)			
METHADONE AP-HP (chlorhydrate de méthadone) 1, 5, 10, 20, 40 mg Gélule <i>AP-HP</i>	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.	Important 19/12/2007 (inscription) 08/02/2017 (RI)	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
CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP (chlorhydrate de méthadone) 5 mg/3,75 ml, 10 mg/7,5ml, 20, 40, 60 mg/15 ml et 1,33 mg/ml Sirop <i>AP-HP</i>	Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.	Important 31/01/2007 (inscription) 08/02/2017 (RI)	NA

Les conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de méthadone et de buprénorphine haut dosage (BHD) sont résumées ci-dessous :

Méthadone, gélule	Méthadone, sirop	BHD, comprimé sublingual
Stupéfiant		Liste I
Primo-prescription réservée aux médecins exerçant en CSAPA et aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes	Primo-prescription réservée aux médecins exerçant en CSAPA et aux médecins hospitaliers à l'occasion d'une hospitalisation, d'une consultation ou en milieu pénitentiaire	Tout prescripteur
Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée		
Prescription limitée à 28 jours	Prescription limitée à 14 jours	Prescription limitée à 28 jours
Délivrance fractionnée de 7 jours maximum <i>Le prescripteur peut exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois »</i>		
Délivrance effectuée par une pharmacie de ville ou par un CSAPA		-
Nécessite une surveillance particulière pendant le traitement		-

► Sulfate de morphine

Bien qu'elles ne disposent pas d'AMM, les présentations à action prolongée du sulfate de morphine peuvent être utilisées à titre exceptionnel comme MSO dans le cadre défini par la note d'information DGS/685 du 27 juin 1996 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes : « *en cas de nécessité thérapeutique (contre-indications, inadaptation des traitements à la méthadone et au Subutex aux besoins des patients), lorsque l'état du patient l'impose, la prescription de médicaments utilisant le sulfate de morphine à des seules fins de substitution, peut être poursuivie après concertation entre le médecin traitant et le médecin conseil, conformément aux dispositions de l'article L 324-1 du code de la sécurité sociale.* »

N'ayant pas la même place dans la stratégie thérapeutique, le sulfate de morphine n'est pas retenu comme CCP.

► Autres spécialités à base de buprénorphine injectable ayant une AMM

En Europe :

SIXMO 74,2 mg implant sous-cutané, semestriel (AMM européenne, 19/06/2019) - *Titan Pharmaceuticals*, actuellement non commercialisé, indiqué pour le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes cliniquement stabilisés pour lesquels la posologie de buprénorphine sublinguale ne dépasse pas 8 mg/jour.

La spécialité n'a pas été évaluée par la Commission à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement par le laboratoire Titan Pharmaceuticals. Son indication étant réservée aux patients cliniquement stabilisés, cette spécialité n'est pas retenue comme CCP.

Aux Etats-Unis :

- PROBUPHINE, implant sous-cutané - *Titan Pharmaceuticals*, commercialisé
- SUBLOCADE, dépôt sous-cutané - *Indivior*, commercialisé, indiqué chez les patients qui sont sous buprénorphine à dose stable depuis au minimum 7 jours
- BRIXADI, dépôt sous-cutané (pré-AMM) - *Camurus AB*

05.2 Comparateurs non médicamenteux

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

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de BUVIDAL (buprénorphine) 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg et 128 mg, solution injectable à libération prolongée sont les médicaments indiqués dans le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

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

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Celle de l'AMM
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Non	-
Belgique	Non	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-
Norvège	Oui	Celle de l'AMM
Finlande	Oui	Celle de l'AMM
Suède	Oui	Celle de l'AMM
Danemark	Oui	Celle de l'AMM

La buprénorphine à libération prolongée (BUVIDAL) a fait l'objet d'une évaluation par le NICE publiée en février 2019²⁷. Le rapport mentionne que la forme injectable à libération prolongée peut être envisagée chez les patients ayant des difficultés à adhérer à un TSO quotidien supervisé ou non, et dans les situations où il existe un risque de détournement ou des inquiétudes quant à la sécurité du stockage des médicaments à domicile.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de BUDIVAL (buprénorphine sous forme dépôt) repose sur trois études dont deux études cliniques randomisées, réalisées chez des patients ambulatoires ayant un trouble de l'usage des opiacés (TUO) :

- L'étude HS-11-421²⁸ de phase III, randomisée, en double aveugle (double placebo), contrôlée versus comparateur actif, multicentrique, réalisée chez 428 patients ayant un TUO modéré à sévère. L'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de BUVIDAL (buprénorphine) versus l'association buprénorphine/naloxone en termes d'efficacité, à partir de tests urinaires de dépistage des opioïdes illicites réalisés au cours de 24 semaines de traitement.

²⁷ <https://www.nice.org.uk/advice/es19/evidence/evidence-review-pdf-6666819661>

²⁸ Lofwall MR, MD; Walsh SL, PhD; Nunes EV, MD. Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2018 Jun;178(6):764-773.

- L'étude HS-17-585²⁹ (enregistrée en Australie, non déposée dans le cadre de l'enregistrement européen, non publiée) randomisée, contrôlée, multicentrique, en ouvert, réalisée chez 120 patients ayant un TUO modéré à sévère. L'objectif était de démontrer la supériorité de BUVIDAL (buprénorphine) en injections hebdomadaires ou mensuelles versus un traitement standard (BHD ou BHD/naloxone, par voie sublinguale) sur la satisfaction globale des patients après 24 semaines de traitement.
- L'étude HS-14-499³⁰ observationnelle, prospective, non comparative, multicentrique, réalisée chez 227 patients ambulatoires ayant un TUO modéré à sévère. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la tolérance de BUVIDAL au cours de 48 semaines de traitement (cf. chapitre Données d'utilisation).

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude HS-11-421

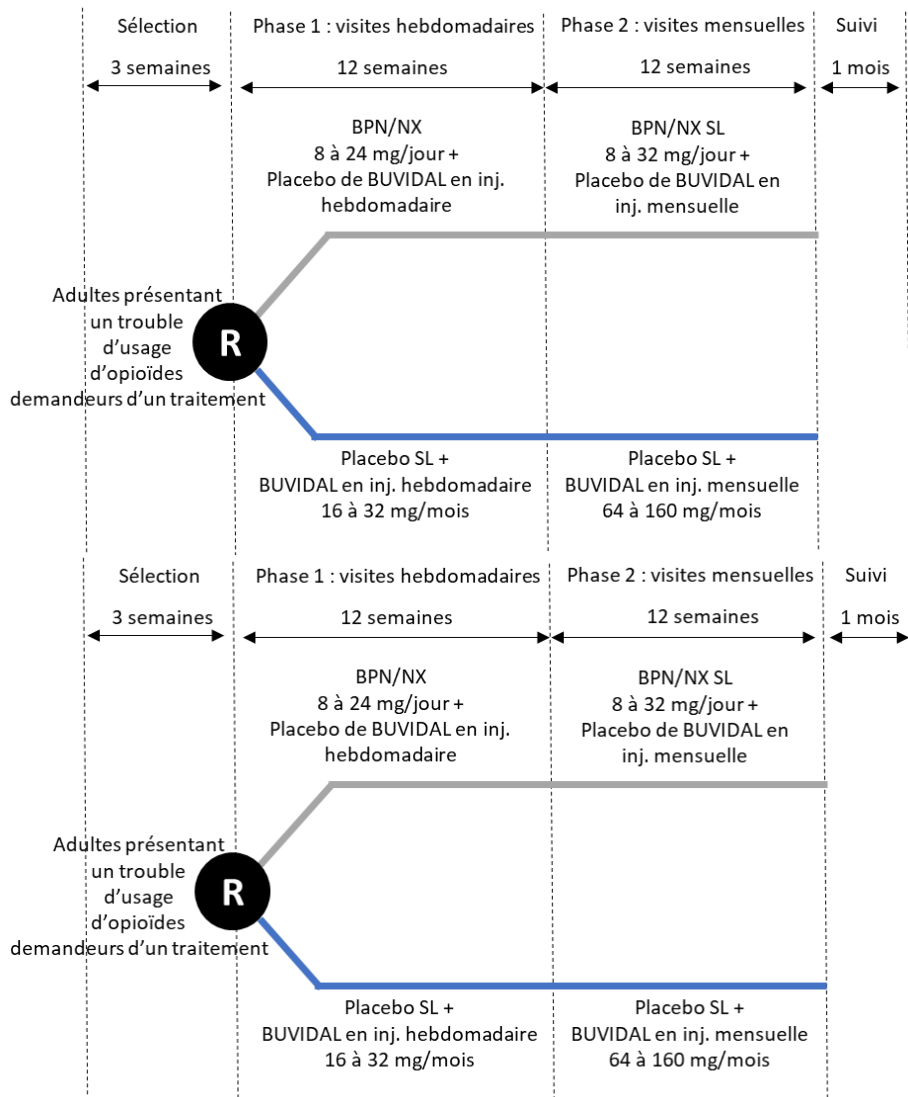
Référence	
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02651584
Objectif principal de l'étude	Évaluer la non-infériorité de BUVIDAL (buprénorphine), solution injectable à libération prolongée versus l'association buprénorphine/naloxone, comprimé sublingual, en termes d'efficacité
Type de l'étude	Étude de phase III de non-infériorité, multicentrique, randomisée, double aveugle (double placebo), en groupes parallèles, comparative versus buprénorphine/naloxone comprimé sublingual, non stratifiée
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient randomisé) : 29/12/2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 07/11/2016 Étude conduite dans 36 centres aux États-Unis (dont un seul site de soins primaires)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Âge 18 à 65 ans • Diagnostic de trouble de l'usage des opiacés (TUO) modéré à sévère selon les critères du DSM-V • Patient recherchant de sa propre volonté un traitement du TUO • Patient n'ayant pas reçu de traitement de substitution aux opiacés (TSO) dans les 60 jours précédant la randomisation • Patient considéré par l'investigateur comme étant un bon candidat à un traitement par la buprénorphine d'après les antécédents médicaux et psychosociaux
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) • Douleur chronique nécessitant un traitement par opioïdes • Diagnostic de trouble modéré à sévère lié à l'usage d'une substance psychoactive autre que les opioïdes, la caféine ou la nicotine (ex. alcool, cocaïne, sédatifs) selon le DSM-V, considéré comme primaire ou co-primaire, à l'origine d'une altération significative (dans les 30 derniers jours) ou pouvant, selon l'investigateur, interférer avec les évaluations d'efficacité ou de tolérance (<i>amendement 3</i>) • Nécessité d'utiliser des inhibiteurs ou des inducteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) tels que certains antifongiques azolés (ex. kétoconazole), antibiotiques macrolides (ex. clarithromycine) ou inhibiteurs de protéase (ex. ritonavir, indinavir, saquinavir) • Signes ou symptômes d'hépatite active nécessitant un traitement ; les patients n'ayant pas de signes d'inflammation aiguë et ne nécessitant pas de traitement pouvaient être inclus selon le jugement de l'investigateur (<i>amendement 3</i>)

²⁹ The Depot Evaluation Buprenorphine Utilization Trial (DEBUT). Clinical study report - HS-17-585 Camurus AB - report version 10 Apr 2020.

³⁰ Frost M, Bailey GL, Lintzeris N, Strang J, Dunlop A, Nunes EV, Jansen JB, Frey LC, Weber B, Haber P, Oosman S, Kim S, Tiberg F. Long-term safety of a weekly and monthly subcutaneous buprenorphine depot (CAM2038) in the treatment of adult out-patients with opioid use disorder. *Addiction*. 2019 Aug;114(8):1416-1426.

- Antécédents récents ou présence d'idées ou de comportements suicidaires actifs selon l'échelle *Columbia Suicide Severity Rating Scale*

Schéma de l'étude



Traitements étudiés

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1).

Groupe BUP SC :

- buprénorphine 50 mg/mL, solution injectable à libération prolongée - administration sous-cutanée hebdomadaire (8, 16, 24 ou 32 mg) pendant 12 semaines, puis buprénorphine 356 mg/mL, solution injectable à libération prolongée - administration sous-cutanée mensuelle (64, 96, 128 ou 160 mg) pendant 12 semaines
- placebo, comprimé sublingual - administration quotidienne

Groupe BHD/NX SL :

- buprénorphine 2 mg / naloxone 1 mg ou buprénorphine 8 mg / naloxone 2 mg, comprimé sublingual - administration quotidienne 16 ou 24 mg/j, jusqu'à 32 mg/j en phase 2 (*amendement 2*)
- placebo, injection sous-cutanée hebdomadaire (12 semaines) puis mensuelle (12 semaines)

Dans les deux groupes, les patients recevaient à J1 une dose test de buprénorphine 4 mg / naloxone 1 mg, film sublingual avant le début du traitement.

Les injections étaient réalisées par un professionnel de santé. Un ajustement des doses était autorisé à chaque visite.

Phase 1 (12 semaines) : visites hebdomadaires

Phase 2 (12 semaines) : visites mensuelles

	<p>En Phase 2, les patients des deux groupes pouvaient chaque mois recevoir si nécessaire une dose supplémentaire de 8 mg de BUP SC 50 mg/mL (<i>amendement 1</i>).</p> <p><u>Traitements concomitants :</u> Les patients nécessitant un traitement analgésique d'urgence ou une anesthésie pour une intervention chirurgicale étaient idéalement traités avec un analgésique non opiacé. Lorsqu'un inhibiteur du CYP3A4 était nécessaire, l'avis de l'investigateur était sollicité. Les inducteurs du CYP3A4 étaient évités. L'utilisation concomitante d'anesthésiques narcotiques, benzodiazépines, phénothiazines, autres tranquillisants, ou dépresseurs du système nerveux central (alcool et sédatifs/hypnotiques inclus) a été minimisée.</p>
Critère de jugement principal³¹	<p>EMA : Pourcentage d'échantillons urinaires négatifs aux opiacés illicites sur les 18 échantillons recueillis au cours de la période post-induction entre la semaine S2 et la semaine S25 (12 échantillons en Phase 1, 6 échantillons en Phase 2), en excluant les données de consommation d'opioïdes illicites auto-déclarée (<i>amendement 5</i>).</p> <p>FDA : Taux de répondeurs en Phases 1 et 2 [Phase 1 : pas de consommation attestée d'opioïdes illicites à S13 et pour (au moins) deux des trois semaines S10 à S12 (<i>amendement 4</i>) ; Phase 2 : pas de consommation attestée d'opioïdes illicites à M6 (S25) et pour (au moins) cinq des six évaluations]. La consommation attestée d'opioïdes illicites était définie par un test urinaire positif ou une utilisation auto-déclarée (<i>amendements 3 et 4</i>).</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Trois critères de jugements secondaires hiérarchisés ont été définis à l'aide :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la fonction de distribution cumulative du pourcentage d'échantillons urinaires négatifs aux opioïdes illicites sur 15 échantillons recueillis : 9 échantillons en Phase 1 (S5 à S13), 6 échantillons en Phase 2 (S17, S21, S25, trois semaines aléatoires) (<i>ajout amendement 4</i>) - du temps écoulé jusqu'à l'abstinence prolongée (période \geq 2 mois sans consommation attestée d'opioïdes illicites jusqu'à la fin du traitement) - du pourcentage de patients restés dans l'étude (taux de rétention) <p>Parmi les 14 critères de jugement secondaires supplémentaires définis et analysés à titre exploratoire, on peut citer : les pourcentages d'échantillons urinaires négatifs obtenus en Phase 1 et en Phase 2, le pourcentage de répondeurs en Phase 1 et en Phase 2, le pourcentage de patients ayant un test négatif lors d'une visite/sur un mois/depuis S2, l'utilisation de BHD supplémentaire, le désir et/ou le besoin irrésistible de consommer (score à l'échelle visuelle analogique 0 à 100 mm), les symptômes de sevrage (scores aux échelles COWS et SOWS³²).</p>
Taille de l'échantillon (<i>amendement 4</i>)	<p>Le nombre de sujets nécessaire pour établir la non-infériorité sur la variable RR avec une puissance d'environ 82% (hypothèses : RR pour chaque groupe 70%, marge de non-infériorité 13,5%) a été évalué à 190 par groupe (380 au total).</p> <p>Cette taille d'échantillon permet d'établir la non-infériorité sur le pourcentage d'échantillons urinaires négatifs (marge de non-infériorité 11%) avec une puissance supérieure à 90% (hypothèses : même pourcentage d'échantillons négatifs dans les deux groupes, écart type 30%).</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement</u> ANOVA, χ^2, test de Wilcoxon, ITT (<i>amendement 4</i>)</p> <p>Les tests statistiques ont été effectués en utilisant une méthode séquentielle hiérarchique. L'ordre dans lequel les hypothèses ont été testées est décrit dans le rapport final de l'étude et diffère entre FDA et EMA.</p> <p>1. EMA : test de non-infériorité de BUP SC vs BHD/NX SL sur le pourcentage d'échantillons urinaires négatifs (marge de 11%). La non-infériorité est établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% de la différence entre les pourcentages d'échantillons urinaires négatifs (actif - contrôle) est supérieure à -11%.</p>

³¹ Les critères jugement de l'étude ainsi que les méthodes d'analyse de ces critères ont fait l'objet de plusieurs amendements au protocole, sur les conseils de l'EMA ou la FDA : amendement 1 (nov. 2015), amendement 3 (fév. 2016), amendement 4 (oct. 2016) et amendement 5 (nov. 2016).

³² Echelles évaluant la symptomatologie du sevrage aux opiacés : COWS (*Clinical Opiate Withdrawal Scale*) - 11 items évalués par le clinicien, score de 0 à 48 ; SOWS (*Subjective Opiate Withdrawal Scale*) - 16 items évalués par le patient, score de 0 à 64.

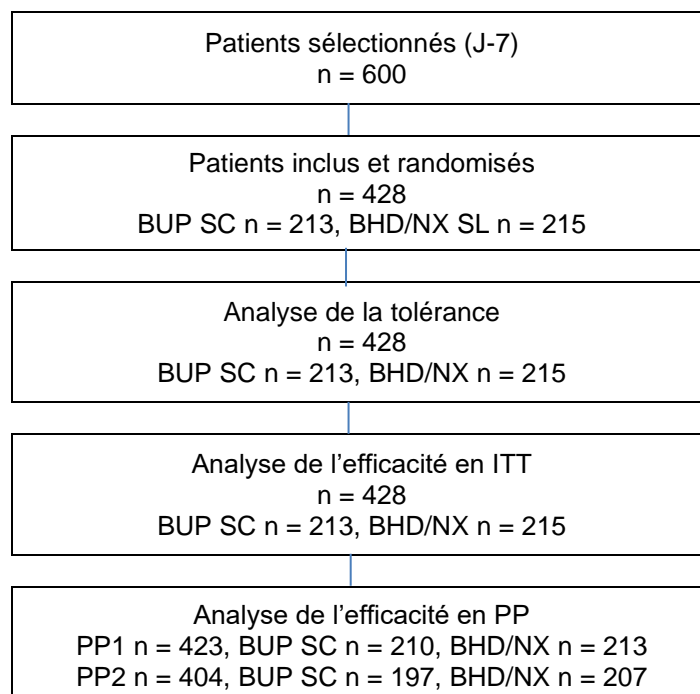
	<p>FDA : test de non-infériorité de BUP SC vs BHD/NX SL sur le taux de répondeurs (marge de 10%). La non-infériorité est établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% de la différence entre les taux de répondeurs (actif - contrôle) est supérieure à -10%.</p> <p>2. EMA / FDA : test de supériorité de BUP SC vs BHD/NX SL pour la fonction de distribution cumulative des pourcentages d'échantillons négatifs entre S5 et S25 (15 échantillons), en incluant uniquement les résultats des analyses urinaires (EMA) / en incluant les données de consommation d'opioïdes illicites auto-déclarée (FDA)</p> <p>3. EMA : test de non-infériorité sur le taux de rétention (marge 15%) FDA : test de supériorité sur le taux de répondeurs (S2 à S25)</p> <p>4. EMA / FDA : test de supériorité sur le temps écoulé jusqu'à l'abstinence prolongée</p> <p>5. EMA : test de supériorité sur le taux de rétention FDA : test de non-infériorité sur le taux de rétention (marge 15%)</p> <p>6. FDA : test de supériorité sur le taux de rétention</p> <p><u>Populations d'analyse</u> Population ITT, patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. Les échantillons manquants ont été considérés comme étant positifs aux opioïdes illicites (<i>amendment 3</i>).</p> <p>Populations per protocole :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PP1 : population ITT excluant les déviations majeures au protocole - PP2 : population PP1 excluant les patients avec au moins 2 visites manquantes avant S25
--	--

Résultats :

Effectifs

La Figure 1 décrit les différentes populations analysées :

Figure 1. Flow chart de l'étude



Au total, 428 patients ont été randomisés dans l'étude : groupe BUP SC (n=213), groupe BHD/NX SL (n=215).

Au cours de la période de traitement, 65/213 (31%) patients du groupe BUP SC et 59/215 (27%) patients du groupe BHD/NX SL ont arrêté le traitement.

Phase 1 (12 semaines)		
N patients	BUP SC (N=42)	BHD/NX SL (N=45)
Retrait de consentement	28	36
Événement indésirable	5	1
Décision de l'investigateur	5	1
Perdus de vue	2	6
Autres	2	1
Phase 2 (12 semaines)		
N patients	BUP SC (N=23)	BHD/NX SL (N=14)
Retrait de consentement	8	4
Événement indésirable	1	0
Décision de l'investigateur	2	2
Perdus de vue	10	4
Autres	2 dont un décès (accident de la route)	4 dont une grossesse
Phase de suivi (4 semaines)		
N patients	BUP SC (N=27)	BHD/NX SL (N=30)
Retrait de consentement	8	6
Décision de l'investigateur	1	1
Perdus de vue	15	19
Autres	3	4

Dans le groupe BUP SC, la dose maximale a été de 24 mg/semaine chez 50,2% des patients ; cette dose a atteint 32 mg/semaine chez 39,9% des patients. La dose moyenne a été de 26,6 (\pm 4,4) mg/semaine en Phase 1 et de 108,4 (\pm 21,1) mg/mois en Phase 2.

Dans le groupe BHD/NX SL, la dose maximale a été de 16 mg/j chez 50,7% des patients ; cette dose a atteint 24 mg/j chez 41,9% des patients. La dose moyenne a été de 18,5 (\pm 4,2) mg/jour en Phase 1 et de 19,6 (\pm 4,9) mg/jour en Phase 2.

Des déviations au protocole ont été observées chez 87 patients : visites manquées (dont visites de recueil d'échantillons d'urines) chez 66 patients ; recueils urinaires toxicologiques manquants chez 41 patients. Après revue des données post-hoc, des déviations au protocole ont été jugées majeures respectivement chez 9 patients du groupe BUP SC et 15 patients du groupe BHD/NX SL.

L'observance au traitement BHD/NX sublingual n'a pas été évaluée.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, 428 patients ont été inclus dans l'analyse en ITT : BUP SC (n=213), BHD/NX SL (n=215). L'âge médian des patients était de 38 \pm 11 ans (18-65 ans) ; 24,3% des patients rapportaient un antécédent d'hépatite (23,1% hépatite C) et 86,9% avaient des troubles psychiatriques.

L'ancienneté moyenne du diagnostic de dépendance aux opiacés était de 4,7 (\pm 6,0) ans dans le groupe BHD/NX SL et de 4,3 (\pm 7,8) ans dans le groupe BUP SC. La principale drogue opioïde utilisée était : l'héroïne chez 70,8% des patients, un antalgique opioïde prescrit chez 29,2% des patients. La voie injectable était utilisée comme voie d'administration d'opioïdes chez 52,3% des patients.

La majorité des patients (71,0%) avaient antérieurement utilisé des substances non-opioïdes ; 25,9% des patients avaient utilisé du fentanyl.

À l'inclusion, 94% des patients avaient des prélèvements urinaires positifs aux opioïdes. Les dépistages positifs suivants ont été observés à l'inclusion : marijuana (29,8% groupe BHD/NX SL et 27,0% groupe BUP SC), cocaïne (24,7% et 25,1%), amphétamines (14,9% et 18,0%), benzodiazépines (16,3% et 14,2%).

Au total, 67,1% des patients ont pris au moins un traitement concomitant au cours de l'étude : opioïdes (19,2% groupe BUP SC vs 25,1% groupe BHD/NX SL), anti-inflammatoires non stéroïdiens et produits antirhumatismaux (15,5% vs 13,5%), antidépresseurs (13,6% vs 14,0%), autres analgésiques et antipyrétiques (14,1% vs 11,2%).

► Critère de jugement principal, ITT

La non-infériorité de BUP SC par rapport BHD/NX SL a été démontrée sur le pourcentage de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites (EMA) : différence 6,7%, IC95% [-0,1 ; 13,6] (cf. Tableau 1).

Tableau 1. Pourcentage de prélèvements urinaires négatifs aux opioïdes illicites (18 échantillons) - ITT (EMA)

Traitement	BHD/NX sublingual N=215	BHD sous-cutané N=213	Différence (%)	p
Moyenne (DS)	28,4 (36,46)	35,1 (36,00)	-	-
Médiane	5,6	22,2	-	-
Min - Max	0,0 - 100,0	0,0 - 100,0	-	-
Moy. moindres carrés (ET)	28,4 (2,47)	35,1 (2,48)	6,7	< 0,001
IC95%	23,5 - 33,3	30,3 - 40,0	-0,1 - 13,6	-

ANOVA, analyse de variance ; DS, déviation standard ; ET, écart type
En excluant les données de consommation d'opioïdes illicites auto-déclarée.

Au total, 1988/7704 (26%) des échantillons manquants ont été considérés comme étant positifs aux opioïdes illicites. Une analyse de sensibilité a été réalisée en excluant les échantillons manquants : différence 8,7%, IC95% [0,9 ; 16,4], $p < 0,028$.

Les analyses réalisées en per protocole (PP1 et PP2) ont montré des résultats similaires :

- différence 7,0%, IC95% [0,1 ; 13,9], $p < 0,001$
- différence 9,0%, IC95% [1,9 ; 16,1], $p < 0,001$

La non-infériorité de BUP SC par rapport BHD/NX SL a également été démontrée sur le pourcentage de répondeurs (FDA) : différence 3,0%, IC 95% [-4,0 ; 9,9] (cf. Tableau 2).

Tableau 2. Nombre et Pourcentage de répondeurs - ITT (FDA)

Traitement	BHD/NX sublingual N=215	BHD sous-cutané N=213	Différence [IC95%]	p
n (%)	31 (14,1%)	37 (17,4%)	3,0% [-4,0 ; 9,9]	< 0,001

ANOVA, analyse de variance ; DS, déviation standard ; ET, écart type
En incluant les données de consommation d'opioïdes illicites auto-déclarée.

Les analyses réalisées en per protocole (PP1 et PP2) ont montré des résultats similaires :

- différence 2,6%, IC95% [-4,3 ; 9,5], $p < 0,001$
- différence 3,3%, IC95% [-3,9 ; 10,4], $p < 0,001$

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

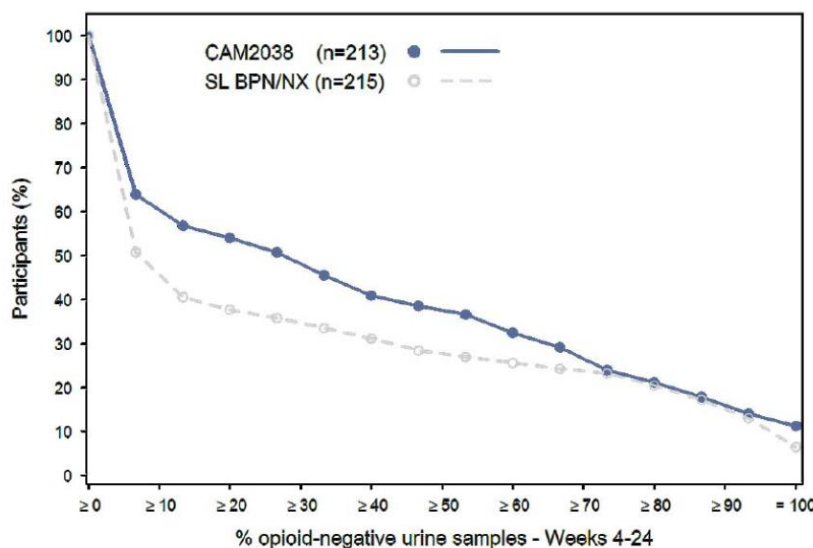
La supériorité de BUP SC par rapport BHD/NX SL a été démontrée sur le critère fonction de distribution cumulative du pourcentage d'échantillons urinaires négatifs aux opioïdes illicites recueillis entre S5 et S25 (EMA, FDA) (cf. Tableau 3, Figure 2).

Tableau 3. Distribution du pourcentage de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites (15 échantillons) - ITT

Traitement	Excluant consommation auto-déclarée (EMA)		Incluant consommation auto-déclarée (FDA)	
	BHD/NX SL N=215	BUP SC N=213	BHD/NX SL N=215	BUP SC N=213
Moyenne (DS)	27,7 (37,40)	35,8 (37,41)	26,7 (37,15)	35,1 (37,17)
Médiane	6,7	26,7	0,0	26,7
Min – Max	0,0 - 100,0	0,0 - 100,0	0,0 - 100,0	0,0 - 100,0
z score (p)*	2,66 (0,008)	-	2,86 (0,004)	-

Test de Wilcoxon de la somme des rangs, * test de supériorité

Figure 2. Fonction de distribution cumulative du pourcentage de prélèvements urinaires négatifs aux opioïdes (15 échantillons) - Excluant consommation auto-déclarée (EMA) - ITT



Dans chacun des deux groupes traités, le pourcentage de patients ayant 0 ou 1 test négatif sur les 15 tests urinaires aux opioïdes illicites est très élevé (43,2 % dans le groupe BUP SC, 59,5 % dans le groupe BHD/NX SL, écart de 16,3%). L'écart est inférieur à 7% chez les patients ayant au moins 9 tests négatifs, inférieur à 5% chez les patients ayant au moins 10 tests négatifs, et quasi-nul chez les patients ayant au moins 11, 12, 13, 14 tests négatifs.

La supériorité sur le pourcentage de patients répondeurs (FDA) n'a pas été démontrée ; les analyses hiérarchiques prévues par la FDA ont été arrêtées. La non-infériorité sur le pourcentage de patients restés dans l'étude (EMA) a été démontrée : BHD/NX SL 58,6% (126/215) vs BUP SC 56,8% (121/213), différence -1,8% (IC95% [-11,2 ; 7,6], p=0,006), test χ^2 , marge 15%.

La supériorité de BUP SC par rapport à BHD/NX SL n'a pas été démontrée sur le pourcentage de patients ayant connu une abstinence prolongée : BHD/NX SL 13,9% vs BUP SC 18,3%, p=0,221, test de log-rank ; la procédure d'analyse hiérarchisée prévue par l'EMA s'est arrêtée.

▮ Analyses post-hoc du critère principal (EMA)

Parmi les sujets injecteurs d'opioïdes à l'inclusion (BUP SC n=114, BHD/NX SL n=110), les analyses post-hoc (excluant les données de consommation d'opioïdes illicites auto-déclarée) ont montré une différence entre les groupes de traitement de 13,6% en faveur de BUP SC (IC95% [5,3 ; 21,9]). Parmi les sujets non-injecteurs d'opioïdes à l'inclusion (BUP SC n=99, BHD/NX SL n=105), la différence était de 0,00% (IC95% [-10,7 ; 10,8]). Le test d'interaction était significatif (p=0,048).

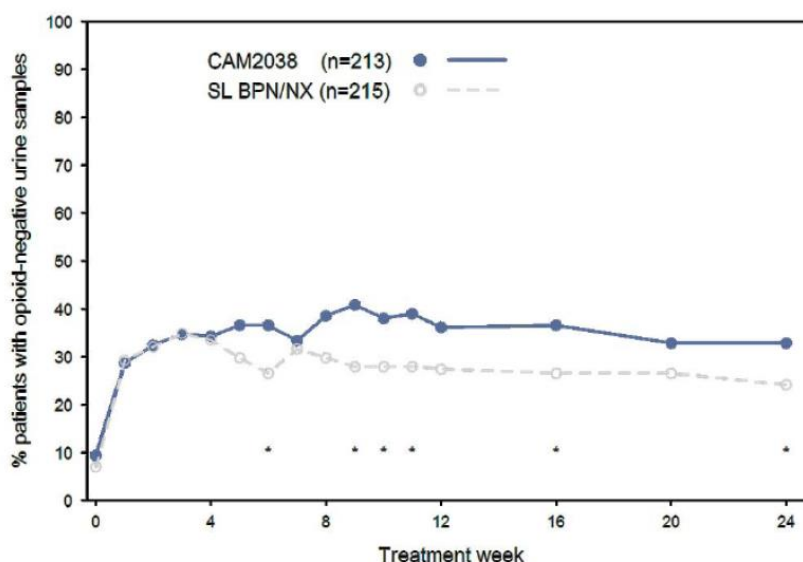
Parmi les sujets consommateurs d'héroïne à l'inclusion (BUP SC n=152, BHD/NX SL n=151), la différence était de 14,8% en faveur de BUP SC (IC95% [8,0 ; 21,7]). Parmi les sujets consommateurs d'antalgiques opioïdes prescrits (BUP SC n=61, BHD/NX SL n=64), la différence de traitement était de -11,6% en faveur de BHD/NX SL (IC95% [-24,6 ; 1,5]). Le test d'interaction était significatif (p<0,001).

► Critères de jugement secondaires exploratoires

Treize critères de jugement secondaires exploratoires ont été définis et testés. Les analyses ont suggéré une absence de différence entre les deux groupes sur l'ensemble de ces critères. Parmi ces critères secondaires, on peut notamment citer :

- Le pourcentage d'échantillons urinaires positifs en Phase 1 et en Phase 2 : 35,8% (BUP SC) vs 29,9% (BHD/NX SL) en Phase 1, 33,9% (BUP SC) vs 25,4% (BHD/NX SL) en Phase 2. L'analyse de variance exploratoire a montré une différence de 5,9% (IC95% [-1,3 ; 13,1]) en Phase 1, et une différence de 8,5% (IC95% [1,2 ; 15,7]) en Phase 2.
- Le taux de répondeurs en Phase 1 et en Phase 2 : 30,5% (BUP SC) vs 25,1% (BHD/NX SL) en Phase 1, 20,2% (BUP SC) vs 16,3% (BHD/NX SL) en Phase 2. L'analyse de variance exploratoire a montré une différence de 5,4% (IC95% [-3,1 ; 13,9]) en Phase 1, et une différence de 3,9% (IC95% [-3,4 ; 11,2]) en Phase 2.
- Le pourcentage de patients ayant un test urinaire négatif lors d'une visite : 28,6% BUP SC vs 29,3% BHD/NX SL (S2) ; 32,9% BUP SC vs 24,2% BHD/NX SL (S25). Sur les visites de S2 à S25 (Phases 1 et 2), ce pourcentage a varié de 26,8% à 39,9% (BUP SC) et de 24,2% à 34,0% (BHD/NX SL).
- Le pourcentage de patients ayant des tests urinaires négatifs sur un mois : 18,3% BUP SC vs 19,1% BHD/NX SL (M1) ; 27,2% BUP SC vs 20,9% BHD/NX SL (M6). Sur les mois M1 à M6, ce pourcentage a varié de 18,3% à 31,9% (BUP SC) et de 19,1% à 23,7% (BHD/NX SL).
- Le pourcentage de patients ayant des tests négatifs depuis S2 : 15,0% BUP SC vs 14,0% BHD/NX SL (S9) ; 9,4% BUP SC vs 5,6% BHD/NX SL (S25, fin de la Phase 2). Sur les Phases 1 et 2, la différence de pourcentages entre les deux groupes a varié de 1,1% (S9) à 3,8 % (S25).

Figure 3. Prélèvements urinaires négatifs aux opioïdes par point dans le temps (18 échantillons) - Excluant consommation auto-déclarée (EMA) - ITT



- L'administration de doses supplémentaires de 8 mg de BUP SC en Phase 2 : 6,6% des patients du groupe BUP SC (23 doses) ; 7,9% des patients du groupe BHD/NX SL (28 doses).
- L'évaluation du désir et/ou du besoin irrésistible de consommer (échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm) : Les scores moyens initiaux étaient de 75,6 (BHD/NX SL) et de 76,6 (BUP SC) ; une décroissance rapide des scores a été observée entre S2 et S12 (variation moyenne de -59,6 pour BHD/NX SL et -60,9 pour BUP SC) ; les scores moyens sont ensuite restés relativement constants jusqu'à S25.

- Les symptômes de sevrage (échelles COWS et SOWS) : Le score moyen initial COWS était de 12,2 (symptômes légers à modérés) dans les deux groupes de traitement ; une décroissance rapide des scores COWS a été observée jusqu'à S5 (variation moyenne de -9,4 pour BHD/NX SL et de -9,2 pour BUP SC), suivie d'une stabilisation entre S5 et S25 (scores moyens inférieurs à 3,0 après S5). Le score moyen initial SOWS était de 30,6 (BHD/NX SL) et de 31,5 (BUP SC) (symptômes sévères). La variation moyenne à S5 a été de -23,1 (BHD/NX SL) et de -22,7 (BUP SC) ; le score moyen SOWS à S25 était de 6,3 (BHD/NX SL) et de 7,3 (BUP SC).

7.1.2 Etude HS-17-585

Référence	
anzctr.org.au	N° d'enregistrement : ACTRN12618001759280
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de BUP SC, solution injectable à libération prolongée versus un traitement standard par buprénorphine (BHD ou BHD/naloxone), comprimé sublingual, sur la satisfaction globale de patients ambulatoires ayant une dépendance aux opiacés
Type de l'étude	Étude de phase III de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, comparative versus BHD ou BHD/naloxone, comprimé sublingual, stratifiée sur l'existence ou non d'un traitement de substitution suivi par le patient dans les 30 jours précédant la sélection
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient randomisé) : 17/10/2018 Date de fin de suivi du dernier patient inclus : 27/09/2019 Étude conduite dans 6 centres en Australie
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Âge ≥ 18 ans • Diagnostic de trouble de l'usage des opiacés (TUO) modéré à sévère selon les critères du DSM-V ou de la CIM-10 • Patient considéré par l'investigateur comme étant un bon candidat à un traitement par un agoniste opioïde, et disposé à poursuivre un traitement par BHD pendant toute la durée de l'étude
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessité d'utiliser des inhibiteurs ou des inducteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) tels que certains antifongiques azolés (ex. kétoconazole), antibiotiques macrolide (ex. clarithromycine) ou inhibiteurs de protéase (ex. ritonavir, indinavir, saquinavir) • Insuffisance hépatique ou respiratoire sévère • Facteurs de risque d'arythmie cardiaque à type de torsades de pointe (insuffisance cardiaque, hypokaliémie, antécédents familiaux de syndrome du QT long) ou électrocardiogramme montrant une anomalie cliniquement significative • Antécédents récents d'idées ou de comportements suicidaires actifs • Comorbidité psychiatrique grave non traitée
Schéma de l'étude	<pre> graph LR Screening[Screening] --> Randomisation[Randomisation*] Randomisation --> SC[SC CAM2038 q1w or q4w at flexible doses] Randomisation --> BPN[BPN standard of care at flexible doses] SC --> FollowUp[Follow-up Period] BPN --> FollowUp subgraph Timeline direction LR T1[Day -28 to -1] --- T2[Day 1] --- T3[Week 24] --- T4[Week 26] end </pre>
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 1:1). <u>Groupe BUP SC :</u> Buprénorphine 50 mg/mL, solution injectable à libération prolongée - administration sous-cutanée hebdomadaire (8, 16, 24 ou 32 mg) ou buprénorphine 356 mg/mL,

solution injectable à libération prolongée - administration sous-cutanée mensuelle (64, 96, 128 ou 160 mg) pendant 24 semaines

La dose initiale recommandée pour les patients qui n'étaient pas traités par BHD à l'inclusion était de 24 mg de BUP SC hebdomadaire lorsque des signes de sevrage léger à modéré étaient avérés.

Les patients traités par BHD SL ou BHD/NX SL ont été traités directement par BUP SC hebdomadaire ou mensuelle après la dernière dose journalière de BHD, selon les recommandations suivantes :

BHD SL (mg)	BUP SC hebdomadaire (mg)	BUP SC mensuel (mg)
≤ 6	8	-
8-10	16	64
12-16	24	96
18-24	32	128
26-32	-	160

BUP SC a été administré chaque semaine ou chaque mois selon les besoins individuels de chaque patient et le jugement clinique, aux doses établies à l'inclusion. Si nécessaire, les patients BUP SC pouvaient recevoir des injections supplémentaires de 8 mg pendant la période de traitement, jusqu'à 160 mg pour les injections mensuelles et jusqu'à 32 mg pour les injections hebdomadaires. Deux injections supplémentaires de 8 mg devaient être séparées d'au moins 1 jour.

Les patients pouvaient passer d'un dosage hebdomadaire à un dosage mensuel et d'un dosage mensuel à un dosage hebdomadaire.

Groupe BHD ou BHD/NX :

Buprénorphine ou buprénorphine/naloxone, comprimé sublingual - administration quotidienne (dose maximale 32 mg/j)

Les patients étaient autorisés à recevoir un traitement complémentaire, à la discrétion de l'investigateur.

Des ajustements de doses étaient autorisés dans les deux groupes à tout moment au cours de l'étude après évaluation de la réponse au traitement.

Une visite était réalisée toutes les 4 semaines de traitement.

Traitements concomitants :

Les patients nécessitant un traitement analgésique d'urgence ou une anesthésie pour une intervention chirurgicale étaient idéalement traités avec un analgésique non opiacé.

Les traitements par inhibiteur du CYP3A4 ou inducteur du CYP3A4 étaient étroitement surveillés.

L'utilisation concomitante d'anesthésiques narcotiques, benzodiazépines, phénothiazines, autres tranquillisants, ou dépresseurs du système nerveux central (alcool et sédatifs/hypnotiques inclus) était minimisée.

Critère de jugement principal*

Sous-score de satisfaction globale issu du questionnaire de satisfaction TSQM³³ à la semaine 24, évalué par le patient. Sous-score de 0 (satisfaction mauvaise) à 100 (parfaite satisfaction)

Critères de jugement secondaires

Parmi les 25 critères de jugement secondaires définis, non hiérarchisés, analysés à titre exploratoire, on peut citer les critères suivants :

- Sous-scores efficacité, effets indésirables et commodité issus du questionnaire TSQM
- Échelle visuelle analogique (EVA de 0 à 100 mm) évaluant la satisfaction du patient
- Impression d'amélioration globale du patient (PGI-I)
- Échelle de qualité de vie - *Opioid Substitution Treatment Quality of Life* (OSTQOL)
- Échelle de qualité de vie à 5 dimensions (EQ-5D-3L)
- Auto-évaluation par le patient de la guérison par rapport à l'usage de substances - *Substance Use Recover Evaluator* (SURE)

³³ Le questionnaire de satisfaction vis-à-vis du traitement au cours des deux à trois dernières semaines ou depuis la dernière utilisation (TSQM, version 1.4) comprend 14 items dans quatre domaines : efficacité (3 items), effets indésirables (5 items), commodité (3 items), et satisfaction globale (3 items). À l'exception de l'item 4 (présence d'effets indésirables ; oui ou non), tous les items ont 5 ou 7 réponses pour évaluer le degré de satisfaction, notées de 1 à 5 ou 7. Les scores des items sont additionnés pour donner quatre scores de domaine, transformés en une échelle de 0 à 100. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes* 2:12 (2004).

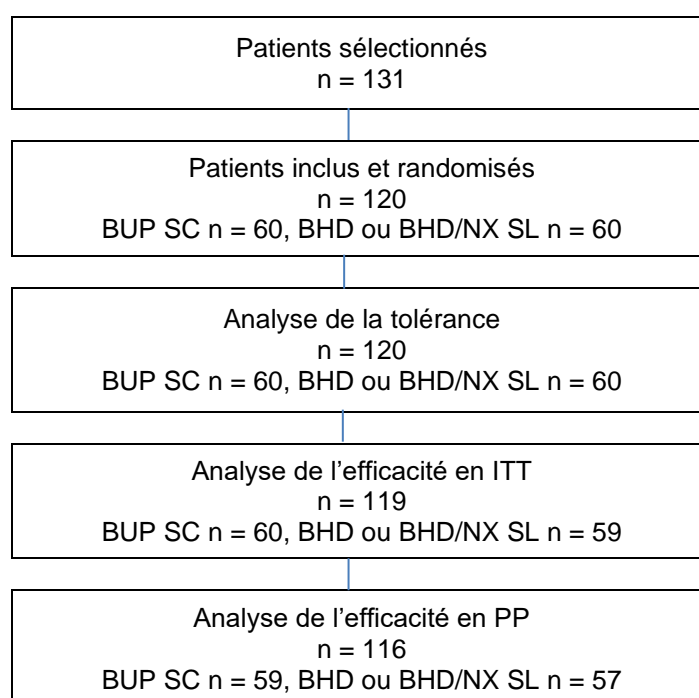
	<ul style="list-style-type: none"> - Évaluation du fardeau du traitement - <i>Treatment Burden Questionnaire</i> (TBQ) - Évaluation de l'évolution des comportements sous traitement opioïde - <i>Opioid Related Behaviors In Treatment</i> (ORBIT) - Échelle de qualité de vie (SF-36) - Échelle de dépression et de stress (DASS-21) - Échelle de la symptomatologie du sevrage aux opiacés évaluée par le clinicien - <i>Clinical Opiate Withdrawal Scale</i> (COWS, 11 items) - Échelle visuelle analogique (EVA de 0 à 100 mm) évaluant le désir et/ou le besoin irrésistible de consommer
Taille de l'échantillon	Le questionnaire TSQM n'ayant pas été utilisé auparavant dans ce type d'essai, l'écart-type résiduel issu d'une analyse MMRM d'un essai réalisé dans la sclérose en plaques a été utilisé (écart-type de 26 unités à 48 semaines). Avec 60 patients par groupe, les bornes de l'IC95% s'écarteraient de la différence estimée entre les groupes de traitement de 9,3 unités. Sous ces hypothèses et avec une différence réelle de 13,4 unités, la puissance du test serait d'environ 80%. Une taille d'échantillon de 60 patients a été jugée suffisante pour caractériser l'effet du traitement dans l'étude.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement</u> Analyse du critère de jugement principal à l'aide d'un modèle mixte pour mesures répétées (MMRM) en utilisant comme variables à effets fixes le traitement, les semaines post-inclusion (S4, S12, S24) et le facteur d'interaction traitement/semaine et comme covariable le score initial. Les autres critères de jugement ont été analysés à l'aide de statistiques descriptives, avec des IC95%. Pas d'ajustement pour multiplicité des tests. Aucune imputation des données manquantes n'a été réalisée.</p> <p><u>Populations d'analyse</u> Population ITT : patients randomisés Population FAS : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et pour lesquels des données sont disponibles Population per protocole : population FAS excluant les déviations majeures au protocole</p>

Résultats :

Effectifs

La Figure 4 décrit les différentes populations analysées :

Figure 4. Flow chart de l'étude



Au total, 120 patients ont été randomisés dans l'étude : BUP SC (n=60), BHD ou BHD/NX SL (n=60).

Dans le groupe BUP SC, 29 patients ont reçu au moins une dose de BUP SC hebdomadaire ; 60 patients ont reçu au moins une dose de BUP SC mensuelle. Le nombre moyen de doses hebdomadaires reçues (en excluant les doses supplémentaires) a été de 5,0 (\pm 2,97) ; 30% des patients ont reçu 4 doses. Le nombre moyen de doses mensuelles reçues (en excluant les doses supplémentaires) a été de 5,0 (\pm 1,43) ; 47% des patients ont reçu 6 doses ; 30% des patients ont reçu 5 doses.

Les posologies moyennes de BUP SC hebdomadaire et mensuelle ont été respectivement de 23 (\pm 9,2) mg et 117 (\pm 31,6) mg. Une dose hebdomadaire maximale de 24 mg a été observée chez 12% des patients BUP SC ; cette dose atteignait 32 mg chez 20% des patients. Une dose mensuelle maximale de 128 mg a été observée chez 37% des patients ; cette dose atteignait 160 mg chez 22% des patients.

La posologie moyenne de BHD SL a été de 14,4 (\pm 7,3) mg/jour (2 à 32 mg).

Au total, 9/60 (15%) patients du groupe BUP SC et 7/60 (12%) du groupe BHD ou BHD/NX SL ont arrêté le traitement. Un seul patient a été inclus dans le groupe « traitement de substitution suivi par le patient dans les 30 jours précédents sa sélection » et ceci par erreur.

Durant les quatre premières semaines de traitement : 5 patients traités par BUP SC hebdomadaire ont reçu 1 ou 2 doses supplémentaires (la plupart de ces patients ont ensuite été traités par BUP SC mensuelle) ; 9 patients traités par BUP SC mensuelle ont reçu 1 à 3 doses supplémentaires. Entre la semaine 4 et la semaine 20 : 11 patients traités par BUP SC mensuelle ont reçu 1 ou 2 doses supplémentaires ; aucun des patients traités par BUP SC hebdomadaire n'a reçu de dose supplémentaire.

L'observance au traitement a été de 91,7% (\pm 21,52) dans le groupe BUP SC et de 90,5% (\pm 17,28) dans le groupe BHD ou BHD/NX SL.

Au moins une déviation majeure au protocole a été rapportée chez 26 patients (43%) du groupe BUP SC (procédures des tests 32%, administration du traitement 10%) et chez 21 patients (35%) du groupe BHD ou BHD/NX SL (procédures des tests 27%, consentement 10%).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, 119 patients ont été inclus dans l'analyse en ITT : BUP SC (n=60), BHD ou BHD/NX SL (n=59). Plus de 90% des patients du groupe BHD ou BHD/NX SL ont été traités par BHD/NX SL.

L'âge médian des patients était de 44,4 \pm 10,5 ans (21 à 70 ans) ; 56,7% des patients BUP SC et 35,6% des patients BHD ou BHD/NX SL avaient un antécédent d'hépatite C ; 75,0% des patients BUP SC et 81,4% des patients BHD ou BHD/NX SL avaient des troubles psychiatriques (dépression 48% et 61%, anxiété 12% et 24%).

L'ancienneté moyenne de la première utilisation d'opioïdes était de 20 années (BUP SC) et 19 années (BHD ou BHD/NX SL). La principale drogue opioïde utilisée était :

- l'héroïne chez 73,3% des patients BUP SC et 54,2% des patients BHD ou BHD/NX SL
- un antalgique opioïde prescrit chez 20,0% et 20,3% des patients.

La voie injectable était utilisée chez 68,3% et 60,0% des patients.

Lors de leur sélection, les patients étaient traités principalement par : BHD (27%), BHD/NX (72%), antipsychotiques (20%), antidépresseurs (30%), dérivés des benzodiazépines (17%), prégabaline (8,4%).

Au total, 97,5% des patients ont pris au moins un traitement concomitant au cours de l'étude : antidépresseurs (33,6%), benzodiazépines (24,4%), antipsychotiques (22,7%), anti-inflammatoires non stéroïdiens (15,1%) et autres analgésiques et antipyrétiques (11,8%).

► Critère de jugement principal, ITT

L'analyse du sous-score de satisfaction globale issu du TSQM a montré une différence à S24 entre les deux groupes de traitement en faveur de BUVIDAL (diff. 8,15 ; IC95% [1,66 ; 14,64]) (cf. Tableau 4).

Tableau 4. Sous-scores de satisfaction globale issus du questionnaire TSQM - Semaine 4, 12 et 24

Traitement	BHD sous-cutané	BHD/NX sublingual	Différence (%)	p
Semaine 0				
N	59	57	-	-
Moy.	71,19 (17,99)	73,81 (17,514)		
Min. max.	21,4 ; 100,0	35,7 ; 100,0		
Semaine 4				
N	58	57	-	-
Moy.	80,3 (22,039)	75,44 (17,549)	-	-
Min. max.	0 ; 100,0	28,6 ; 100,0	-	-
Diff. / score initial	9,24 (22,746)	1,63 (13,701)	-	-
Min. max	-42,9 ; 64,3	-21,4 ; 35,7	-	-
Moy. moindres carrés (ES)	80,79 (2,238)	74,72 (2,263)	6,07 (3,186)	-
IC95%	76,36 - 85,22	70,24 - 79,20	-0,24 - 12,38	0,0592
Semaine 12				
N	56	54	-	-
Moy.	85,2 (17,542)	73,28 (18,154)	-	-
Min. max.	35,7 ; 100,0	35,7 ; 100,0	-	-
Diff. / score initial	13,78 (20,693)	-0,26 (16,821)	-	-
Min. max	-35,7 ; 64,3	-50,0 ; 35,7	-	-
Moy. moindres carrés (ES)	85,19 (2,127)	72,34 (2,174)	12,85 (3,051)	-
IC95%	81,95 - 89,43	68,03 - 76,64	6,81 - 18,90	< 0,0001
Semaine 24				
N	54	55	-	-
Moy.	82,41 (21,881)	74,81 (16,198)	-	-
Min. max.	14,3 ; 100,0	42,9 ; 100,0	-	-
Diff. / score initial	11,24 (22,442)	1,56 (16,592)	-	-
Min. max	-57,1 ; 64,3	-50,0 ; 50,0	-	-
Moy. moindres carrés (ES)	82,46 (2,319)	74,31 (2,310)	8,15 (3,275)	-
IC95%	77,86 - 87,05	69,73 - 78,88	1,66 - 14,64	0,0143

Modèle mixte à mesures répétées : effets fixes (groupe traitement, semaines S4, S12, S24), interaction traitement/semaine, covariable score initial.

Chez les patients antérieurement non-injecteurs, les analyses exploratoires en sous-groupes ont suggéré que la variation moyenne des sous-scores de satisfaction globale dans le groupe BHD ou BHD/NX SL était nulle, voire négative. La moyenne des sous-scores initiaux était de 75,9 (\pm 16,02) dans le groupe BHD ou BHD/NX SL (n=24, 40%) et de 71,8 (\pm 13,14) dans le groupe BUP SC (n=19, 38%). La variation moyenne des scores à S24 a été de 0,0 (\pm 17,23) dans le groupe BHD ou BHD/NX SL et de 12,6 (\pm 24,81) dans le groupe BUP SC.

► Critères de jugement secondaires, non hiérarchisés

Les analyses exploratoires effectuées ont suggéré l'existence d'une supériorité sur 9 des 25 critères de jugement secondaires non hiérarchisés définis dans le protocole de l'étude : EVA évaluant la satisfaction du patient, PGI-I, sous-scores TSQM « efficacité » et « commodité », OSTQOL, sous-scores OSTQOL « développement personnel » et « traitement de substitution aux opioïdes », TBQ, SF-36.

On peut noter que l'analyse du score COWS évaluant les symptômes de sevrage, du score de l'EVA évaluant le désir et/ou le besoin irrésistible de consommer, et du sous-score TSQM « effets indésirables » ont suggéré l'absence de différence entre les deux groupes de traitement.

L'analyse de ces critères secondaires non hiérarchisés ne permet pas de tirer de conclusion formelle sur l'efficacité du traitement.

07.2 Qualité de vie

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

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude HS-11-421

Dans cette étude, la durée moyenne d'exposition a été de 18,8 semaines dans le groupe BHD/NX SL et de 18,3 semaines dans le groupe BUP SC ; respectivement 58,1% et 57,3% des patients ont été suivis pendant 28 semaines dans les deux groupes.

Au total, 213 patients du groupe BUP SC ont reçu au moins une dose de traitement hebdomadaire ; 158/213 patients (70%) ont reçu au moins une dose mensuelle.

Les fréquences des événements indésirables (EI) rapportés au cours de l'étude sont données Tableau 5.

Tableau 5. Nombre de patients chez lesquels un EI a été rapporté au cours de l'étude

N patients (%)	BUP SC (N=213)	BHD/NX SL (N=215)
Au moins un EI	128 (60,1)	119 (55,3)
EI sévère	6 (2,8)	15 (7,0)
Au moins un EI relié au traitement	70 (32,9)	64 (29,8)
EI au site d'injection	36 (16,9)	41 (19,1)
Au moins un EI grave (non fatal)	5 (2,3)	13 (6,0)
EI entraînant un arrêt de traitement	7 (3,3)	3 (1,4)

Les classes d'organe le plus souvent impliquées étaient les suivantes : troubles généraux et anomalie au site d'injection (21,6% sous BUP SC vs 26,0% sous BHD/NX SL), troubles gastro-intestinaux (20,2% vs 20,9%) et infections (19,7% vs 23,3%). Les EI le plus fréquemment rapportés ont été : douleurs au site d'injection (8,9% vs 7,9%), céphalées (7,5% vs 7,9%), constipation (7,5% vs 7,4%), nausées (7,0% vs 7,9%), prurit (6,1% vs 6,0%) et érythème (5,6% vs 5,6%) au site d'injection, insomnie (5,6% vs 2,8%).

Les EI possiblement liés au traitement le plus souvent signalés ont été les suivants : douleur au site d'injection (8,9% sous BUP SC vs 7,4% sous BHD/NX SL), constipation (6,1% vs 5,6%), prurit (6,1% vs 5,6%), érythème (4,7% vs 5,6%) et tuméfaction (4,2% vs 2,8%) au site d'injection. Les réactions au site d'injection étaient toutes d'intensité légère à modérée et la majorité des événements étaient transitoires.

Cinq surdosages d'autres substances (non fatals) ont été rapportés dans le groupe BUP SL. Un EI d'issue fatale a été observé dans le groupe BUP SC (accident de la route).

7.3.1.2 Etude HS-17-585

Dans cette étude, la durée moyenne d'exposition a été de 22,3 semaines dans le groupe BUP SC (n=60) et de 22,1 semaines dans le groupe BHD ou BHD/NX SL (n=59).

Dans le groupe BUP SC, 29 patients ont reçu au moins une dose de traitement hebdomadaire ; l'administration mensuelle de BUP SC a été réalisée après un délai moyen de 31 jours chez 28 patients. Tous les patients BUP SC (n=60) ont reçu au moins une dose mensuelle ; 4 patients sont repassés à l'administration hebdomadaire, après un délai moyen de 69 jours de traitement.

Les fréquences des événements indésirables (EI) rapportés au cours de l'étude sont décrites dans le Tableau 6.

Tableau 6. Nombre de patients chez lesquels un EI a été rapporté au cours de l'étude

N patients (%)	BUP SC (N=60)	BHD ou BHD/NX SL (N=59)
Au moins un EI	54 (90,0)	49 (83,1)
EI grave	9 (15,0)	9 (15,3)
Au moins un EI lié au traitement	39 (65,0)	12 (20,3)
EI grave	1 (1,7)	0
EI entraînant un arrêt de traitement	0	0

Les classes d'organe le plus souvent impliquées étaient les suivantes : troubles généraux et anomalie au site d'injection (48,3% sous BUP SC vs 8,5% sous BUP SC), troubles gastro-intestinaux (33,3% vs 18,6%), infections (40,0% vs 37,3%) et troubles psychiatriques (26,7% vs 16,9%). Les EI le plus fréquemment rapportés sous BUP SC ont été : douleurs au site d'injection (18,3% vs 0%), tuméfaction (16,7% vs 0%) et ecchymose (8,3% vs 0%) au site d'injection, infection respiratoire haute (11,7% vs 3,4%), nausées (8,3% vs 3,4%), vomissements (8,3% vs 3,4%), douleurs dentaires (8,3% vs 1,7%),

Dans le groupe BUP SC, les EI liés au traitement le plus souvent signalés étaient les suivants : douleur au site d'injection (18,3%), tuméfaction (16,7%), ecchymose (8,3%) et érythème (5,0%) au site d'injection, syndrome de manque (6,7%), constipation (6,7%), masse abdominale (5%), insomnie (5,0%) ; un EI grave lié au traitement a été observé (idées suicidaires).

Dans le groupe BHD ou BHD/NX SL, les EI liés au traitement le plus souvent signalés étaient les suivants : constipation (6,8%), diarrhée (3,4%), vomissements (3,4%).

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (version 1.0)³⁴

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

³⁴ EPAR, 20 septembre 2018.

-
- utilisation chez des patients dans des situations pathologies variées (insuffisance rénale, traumatisme crânien, augmentation de la pression intracrânienne, hypotension, hypertrophie de la prostate, et sténose urétrale)
 - prise concomitante de gabapentinoïdes
-

Informations manquantes

- utilisation pendant la grossesse
-

7.3.3 Données issues du rapport périodique de sécurité

Le laboratoire a fourni le premier rapport périodique relatif à la sécurité de BUVIDAL (buprénorphine sous forme dépôt) daté du 3 octobre 2019. Les données issues de ce rapport, couvrant la période du 20 novembre 2018 (AMM) au 30 juillet 2019, n'étaient pas susceptibles de modifier le profil de tolérance de la spécialité.

Sur cette période, BUVIDAL avait été commercialisé au Danemark, en Allemagne, en Finlande, en Suède, en Norvège et au Royaume-Uni, et avait été fourni à des hôpitaux et des centres spécialisés de soins aux toxicomanes en Australie. L'exposition avait été estimée à 4 082 patients-mois.

7.3.4 Données issues du RCP

Les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) mentionnés dans le RCP sont les suivants : insomnie, céphalées, hyperhidrose, syndrome de sevrage de drogue ou de médicament, douleur.

07.4 Données d'utilisation

L'étude observationnelle HS-14-499 (NCT02672111) multicentrique (26 centres : Etats-Unis 56%, UE 33,5%, Australie 11%), non comparative, réalisée entre avril 2015 et avril 2017, avait pour objectif d'évaluer la tolérance de BUP SC à doses flexibles sur une période de traitement de 48 semaines et une période de suivi de 4 semaines. Au total, 227 patients ayant un diagnostic de TUO modéré à sévère selon les critères du DSM-V ou en cours de traitement par buprénorphine sublinguale pour TUO ont reçu au moins une dose de traitement. Parmi ces 227 patients, 190 étaient traités par BHD SL ou BHD/NX SL à l'inclusion et 37 étaient naïfs de traitement par BHD à l'inclusion.

Le traitement des patients naïfs de traitement par BHD débutait par une injection SC unique de 16 mg de buprénorphine (BUP), après une dose test de 4 mg de BHD/NX SL. Chez les patients traités par BHD à l'inclusion, les posologies de BUP SC hebdomadaires ou mensuelles initiales étaient adaptées aux posologies du traitement par BHD en cours.

Chez les patients sous BUP SC hebdomadaire, des injections de 8 mg supplémentaires étaient autorisées (jusqu'à un maximum de 40 mg par semaine). Chez les patients sous BUP SC mensuelle, un maximum de deux injections de 8 mg supplémentaires était autorisé (jusqu'à un maximum de 160 mg par mois). Le rythme des injections (hebdomadaire ou mensuel) et les posologies (8 mg à 32 mg en administration hebdomadaire, 64 mg à 160 mg en administration mensuelle) pouvaient être modifiées au cours de l'étude, selon l'avis du clinicien.

L'âge moyen des patients était de 41 ans. L'ancienneté moyenne de l'abus d'opioïdes était d'une quinzaine d'années. Parmi les patients traités par BHD à l'inclusion, la principale substance opioïde utilisée était : l'héroïne chez 51% des patients, des antalgiques prescrits chez 43% des patients. La principale substance opioïde utilisée était l'héroïne chez tous les patients naïfs de traitement par BHD.

L'exposition moyenne au traitement a été de 39,1 ($\pm 16,2$) semaines. Au total, 156 patients (68,7%) ont terminé la période de traitement de 48 semaines : 128/190 patients traités par BHD à l'inclusion (67%) ; 28/37 patients naïfs de traitement par BHD (76%). Les principaux motifs d'arrêt de traitement

(30,8% des patients) étaient les suivants : arrêt à la demande du patient (n=33), perdus de vue (13), manque d'efficacité (12).

Parmi les patients traités par BHD à l'inclusion, 58/191 patients (30,4%) n'ont pas terminé l'étude de 52 semaines : retrait de consentement (31), manque d'efficacité (12), décision du médecin (5), perdu de vue (4), EI (3), grossesse (1). Parmi les patients naïfs de traitement BHD à l'inclusion, 12/37 patients (32,4%) n'ont pas terminé l'étude : retrait de consentement (2), perdu de vue (9), EI (1).

Le pourcentage de patients ayant reçu au moins une injection supplémentaire de BUP SC au cours de l'étude a été de 47,9% (91/190) dans le groupe traité par BHD à l'inclusion et de 13,5% (5/37) dans le groupe naïf de traitement par BHD.

Le pourcentage de patients ayant pris au moins un traitement concomitant au cours de l'étude a été de 87,4% dans le groupe traité par BHD à l'inclusion et de 54,1% dans le groupe naïf de traitement : anti-inflammatoires non stéroïdiens (19,5% ; 10,8%), antidépresseurs (31,1% ; 16,2%), benzodiazépines (18,4% ; 2,7%), paracétamol (18,4% ; 0,0%).

Au moins un EI a été rapporté chez 69% des patients traités par BHD à l'inclusion et chez 32% des patients naïfs de traitement par BHD ; au moins un EI lié au traitement a été rapporté respectivement chez 30,5% et 5,4% des patients. Les EI le plus fréquemment rapportés ont été les suivants : douleurs (17,4% ; 5,4%), gonflement (13,2% ; 5,4%) et érythème au site d'injection (10,5% ; 2,7%), céphalées (9,5% ; 0%), nausées (8,4% ; 0%) et nasopharyngite (8,9% ; 2,7%). La fréquence des EI sévères a respectivement été de 6,8% et de 5,4%.

Trois EI ont conduit à l'arrêt du traitement : EI au site d'injection (2), accident de la route (1). Au moins un EI grave a été rapporté chez 12 patients (5,3%) ; aucun n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

Dans le groupe traité par BHD à l'inclusion, le pourcentage de patients ayant des tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites (ou une utilisation d'opioïdes illicites auto-déclarée) au cours d'un mois a varié de 73% (M1) à 84%, avec une valeur finale de 78% (M12). Dans le groupe naïf de traitement par BHD, ce pourcentage a varié de 3% (M1) à 48% (M12). Les résultats sont similaires en excluant l'utilisation d'opioïdes illicites auto-déclarée.

07.5 Résumé & discussion

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

La buprénorphine est actuellement disponible sous forme de comprimés sublinguaux, associée ou non à la naloxone. Ces comprimés font l'objet d'une prescription limitée à 28 jours et d'une délivrance fractionnée de 7 jours maximum (avec possibilité pour le prescripteur d'exclure le fractionnement).

► Efficacité (dont qualité de vie)

Les données d'efficacité comparant les spécialités BUVIDAL (buprénorphine sous-cutanée) à l'association buprénorphine/naloxone sublinguale dans le traitement de la dépendance aux opiacés sont issues de deux études cliniques : l'étude HR-11-421 et l'étude HS-17-585 (non déposée dans le cadre de l'enregistrement européen).

L'étude HS-11-421, randomisée, réalisée en double aveugle (double-placebo) a évalué l'efficacité de la buprénorphine sous-cutanée (BUP SC), administrée par injections hebdomadaires (de 16 mg à 32 mg) pendant 12 semaines puis par injections mensuelles (de 64 mg à 160 mg) pendant 12 semaines supplémentaires, versus l'association buprénorphine 16 mg/naloxone 4 mg, comprimé sublingual (BHD/NX SL), en administration journalière chez 428 patients ayant un TUO modéré à sévère selon les critères du DSM-V. Une dose supplémentaire de 8 mg de BUP SC par mois était autorisée au cours des 12 dernières semaines de traitement. Le RCP de BUVIDAL mentionne la possibilité d'administrer cette dose entre les doses hebdomadaires ou mensuelles du produit.

Au total, 428 patients d'âge moyen 38 ans ont été randomisés : BHD/NX SL (n=215), BUP SC (n=213). La principale drogue opioïde utilisée était l'héroïne chez 71% des patients. La voie injectable était utilisée comme voie d'administration d'opioïdes chez 52% des patients. Les patients n'avaient pas reçu de TSO dans les 60 jours précédant la randomisation.

Les posologies moyennes de BUP SC ont été de 26,6 mg/semaine (en Phase 1) et de 108,4 mg/mois (en Phase 2). Les posologies moyennes de BHD/NX SL ont été de 18,5 mg/jour (en Phase 1) et de 19,6 mg/jour (en Phase 2).

Les critères de jugement d'efficacité principaux étaient le pourcentage de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites entre S2 et S25 (EMA) et le pourcentage de répondeurs au traitement basé sur ces échantillons à S25 (FDA). La non-infériorité de BUP SC administré de manière séquentielle (hebdomadaire puis mensuelle) versus BHD/NX SL a été démontrée sur ces critères principaux d'évaluation. Sur le pourcentage de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites, la différence entre les groupes de traitement a été de 6,7% (IC95% [-0,1 ; 13,6], $p < 0,001$). Sur le pourcentage de patients répondeurs, la différence entre les groupes de traitement a été de 3,0% (IC95% [-4,0 ; 9,9], $p < 0,001$).

Des analyses post-hoc sur le pourcentage de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites ont été réalisées. L'effet du traitement est en faveur de BUP SC chez les patients injecteurs d'opioïdes (différence de 13,6%, IC95% [5,3 ; 21,9]), mais la différence versus BHD/NX SL a été de 0,00% (IC95% [-10,7 ; 10,8]) chez les patients non-injecteurs, avec un test d'interaction significatif ($p=0,048$). L'effet est en faveur de BUP SC chez les patients consommateurs d'héroïne (différence de 14,8%, IC95% [8,0 ; 21,7]), mais cet effet est en faveur de BHD/NX SL chez les patients consommateurs d'antalgiques opioïdes prescrits (différence de -11,6%, IC95% [-24,6 ; 1,5]), avec un test d'interaction significatif ($p < 0,001$).

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- La supériorité de BUP SC par rapport BHD/NX SL a été démontrée pour la fonction de distribution cumulative du pourcentage de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites entre S5 et S25 (2,66, $p=0,008$, test de Wilcoxon de la somme des rangs).
- La supériorité de BUP SC versus BHD/NX SL sur le pourcentage de répondeurs n'a pas été démontrée ; les analyses hiérarchiques prévues par la FDA ont donc été arrêtées.
- La non-infériorité de BUP SC versus BHD/NX SL sur le pourcentage de patients restés dans l'étude a été démontrée : différence de -1,8% (IC95% [-11,2 ; 7,6], $p=0,006$). La supériorité de BUP SC versus BHD/NX SL sur le pourcentage de patients ayant connu une *abstinence prolongée* n'a pas été démontrée (BUP SC 18,31% vs BHD/NX SL 13,95%, $p = 0,221$) ; la procédure d'analyse hiérarchisée prévue par l'EMA s'est alors arrêtée.

L'étude de supériorité HS-17-585, randomisée, réalisée en ouvert, a évalué l'efficacité de BUP SC versus BHD ou BHD/NX SL sur le sous-score TSQM de satisfaction globale (critère de jugement principal subjectif) chez 120 patients ambulatoires ayant une dépendance aux opiacés. La voie injectable était utilisée chez 64% d'entre eux. L'ajustement des doses de traitement était réalisé par l'investigateur au cours de visites mensuelles ; la délivrance de BHD ou BHD/NX SL réalisée au cours de ces visites ne respecte pas la délivrance fractionnée maximale de 7 jours recommandée pour ces produits. Les analyses des critères de jugement secondaires, non hiérarchisés, ont été réalisées à titre exploratoire. La pertinence des résultats d'efficacité basés sur un des sous-scores

du questionnaire générique TSQM, non spécifique de la dépendance aux opiacés, est discutable et de faible niveau de preuve.

► Tolérance

La tolérance des spécialités BUVIDAL (buprénorphine sous forme dépôt) paraît similaire à celle des produits à base de buprénorphine administrés par voie sublinguale, à l'exception des réactions au point d'injection, relativement fréquentes (de l'ordre de 17% dans l'étude pivot HS-11-421).

L'essentiel des données comparatives de tolérance fournies concerne la comparaison BUVIDAL versus association BHD/naloxone. Les données concernant l'exposition maximale en termes de nombre d'injections et de durée d'exposition sont issues d'une étude observationnelle HS-14-499 de 48 semaines. La tolérance à plus long terme des spécialités BUVIDAL reste à déterminer.

► Discussion

Les données comparatives déposées sont issues d'études évaluant l'efficacité et la tolérance des spécialités BUVIDAL versus l'association BHD/naloxone. Si la présence de naloxone n'affecte pas la pharmacocinétique de la buprénorphine, cette association n'est pas la modalité d'administration de BHD la plus couramment utilisée.

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

Au cours de la Phase 2 de l'étude pivot HS-11-421, la délivrance du comparateur actif BHD/NX SL, mensuelle, ne respectait pas la délivrance fractionnée maximale de 7 jours recommandée en pratique clinique. L'observance du traitement par BHD/NX SL n'a pas été renseignée, ce qui limite l'interprétation des résultats.

Les résultats d'efficacité suggèrent que l'effet du traitement à l'étude varie selon la voie d'administration utilisée par les usagers (injectable ou non), et selon la substance opioïde principalement consommée (héroïne, antalgiques opioïdes prescrits).

Des doutes peuvent être émis sur la transposabilité des résultats à la pratique clinique. Le contexte particulier de l'étude clinique (rémunération, visites de suivi), avec un taux de rétention élevé, diffère du contexte de pratique clinique. Les études ont été réalisées aux Etats-Unis et en Australie, où la prise en charge des addictions et les conditions de prescription et de délivrance des TSO peuvent être différentes.

Les spécialités BUVIDAL (buprénorphine), solution injectable à libération prolongée présentent les effets indésirables connus de la classe pharmacologique des opioïdes.

Les propriétés pharmacocinétiques des spécialités BUVIDAL doivent être prises en compte à l'instauration du traitement, pendant le traitement et à l'arrêt du traitement. Ce MSO sous forme dépôt est susceptible de fournir des niveaux sanguins plus stables de la substance active, mais ne peut être rapidement éliminé en cas de surdosage. L'élimination du produit est limitée par sa vitesse de libération, avec une demi-vie terminale allant de 3 à 5 jours pour la forme hebdomadaire et de 19 à 25 jours pour la forme mensuelle. En cas de surdosage, il faut tenir compte de la longue durée d'action de la buprénorphine ainsi que des propriétés de libération prolongée de l'injection sous-cutanée. Les patients recevant des médicaments concomitants et/ou ayant des comorbidités doivent faire l'objet d'une surveillance particulière des signes et symptômes de toxicité, de surdosage ou de sevrage causés par une augmentation ou une diminution des concentrations en buprénorphine.

Il existe des incertitudes liées aux interactions médicamenteuses, notamment avec les benzodiazépines et autres dépresseurs du système nerveux central (risque de dépression respiratoire). Une antalgie adéquate peut être difficile à obtenir lorsque l'on administre un agoniste opioïde complet à des patients recevant de la buprénorphine ; un risque de surdosage existe également, en particulier lorsque l'on essaye de surmonter les effets agonistes partiels de la buprénorphine, ou lorsque les concentrations plasmatiques de la buprénorphine diminuent.

Il est possible que les propriétés de tolérance et de dépendance soient différentes par rapport aux formulations à libération immédiate.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance déposées auprès de la Commission et des doutes émis en termes de transposabilité des résultats à la pratique clinique, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie des patients n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, BUVIDAL (buprénorphine) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

07.6 Programme d'études

Néant

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

La réduction des risques et des dommages (RdRD) s'appuie notamment sur la mise à disposition de matériel à usage unique, sur l'incitation au dépistage (VIH, hépatites) et à la vaccination, ainsi que sur la diffusion des traitements de substitution aux opiacés. Une autre finalité majeure de la RdRD est de favoriser l'accès des usagers de drogues aux soins et aux droits sociaux (logement, formation, emploi...), notamment pour les plus démunis et désocialisés. De nouveaux dispositifs ont récemment été initiés, tels que l'ouverture de deux salles de consommation à moindre risque et le développement d'un programme de distribution de kits de naloxone³⁵. Le Plan national de mobilisation contre les addictions 2018-2022³⁶ vise notamment à :

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

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

Deux médicaments sous forme buccale ou orale disposant d'une AMM dans le traitement de la dépendance aux opiacés sont actuellement prescrits :

³⁵ Des spécialités à base de naloxone sous forme injectable sont commercialisées et inscrites sur la liste des spécialités agréées aux collectivités et sont remboursables dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée. Une solution pour pulvérisation nasale de naloxone est également commercialisée dans l'indication mais n'est à ce jour pas remboursable.

³⁶ MILDECA (2018). Plan national de mobilisation contre les addictions 2018-2022. Alcool, tabac, drogues, écrans. https://www.drogues.gouv.fr/sites/drogues.gouv.fr/files/atoms/files/plan_mildeca_2018-2022_def_190212_web.pdf

- la buprénorphine haut dosage (BHD) seule ou en association (BHD/naloxone), inscrite en liste I avec les règles de prescription et de délivrance des stupéfiants, qui peut être prescrite par tout médecin
Administration quotidienne. Après obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration du traitement peut être réduite à une administration tous les 2 jours en doublant la dose quotidienne du patient. Chez certains patients, cette fréquence peut être réduite à 3 administrations par semaine.
- la méthadone, classée comme stupéfiant, dont la primo-prescription est réservée aux médecins exerçant en CSAPA, dans un service hospitalier ou dans une unité de soins en milieu pénitentiaire
Administration quotidienne.

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

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

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

Place de BUVIDAL dans la stratégie thérapeutique :

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

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

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▮ La dépendance aux opiacés expose à des symptômes de tolérance, des manifestations de sevrage et toutes les conséquences psycho-comportementales et sociales de la perte du contrôle de la consommation de substances opiacées. Du fait de leur puissance addictive, ces substances exposent à des risques de surdose mortelle. La pratique d'injections expose à des risques de contamination infectieuse. La prévalence de troubles psychiques concomitants est très élevée.

- ▶ BUVIDAL (buprénorphine) est un traitement substitutif de la pharmacodépendance avérée aux opiacés, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.
- ▶ BUVIDAL (buprénorphine), solution injectable à libération prolongée est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge médicamenteuse de la pharmacodépendance aux opiacés. La prescription de BUVIDAL est réservée aux médecins exerçant en CSAPA et aux médecins hospitaliers. L'administration hebdomadaire ou mensuelle des injections (hospitalière ou en CSAPA) doit être obligatoirement effectuée par un professionnel de santé. Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. La place de BUVIDAL dans la stratégie thérapeutique reste à préciser.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

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

BUVIDAL (buprénorphine sous forme dépôt) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BUVIDAL (buprénorphine) solution injectable à libération prolongée est important dans l'indication de l'AMM.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de non-infériorité de BUVIDAL (buprénorphine), solution injectable à libération prolongée par rapport à l'association buprénorphine/naloxone, comprimé sublingual sur le pourcentage de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites (critère de jugement principal) chez des patients ayant un trouble de l'usage des opiacés modéré à sévère ne recevant pas de traitement de substitution aux opiacés,
- du besoin médical partiellement couvert par les médicaments de substitution aux opiacés existants,
- de l'intérêt potentiel de BUVIDAL comme option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge médicamenteuse de la dépendance aux opiacés,

et malgré :

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

la Commission de la Transparence considère que BUVIDAL, solution injectable de buprénorphine à libération prolongée apporte une amélioration du service médical rendu

mineure (ASMR IV) par rapport à l'association buprénorphine/naloxone, comprimé sublingual dans la stratégie thérapeutique du trouble de l'usage des opiacés.

09.3 Population cible

BUVIDAL (buprénorphine) est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans ou plus ayant une dépendance aux opiacés. Sa prescription est réservée aux médecins exerçant en CSAPA et aux médecins hospitaliers. Son administration (hospitalière ou en CSAPA) est réservée aux professionnels de santé.

Deux dispositifs permettent de dispenser des traitements aux usagers de drogues illicites : le dispositif des structures spécialisées en addictologie (CSAPA, hôpitaux, unités de soins intervenant en milieu pénitentiaire) et le dispositif généraliste (médecins généralistes et pharmaciens d'officine essentiellement). Le nombre de personnes ayant eu une prescription de MSO en 2017 est estimé à 180 000.³⁷ La répartition des bénéficiaires selon l'origine des prescriptions est la suivante : 67% des patients ont reçu leurs prescriptions exclusivement auprès de médecins libéraux exerçant en ville ; 19% des patients ont reçu des prescriptions émanant tantôt de la ville, tantôt d'établissements (CSAPA, hôpital) ; 13% des patients (soit environ 23 000 patients) ont reçu leurs prescriptions exclusivement auprès de médecins exerçant en établissement.

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

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Autre demande

Compte-tenu de l'hétérogénéité des pratiques de prescription dans le domaine de la dépendance aux opiacés, de l'importance de la continuité des soins et du maintien d'une proximité clinique (notamment en milieu carcéral), la Commission prévoit de réévaluer les spécialités BUVIDAL (buprénorphine sous forme dépôt) dans un délai maximal de 3 ans à compter de leur date d'inscription au Journal Officiel, à la lumière de données nouvelles de pharmacovigilance, d'enquêtes et de rapports nationaux concernant les médicaments de substitution aux opiacés.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 30 septembre 2020 Date d'examen et d'adoption : 6 janvier 2021 Date d'audition du laboratoire : 10 mars 2021
Parties prenantes (dont associations de patients)	Oui (ASUD, SAFE, FPEA)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>BUVIDAL 8 mg solution injectable à libération prolongée</u> Boîte de 1 seringue préremplie 0,16ml (verre) (CIP : 34009 301 926 7 2) <u>BUVIDAL 16 mg solution injectable à libération prolongée</u> Boîte de 1 seringue préremplie 0,16ml (verre) (CIP : 34009 301 926 8 9) <u>BUVIDAL 24 mg solution injectable à libération prolongée</u> Boîte de 1 seringue préremplie 0,16ml (verre) (CIP : 34009 301 926 9 6) <u>BUVIDAL 32 mg solution injectable à libération prolongée</u> Boîte de 1 seringue préremplie 0,16ml (verre) (CIP : 34009 301 927 0 2) <u>BUVIDAL 64 mg solution injectable à libération prolongée</u> Boîte de 1 seringue préremplie 0,16ml (verre) (CIP : 34009 301 927 1 9) <u>BUVIDAL 96 mg solution injectable à libération prolongée</u> Boîte de 1 seringue préremplie 0,16ml (verre) (CIP : 34009 301 927 2 6) <u>BUVIDAL 128 mg solution injectable à libération prolongée</u> Boîte de 1 seringue préremplie 0,16ml (verre) (CIP : 34009 301 927 3 3)
Demandeur	CAMURUS AB
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22 novembre 2018 PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription sur ordonnance sécurisée. Prescription limitée à 28 jours. Médicament réservé à l'usage professionnel selon l'article R.5121-80 du code de la santé publique. Médicament à prescription réservée aux médecins hospitaliers et aux médecins exerçant en centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA). Administration hospitalière ou en CSAPA. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Code ATC	N07BC01

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