



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 JANVIER 2022

buprénorphine
SIXMO 74,2 mg, implant sous cutané

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans 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 ne dépasse pas 8 mg/jour de buprénorphine sublinguale

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de la dépendance aux opioïdes.

► 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.

Trois 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) sublinguale, 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 buprénorphine sous forme sous-cutané inscrite en liste I avec les règles de prescription et de délivrance des stupéfiants dont la prescription réservée aux médecins hospitaliers et aux médecins exerçant en CSAPA
Administration hebdomadaire ou mensuelle, hospitalière ou en CSAPA.
- 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.

Place du médicament

SIXMO (buprénorphine), implant sous-cutané est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge médicamenteuse de la pharmacodépendance aux opiacés chez l'adulte. L'indication de ce traitement substitutif de la dépendance aux opiacés est restreinte à une population sélectionnée de patients cliniquement stabilisés sous buprénorphine sublinguale à une posologie ne dépassant pas 8 mg/j.

La prescription de SIXMO est réservée aux médecins exerçant en CSAPA et aux médecins hospitaliers. L'administration semestrielle des implants, réalisée en établissement de santé, doit être obligatoirement effectuée par un médecin formé aux procédures d'insertion et de retrait des implants. Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

La place de SIXMO dans la stratégie thérapeutique reste à préciser. Elle dépendra notamment de l'acceptation par les patients des contraintes inhérentes au traitement et des éventuels effets indésirables liés à la formulation implantable.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« SIXMO est 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 ne dépasse pas 8 mg/jour de buprénorphine sublinguale. »
SMR	MODÉRÉ
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de non-infériorité de SIXMO (buprénorphine), implant sous-cutané par rapport à l'association buprénorphine/naloxone, comprimé sublingual sur le critère de jugement principal d'une étude randomisée, en double aveugle, réalisée chez des patients ayant un trouble de l'usage des opiacés cliniquement stabilisés sous buprénorphine sublinguale à une posologie ne dépassant pas 8 mg/j, - des incertitudes sur la pertinence clinique de la démonstration de supériorité versus buprénorphine/naloxone, comprimé sublingual sur ce critère, - de la prise concomitante de doses supplémentaires de buprénorphine par voie sublinguale chez certains patients, - des doutes qui peuvent être émis sur la transposabilité des résultats de l'étude à la pratique clinique en France, - des effets indésirables liés à la formulation implantable, - des modalités de prescription, de dispensation et d'administration du traitement, - du besoin médical partiellement couvert par les médicaments de substitution aux opiacés existants, <p>la Commission de la Transparence considère que SIXMO, implant sous-cutané n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la dépendance aux opioïdes.</p>
ISP	SIXMO n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>SIXMO (buprénorphine), implant sous-cutané est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge médicamenteuse de la pharmacodépendance aux opiacés chez l'adulte. L'indication de ce traitement substitutif de la dépendance aux opiacés est restreinte à une population sélectionnée de patients cliniquement stabilisés sous buprénorphine sublinguale à une posologie ne dépassant pas 8 mg/j.</p> <p>La prescription de SIXMO est réservée aux médecins exerçant en CSAPA et aux médecins hospitaliers. L'administration semestrielle des implants, réalisée en établissement de santé, doit être obligatoirement effectuée par un médecin formé aux procédures d'insertion et de retrait des implants. Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.</p> <p>La place de SIXMO dans la stratégie thérapeutique reste à préciser. Elle dépendra notamment de l'acceptation par les patients des contraintes inhérentes au traitement et des éventuels effets indésirables liés à la formulation implantable.</p>
Population cible	<p>Cette formulation implantable semestrielle de buprénorphine ne devrait concerner en France qu'une proportion limitée de personnes traitées en raison de l'indication (stabilisation clinique, posologie maximale de 8 mg par jour, deux cycles de traitement pour une durée totale de 1 an), des conditions de prescription (prescription par un médecin exerçant à l'hôpital ou en CSAPA), des conditions d'implantation et de retrait (gestes réalisés en établissement de santé par un médecin formé) et de la fréquence non négligeable d'effets indésirables au site d'implantation.</p> <p>La population des patients susceptibles de bénéficier de SIXMO dans le cadre de la prise en charge de leur dépendance aux opiacés ne peut être précisément déterminée.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de SIXMO 74,2 mg (chlorhydrate de buprénorphine), implant sous cutané, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans 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.

SIXMO (buprénorphine) a obtenu l'AMM dans cette indication le 20 juin 2019.

L'indication de ce traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes est restreinte aux patients recevant de la buprénorphine à une posologie stable comprise entre 2 et 8 mg/jour depuis un mois au moins et considérés comme cliniquement stabilisés par le médecin traitant.

Chaque dose de SIXMO est constituée de quatre implants sous-cutanés, insérés au niveau de la face interne du haut du bras. Ils se présentent sous la forme de petits bâtonnets (26,5 mm de long et 2,4 mm de diamètre) contenant 74,2 mg de buprénorphine dispersée dans une matrice solide (copolymère d'éthylène-acétate de vinyle). Prévus pour rester en place 6 mois, ces implants sont retirés à la fin du 6^{ème} mois. Après une insertion dans chaque bras (soit un an de traitement), des cycles de traitement supplémentaires ne doivent être envisagés que si les avantages potentiels de la poursuite de SIXMO (buprénorphine) l'emportent sur le risque lié aux procédures supplémentaires d'insertion et de retrait. La plupart des patients devront poursuivre le traitement substitutif par la reprise de la buprénorphine par voie sublinguale.

La prescription de SIXMO est réservée aux médecins exerçant en CSAPA et aux médecins hospitaliers. Les interventions chirurgicales d'insertion et de retrait doivent être réalisées, en établissement de santé, par un médecin disposant des compétences nécessaires et formé à la réalisation des procédures d'insertion et de retrait.

La buprénorphine, opioïde semi-synthétique obtenu à partir de la thébaïne, a été mise sur le marché en France en 1996 dans le traitement substitutif de la dépendance aux opiacés. Elle vise à supprimer les syndromes de sevrage et à réduire l'appétence aux opiacés. La buprénorphine agit sur les récepteurs opioïdes cérébraux mu et kappa. Agoniste partiel des récepteurs μ , elle possède une forte affinité de liaison pour ces récepteurs, une faible activité intrinsèque et une vitesse de dissociation très faible.¹ L'activité agoniste partielle de la buprénorphine lui confère un index thérapeutique élevé en limitant ses effets déprimeurs, notamment sur les fonctions respiratoires.

La dose d'entretien recommandée pour la buprénorphine haut dosage (BHD) sous forme de comprimé sublingual est de 8 mg/j en une prise. La médiane des doses quotidiennes moyennes (DQM) prescrites pour la BHD sur la période 2011-2017 est très proche de cette valeur². Depuis fin 2018, la posologie maximale est de 24mg/j de BHD (contre 16 mg/j auparavant), selon les résumés des caractéristiques des produits.

02 INDICATIONS

SIXMO est 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 ne dépasse pas 8 mg/jour de buprénorphine sublinguale.

¹ Chez les patients dépendants aux opioïdes qui utilisent des agonistes complets μ (ex. méthadone, héroïne), l'action agoniste partielle de la buprénorphine peut induire un syndrome de sevrage opioïde. Chez les patients traités par buprénorphine, 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.

² OFDT (2020), Tableau de bord TSO. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO200916.pdf>

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit se faire sous le contrôle d'un professionnel de santé expérimenté dans la prise en charge de la dépendance/des addictions aux opioïdes. L'insertion et le retrait des implants Sixmo doivent être réalisés par un médecin disposant des compétences nécessaires pour pratiquer une intervention chirurgicale mineure et formé à la réalisation des procédures d'insertion et de retrait. Pendant un traitement par Sixmo, il convient de prendre des précautions appropriées, telles que l'organisation de visites de suivi selon les besoins du patient et l'avis clinique du médecin traitant.

Les patients précédemment traités par buprénorphine sublinguale ou par l'association buprénorphine + naloxone sublinguale doivent avoir pris des doses stables comprises entre 2 et 8 mg/jour depuis au moins 30 jours et être considérés comme cliniquement stabilisés par le médecin traitant.

Les facteurs suivants doivent être pris en compte pour déterminer la stabilité clinique du patient et l'adéquation du traitement par Sixmo :

- temps écoulé depuis le dernier abus d'opioïde
- stabilité du cadre de vie
- participation à une activité encadrée/professionnelle
- régularité de la participation à la thérapie comportementale/au programme d'entraide recommandés
- régularité de présentation aux consultations cliniques requises
- désir ou besoin d'abus d'opioïdes minime à nul
- période sans épisode d'hospitalisation (problèmes d'addiction ou de santé mentale), consultations au service des urgences ou interventions de crise
- système de soutien social

Posologie

Sixmo doit être utilisé uniquement chez les patients tolérant les effets des opioïdes. Chaque dose est constituée de quatre implants, à insérer dans le tissu sous-cutané sur la face interne du haut du bras.

Les implants Sixmo sont prévus pour rester en place pendant 6 mois et assurent une libération continue de buprénorphine. Ils seront retirés à la fin du sixième mois.

Traitement par Sixmo

La prise de buprénorphine sublinguale doit être interrompue 12 à 24 heures avant l'insertion sous-cutanée des implants Sixmo.

Critères justifiant le recours au traitement d'appoint par buprénorphine sublinguale

Il est possible, chez certains patients, qu'un traitement d'appoint occasionnel par buprénorphine sublinguale soit nécessaire pour contrôler totalement les symptômes de sevrage et les envies irrépressibles de consommer des opioïdes, par exemple en période de stress ou de crise.

L'administration de doses supplémentaires de buprénorphine par voie sublinguale devra être envisagée par le médecin traitant si :

- le patient présente des symptômes de sevrage, par exemple : transpiration, larmoiement, bâillements, nausées, vomissements, tachycardie, hypertension, hérissément pileux, pupilles dilatées ;
- le patient déclare lui-même avoir consommé de l'héroïne, a consommé un autre opioïde ou ressent une envie irrépressible d'en consommer et/ou les analyses d'urine révèlent une consommation d'opioïdes.

Bien qu'un traitement d'appoint occasionnel par la buprénorphine puisse être nécessaire chez certains patients, les patients ne devront pas recevoir de prescriptions de médicaments contenant de la buprénorphine sublinguale pour une utilisation au besoin. Les patients ressentant le besoin de doses supplémentaires devront être rapidement reçus en consultation et évalués.

Critères justifiant l'arrêt du traitement

Le médecin traitant devra envisager un retrait des implants si :

- le patient présente des effets indésirables sévères ou intolérables (notamment l'apparition d'un syndrome de sevrage sévère) ;
- des signes d'intoxication ou de surdosage apparaissent (myosis, cyanose labiale, sédation, bradycardie, hypotension, dépression respiratoire) ;
- le patient montre les signes d'un manque d'efficacité, caractérisé par des symptômes de sevrage persistants nécessitant une prise en charge répétée par la buprénorphine sublinguale.

Arrêt du traitement

En cas d'arrêt du traitement par Sixmo, les patients doivent reprendre le traitement par la buprénorphine sublinguale dans les 12 à 24 heures suivant le retrait des implants Sixmo à la dose précédemment utilisée (c.-à-d. à la dose utilisée juste avant le début du traitement par Sixmo). La buprénorphine devrait mettre plusieurs jours à se dissocier des récepteurs opioïdes μ après l'arrêt du traitement par Sixmo, ce qui permettra d'éviter les symptômes de sevrage juste après le retrait des implants Sixmo.

Renouvellement du traitement

Si une poursuite du traitement est souhaitée à la fin du premier cycle de six mois de traitement, un nouveau lot de 4 implants Sixmo peut être mis en place après le retrait des anciens implants pour un cycle de traitement supplémentaire de six mois. L'expérience concernant un second cycle de traitement est limitée. Aucune expérience n'est relatée quant à l'utilisation d'un nouveau lot d'implants au-delà de 12 mois. Les implants doivent être insérés dans la face interne du haut du bras opposé, en suivant les étapes d'insertion ci-dessous pour localiser le site d'insertion approprié. En cas de renouvellement du traitement, les implants doivent être insérés dans le tissu sous-cutané dès que possible après le retrait des précédents implants, de préférence le même jour. Si les nouveaux implants ne sont pas insérés le jour du retrait des précédents implants, les patients devront recevoir une dose fixe de 2 à 8 mg/jour de buprénorphine sublinguale, selon l'indication clinique, jusqu'au renouvellement du traitement. La prise de buprénorphine sublinguale devra être interrompue 12 à 24 heures avant l'insertion des quatre implants Sixmo.

Après une insertion sous-cutanée dans chaque bras (soit un total de deux cycles de traitement), la plupart des patients devront reprendre la dose de buprénorphine sublinguale utilisée précédemment (c.-à-d. la dose utilisée juste avant le début du traitement par Sixmo) pour la suite du traitement.

Aucune donnée prospective n'est disponible concernant l'utilisation de Sixmo au-delà de deux cycles de traitement et on ne dispose d'aucune expérience quant à l'insertion des implants Sixmo dans d'autres régions du bras, dans des sites autres que le bras, ou leur réinsertion dans les sites précédemment utilisés.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun patient âgé de plus de 65 ans n'a été inclus dans les études cliniques menées avec Sixmo et l'utilisation de ce médicament dans cette population n'est donc pas recommandée. L'efficacité et la sécurité de la buprénorphine chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Insuffisance hépatique

Les taux de buprénorphine ne pouvant pas être ajustés lors du traitement par Sixmo, l'utilisation de Sixmo est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B), les signes et symptômes d'une toxicité ou d'un surdosage dus à l'augmentation des taux de buprénorphine (myosis, cyanose labiale, sédation, bradycardie, hypotension, dépression respiratoire) doivent être surveillés. Si des symptômes de toxicité ou de surdosage sont observés, le retrait des implants et le passage à un médicament permettant un ajustement posologique seront nécessaires.

Chez les patients développant une insuffisance hépatique au cours du traitement par Sixmo, les signes et symptômes de toxicité ou de surdosage devront être surveillés. Si des symptômes de toxicité ou de surdosage apparaissent, le retrait des implants et le passage à un médicament permettant un ajustement posologique seront nécessaires.

Insuffisance rénale

L'élimination rénale joue un rôle relativement modeste (environ 30 %) dans la clairance globale de la buprénorphine et il n'a pas été noté d'augmentation des concentrations plasmatiques de la buprénorphine chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de Sixmo chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence est recommandée en cas d'administration chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Sixmo chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

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%,

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.

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

Au sein des structures spécialisées dans la prise en charge des addictions, 73% de la population enquêtée en 2019 dans le cadre du dispositif OPPIDUM¹² (CSAPA, CAARUD¹³, 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%.

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 2019, les principaux opioïdes consommés au cours des 30 derniers jours étaient les suivants : héroïne 45,2%, BHD en mésusage 8,2%, méthadone en mésusage 8,2%, autres opiacés 7,3%.¹⁴

Dans les CAARUD, 74% de la population enquêtée en 2019 avaient consommé au moins un opioïde au cours du mois : héroïne 34%, méthadone 48%, BHD 36%, sulfate de morphine 32%, tramadol 13%, oxycodone 2,9%, fentanyl (médicament) 1,3%.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.¹⁶ Les substances opioïdes les plus représentées étaient les suivantes : méthadone 37%, héroïne 25%, autres médicaments opiacés 13%, BHD 8%.¹⁷

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les traitements de substitution aux opioïdes 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.

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>

¹² 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.

¹³ 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.

¹⁴ Bilan RECAP 2019 (2020). <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/BilanRECAP2019.pdf>

¹⁵ Enquête ENA-CAARUD 2019 (OFDT) menée sur 2 543 individus auprès de 143 CAARUD ou antennes CAARUD. <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/profils-et-pratiques-des-usagers-recus-en-caarud-en-2019-tendances-142-decembre-2020>

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.

¹⁶ OFDT (2019). Drogues, Chiffres clés, 8e édition. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DCC2019.pdf>

¹⁷ OFDT, Tendances n°133, juillet 2019. Décès directement liés aux drogues. CEIP-Addictovigilance Grenoble.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de SIXMO, 74,2 mg implant sous-cutané 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, orale ou injectable

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 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.

<p>SUBOXONE (chlorhydrate de buprénorphine / chlorhydrate de naloxone) 2/0,5 mg et 8/2 mg, comprimé sublingual Indivior Uk Limited</p>	<p>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.</p>	<p>Important 16/04/2008 (inscription) 17/12/2014 (RI)</p>	<p>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.</p>
<p>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 Mundipharma</p>	<p>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.</p>	<p>Important 05/12/2018 (inscription)</p>	<p>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.</p>
<p>BUVIDAL, hybride de SUBUTEX buprénorphine 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg et 128 mg solution injectable à libération prolongée Camurus AB</p>	<p>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.</p>	<p>Important 10/03/2021 (inscription)</p>	<p>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</p>

			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.
Spécialités à base de méthadone (agoniste complet des récepteurs opioïdes μ)			
METHADONE AP-HP (chlorhydrate de méthadone) 1, 5, 10, 20, 40 mg Gélule AP-HP	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 AP-HP	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 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		-

BUVIDAL, dépôt sous-cutané	SIXMO, implant sous-cutané
Liste I	Liste I
Réservé à l'usage professionnel selon l'article R.5121-80 du code de la santé publique Prescription réservée aux médecins hospitaliers et aux médecins exerçant en CSAPA Administration hospitalière ou en CSAPA	Prescription hospitalière ou à prescription réservée aux médecins exerçant en CSAPA Médicament soumis à prescription médicale spéciale et restreinte Administration en établissement de santé
Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée	
Prescription limitée à 28 jours	-
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.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les alternatives non-médicamenteuses, basées sur le sevrage en opiacés, exposent à un risque élevé de surdose, un risque accru de pratiques à risques exposant à la contamination pour le VIH et le VHC et à un taux extrêmement élevé de rechute. Cette option est donc envisagée chez les sujets présentant une dépendance récente.

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 SIXMO (buprénorphine) 74,2 mg, implant sous-cutané sont les médicaments indiqués dans le traitement de la pharmacodépendance aux opioïdes cités dans le tableau. Cependant, l'indication de SIXMO (buprénorphine) est

restreinte au traitement des patients recevant de la buprénorphine sublinguale à une posologie stable ne dépassant pas 8 mg par jour depuis au moins 30 jours et considérés comme cliniquement stabilisés par le médecin traitant (cf. RCP).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité PROBUPHINE (buprénorphine, implant sous-cutané) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 26 mai 2016 dans l'indication « *maintenance treatment of opioid dependence in patients who have achieved and sustained prolonged clinical stability on low-to-moderate doses of a transmucosal buprenorphine-containing product (e.g., doses of no more than 8 mg per day of Subutex or Suboxone sublingual tablet equivalent or generic equivalent.)* » - Titan Pharmaceuticals, commercialisé

► 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	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Norvège	Oui	AMM
Finlande	Oui	AMM
Espagne	En cours	-
Suède	En cours	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de SIXMO (buprénorphine implant sous-cutané)¹⁸ repose sur trois études comparatives réalisées chez des patients ambulatoires ayant un trouble de l'usage des opiacés (TUO) :

- L'étude PRO-814¹⁹ (juin 2014-mai 2015), multicentrique, randomisée, en double-aveugle (double placebo), contrôlée versus comparateur actif, réalisée chez 177 patients ayant une dépendance aux opioïdes (DSM-IV-TR), cliniquement stabilisés sous buprénorphine sublinguale à une posologie ne dépassant pas 8 mg/j. L'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de PROBUPHINE (buprénorphine) implant sous-cutané versus buprénorphine/naloxone sublinguale en termes d'efficacité, à partir de tests urinaires de dépistage des opioïdes illicites réalisés au cours de 24 semaines de traitement.
- L'étude PRO-805²⁰ (avril 2007-juin 2008), multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, double-aveugle, réalisée chez 163 patients ayant une dépendance aux opiacés (DSM-IV). L'objectif était de démontrer la supériorité d'un traitement par PROBUPHINE (buprénorphine) implant sous-cutané versus placebo sur une période de 24 semaines de traitement après une phase d'induction de 16 jours sous buprénorphine sublinguale.

¹⁸ Cet implant sous-cutané délivrant de la buprénorphine est commercialisé sous le nom de PROBUPHINE aux Etats-Unis et SIXMO en Europe.

¹⁹ Rosenthal R. *et al.* Effect of Buprenorphine Implants on Illicit Opioid Use Among Abstinent Adults With Opioid Dependence Treated With Sublingual Buprenorphine: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 ; 316(3) : 282-290.

²⁰ Ling W. *et al.* Buprenorphine Implants for Treatment of Opioid Dependence : A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2010;304(14):1576-1583

- L'étude PRO-806²¹ (avril 2010-mai 2011), multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, double-aveugle, réalisée chez 227 patients ayant une dépendance aux opiacés (DSM-IV). L'objectif principal de l'étude était de démontrer la supériorité d'un traitement par PROBUPHINE (buprénorphine) implant sous-cutané versus placebo au cours de 24 semaines de traitement après une phase d'induction de 16 jours sous buprénorphine/naloxone sublinguale. Un groupe comparateur était traité en ouvert par de la buprénorphine/naloxone sublinguale.

Une analyse groupée des données de tolérance des études PRO-805, PRO-806 et PRO-814 sera également présentée (cf. rubrique Tolérance).

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude PRO-814

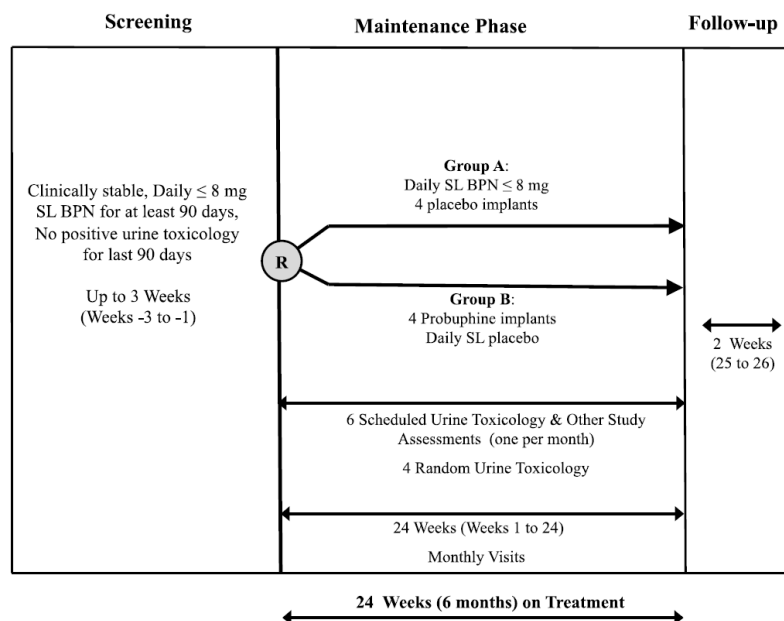
Référence	
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02180659
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de SIXMO (buprénorphine), implant sous-cutané versus buprénorphine/naloxone, comprimé sublingual, chez des patients ayant un diagnostic de dépendance aux opioïdes, en termes de réduction de la consommation illicite d'opioïdes
Type de l'étude	Étude de non-infériorité de phase III, multicentrique, contrôlée versus buprénorphine, comprimé sublingual, randomisée, double aveugle (double placebo), en groupes parallèles, non stratifiée
Date et durée de l'étude	Début du recrutement : 26/06/2014 (1 ^{er} patient inclus) ; 18/05/2015 (dernier patient ayant terminé l'étude) Date de rapport final : 31/07/2015 Étude conduite dans 21 centres aux États-Unis
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Âge 18 à 65 ans • Diagnostic de dépendance aux opioïdes (DSM-IV-TR) • Patient considéré comme cliniquement stable par le médecin • Patient répondant à 3 critères de stabilité (amendement 2, 24/09/2014) : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Patient traité par BHD SL depuis au moins 24 semaines au moment de la randomisation ✓ Patient traité par BHD SL à une posologie \leq 8 mg/j depuis au moins 3 mois au moment de la randomisation ✓ Pas de test urinaire positif aux opioïdes illicites depuis au moins 3 mois au moment de la randomisation • Patient n'ayant pas de symptômes de sevrage (score COWS \leq 5) en pré-sélection
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Manque de sites appropriés pour l'implant (cicatrices ou tatouages récents, antécédents de chéloïdes) • Antécédents de coagulopathie au cours des 90 derniers jours précédant l'inclusion, et/ou traitement anticoagulant tel que la warfarine • Diagnostic récent de syndrome d'immunodéficience acquise • Insuffisance respiratoire sévère • Douleur chronique ou poussées épisodiques aiguës nécessitant un traitement par opioïdes • Diagnostic de dépendance à toute autre substance que les opioïdes ou la nicotine (ex. alcool, cocaïne) selon le DSM-IV-TR • Symptômes ou autres facteurs qui selon l'investigateur auraient interféré avec l'observance au protocole, la tolérance du patient, la coopération adéquate dans l'étude ou l'obtention du consentement • Nécessité d'utiliser des inhibiteurs ou des inducteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) tels que les antifongiques azolés (ex. kétoconazole),

²¹ Rosenthal R. *et al.* Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: randomized comparison to placebo and sublingual buprenorphine/naloxone. *Addiction*, 108, 2141–2149

antibiotiques macrolides (ex. érythromycine) ou inhibiteurs de protéase (ex. ritonavir, indinavir, saquinavir) ou un anticoagulant

- Tests de laboratoire anormaux : ASAT, ALAT (3 x LSN) ; bilirubine totale (1,5 x LSN) ; créatinine sérique (1,5 x LSN)

Schéma de l'étude



Traitements étudiés

Après une période de pré-inclusion de 1 semaine à 3 semaines, les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1).

Groupe BPN implant SC :

- SIXMO, 4 implants sous-cutanés de 80 mg chacun (permettant d'obtenir des concentrations plasmatiques moyennes entre 0,5 et 1 ng/mL)
- Comprimés sublinguaux de placebo, administrés quotidiennement

Groupe BHD/NX SL :

- Comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone (BHD/NX SL) à une posologie équivalente à la posologie habituelle (≤ 8 mg par jour)
- 4 implants sous-cutanés de placebo

L'utilisation de BHD/NX SL (comprimé sublingual dosé à 2 mg) supplémentaire était autorisée au cours de l'étude.

Phase de traitement (24 semaines) : 1 visite (S1) puis 6 visites mensuelles (S4 à S24)

Au cours de cette période, les patients sont venus sur site 4 autres fois pour un recueil d'échantillon aléatoire d'urines.

Dans les deux groupes, les implants étaient insérés en sous-cutané chirurgicalement (sous anesthésie locale) dans les 12 à 24 heures qui suivaient la dernière dose de BPN SL et retirés à la visite S24 (par du personnel qui ne participait pas à l'évaluation).

Au total, 10 échantillons urinaires étaient recueillis au cours de la période de traitement : 6 échantillons à chaque visite mensuelle entre S4 et S24 et 4 échantillons au cours de visites aléatoires entre S1 et S24.

Phase de suivi (2 semaines) : contact téléphonique (S25), visite (S26)

Traitements concomitants :

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

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.

Critère de jugement principal²²	<p>Taux de répondeurs : Les patients répondeurs sont définis comme les patients dont l'usage d'opioïdes illicites n'excède pas 2 mois sur 6 mois de traitement. L'usage d'opioïdes illicites était attesté par un test urinaire positif <u>ou</u> une utilisation auto-déclarée.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement secondaires, non hiérarchisés (amendement 3, 30/05/2015) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pourcentages mensuels de patients sans consommation attestée par un test urinaire d'opioïdes illicites • Temps écoulé jusqu'à la mise en évidence de la première utilisation d'opioïdes illicites • Fonction de répartition du pourcentage d'échantillons urinaires négatifs aux opioïdes illicites sur 10 échantillons recueillis entre S4 et S24 • Pourcentage mensuel de patients sans consommation d'opioïdes illicites auto-déclarée • Mesures du désir et/ou du besoin irréprensible de consommer (scores à l'échelle visuelle analogique 0 à 100 mm) • Mesures des symptômes de sevrage (scores aux échelles COWS et SOWS²³). <p>Autres critères secondaires, analysés à titre exploratoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage de patients ayant utilisé de la BHD SL supplémentaire • Pourcentage de patients ayant nécessité des visites supplémentaires pour obtenir des conseils • Pourcentage de patients ayant nécessité des visites supplémentaires pour obtenir des traitements pharmacologiques • Pourcentage de patients ayant des résultats toxicologiques positifs à d'autres substances (cocaïne, benzodiazépines, barbituriques, amphétamines, phéncyclidine, tétrahydrocannabinol) • Arrêts de traitement à l'étude et raisons de l'arrêt
Taille de l'échantillon	<p>La marge de non-infériorité est fixée à 20%. Le niveau de signification bilatéral α est fixé à 5%. En supposant que le taux de répondeurs est de 75% dans les deux groupes, la taille de l'échantillon choisie (90 sujets par groupe de traitement, soit 180 sujets au total) correspond à une puissance de 87,3%. En supposant que le taux de répondeurs est de 65% (respectivement 85%) dans les deux groupes, cette taille d'échantillon correspond à une puissance de 80,3% (respectivement 96,4%).</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement</u> χ^2, ANCOVA, Kaplan-Meier Critère de jugement principal : Test de non-infériorité de SIXMO versus BHD/NX SL sur le taux de répondeurs (marge de 20%). 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 -20%. Un test χ^2 sera utilisé pour tester la supériorité si la non-infériorité est démontrée (non prévu au protocole).</p> <p>Données manquantes : Dans chaque groupe de traitement, les tests urinaires manquants ont été remplacés par des nombres binaires générés de manière aléatoire (1 = opioïde positif et 0 = opioïde négatif). Dans le groupe BHD/NX SL, les tests urinaires manquants étaient « positifs aux opioïdes » avec une probabilité égale à la moyenne des proportions individuelles d'échantillons positifs dans ce groupe. Dans le groupe SIXMO, la méthode d'assignation reposait sur une pénalité relative de 20% (marge de non-infériorité) : les tests urinaires manquants étaient « positifs aux opioïdes » avec une probabilité égale à 1,2 fois la moyenne des proportions individuelles d'échantillons positifs la plus élevée parmi les deux groupes de traitement.</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p>

²² 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 de la FDA : amendement 1 (nov. 2015), amendement 3 (fév. 2016), amendement 4 (oct. 2016) et amendement 5 (nov. 2016).

²³ 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.

Population ITT : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant au moins une donnée d'efficacité
Populations per protocole : population ITT en excluant les déviations majeures au protocole
Population de tolérance : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement

Résultats :

► Effectifs

La Figure 1 décrit les différentes populations analysées.

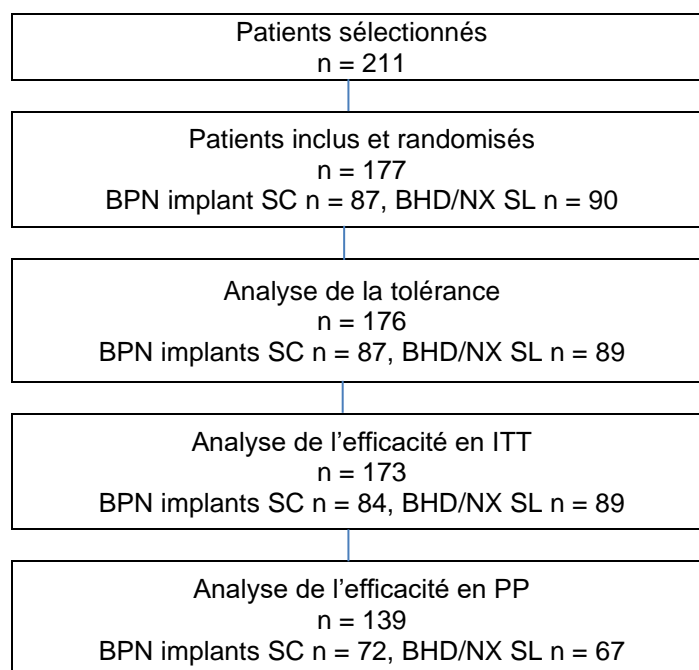


Figure 1. Flow chart de l'étude

Au total, 177 patients ont été randomisés dans l'étude : BPN SC (n=87), BHD/NX SL (n=90) ; 176 patients ont reçu le traitement à l'étude.

Onze patients (6,3%) ont arrêté le traitement à l'étude : 6/87 (6,9%) patients du groupe BPN implants SC (perdus de vue n=4, EI n=1, autre n=1) et 5/90 (5,6%) du groupe BHD/NX SL (demande du patient n=2 ; demande du promoteur ou d'une autorité réglementaire n=1 ; perdu de vue n=2). Un patient du groupe BHD/NX SL n'a pas reçu le traitement randomisé.

Au total, 173 patients ont été inclus dans l'analyse en ITT : BPN implants SC (n=84), BHD/NX SL (n=89). Quatre patients ont été exclus de l'analyse : BHD SL n=1 (n'ayant pas reçu de traitement), BPN implant SC n=3 (pas d'évaluation après la valeur initiale).

Au moins une déviation majeure au protocole a été rapportée chez 20/84 patients (23,8%) du groupe BPN implants SC (procédures/évaluations n=16, évaluations finales manquantes n=5, observance n=1, autre n=2) et chez 17/89 patients (19,1%) du groupe BHD SL (procédures/évaluations n=11, évaluations finales manquantes n=4, observance n=2, administration/dispensation du traitement n=1, programmation des visites n=1).

L'analyse per protocole a inclus 139 patients ; la majorité d'entre eux (72,7%) recevait 8 mg/j de BHD SL avant leur inclusion dans l'étude.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les antécédents, des troubles psychologiques ou psychiatriques étaient présents chez 64,2% des patients inclus dans l'étude (antécédents dépressifs 31%).

La plupart des patients avaient antérieurement été traités par BHD : une fois (69,9%) ; deux fois (22,7%). La durée médiane de traitement par BHD était de 2,8 ans (0,4 - 10).

La posologie maximale de buprénorphine reçue avant inclusion dans l'étude était de 14 mg/j en moyenne (2 - 36) ; les posologies maximales les plus fréquentes étaient de 16 mg/j (40,9%), 8 mg/j (32,4%), 24 mg/j (10,2%) et 12 mg/j (8%).

Lors de leur sélection, les patients étaient principalement traités par : traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes (100%), antidépresseurs (41,5%), antiépileptiques (15,3%), anxiolytiques (13,1%), antipsychotiques (12,5%), produits anti-inflammatoires/antirhumatismaux non stéroïdiens (16,5%) et autres analgésiques et antipyrétiques (11,9%).

Les caractéristiques initiales des patients sont données Tableau 1.

Tableau 1 - Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

Caractéristiques	BPN implant SC N =87	BHD/NX SL N=89
Sexe masculin	52 (59,8%)	52 (58,4%)
Age à l'inclusion		
Moyenne (SD)	38 (11,2)	39 (10,8)
Min-max	21-63	22-64
Ancienneté du premier abus d'opioïdes	N=86	N=89
Moyenne (SD)	11,2 (6,62)	11,5 (7,68)
Médiane	10,1	10,7
Min-max	1,4 - 36,6	1,6 - 45,6
Principale drogue opioïde utilisée, n (%)		
Antalgique opioïde	66 (75,9)	65 (73,0)
Héroïne	15 (17,2)	22 (24,7)
Ancienneté du diagnostic	N=86	N=89
Moyenne (SD)	6,2 (5,93)	6,2 (6,95)
Médiane	5,4	3,9
Min-max	0,5 - 34,6	0,6 - 43,6
Posologie de buprénorphine à l'inclusion		
2 mg/j	6 (6,9%)	3 (3,4%)
4 mg/j	12 (13,8%)	15 (16,9%)
6 mg/j	8 (9,2%)	4 (4,5%)
8 mg/j	61 (70,1%)	67 (75,3%)

Les substances ayant fait l'objet d'utilisation abusive les plus fréquentes étaient les suivantes : médicaments antalgiques opioïdes sans prescription (81,3%), héroïne (36,9%), cocaïne (33,0%), cannabinoïdes (26,7%), autre opioïdes (23,3%), alcool (22,2%), buprénorphine de rue (11,9%).

Au total, 98,9% des patients ont pris au moins un traitement concomitant au cours de l'étude : antidépresseurs (43,8%), antiépileptiques (18,2%), anxiolytiques (16,5%), antipsychotiques (14,8%), produits anti-inflammatoires/antirhumatismaux non stéroïdiens (26,7%) et autres analgésiques et antipyrétiques (18,2%). D'autres drogues ont été consommées au cours de l'étude : amphétamines (8,1% à 11,6%) ; cannabinoïdes (13,9% à 17,3%) ; benzodiazépines (10,4% à 13,3%).

► Critère de jugement principal

L'analyse conclut à la non-infériorité de BPN implant SC versus BHD/NX SL sur le pourcentage de répondeurs, avec une différence entre les deux groupes de 0,053 en per protocole (IC 95% [-0,022 ; 0,129]) (cf. Tableau 2) et une différence de 0,088 en ITT (IC 95% [0,009 ; 0,167]).

Le nombre de tests urinaires manquants dans chacun des groupes n'a pas été renseigné.

Tableau 2. Nombre et pourcentage de répondeurs

Traitement	BPN implant SC	BHD/NX SL	Différence [IC95%]*	p
ITT - méthode d'imputation principale (imputation avec pénalité relative de 20%)				
	N=84	N=89		
Répondeurs n (%)	81 (96,4%)	78 (87,6%)	0,088 [0,009 ; 0,167]**	0,0034
ITT - méthode d'imputation principale - patients ayant fourni tous les échantillons urinaires requis				
	N=76	N=79		
Répondeurs n (%)	73 (96,1)	70 (88,6)	0,074 [-0,008 ; 0,157]	0,083
Population Per Protocole - méthode d'imputation principale				
	N=67	N=72		
Répondeurs n (%)	65 (97,0)	66 (91,7)	0,053 [-0,022 ; 0,129]	0,176

En incluant les données de consommation d'opioïdes illicites auto-déclarée.

* Marge de non-infériorité de 20%

** Des résultats identiques ont été obtenus avec la méthode d'imputation des données urinaires manquantes avec pénalité relative de 10%.

L'analyse de supériorité de BPN implant SC versus BHD/NX SL a été établie dans la population ITT ($p=0,0034$). Cette analyse n'a pas été concluante dans la population per protocole ainsi que dans la population des patients ayant fourni tous les échantillons requis.

► Critères de jugement secondaires, sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur les critères de jugement secondaires non hiérarchisés sont purement exploratoires. Les critères ci-dessous ne sont présentés qu'à titre indicatif.

Pourcentage mensuel de patients ayant des tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites

À chaque mois de traitement (M1 à M6), les prélèvements urinaires étaient négatifs aux opioïdes illicites pour la plupart des patients des deux groupes de traitement. Le pourcentage mensuel des patients ayant des prélèvements urinaires négatifs aux opioïdes illicites a varié entre 85,4 et 94,4% dans le groupe BHD/NX SL, entre 90,5 et 98,8% dans le groupe SIXMO.

Pourcentage cumulatif des patients ayant des tests urinaires positifs aux opioïdes illicites

A M6 (fin du traitement), le pourcentage de patients ayant eu au moins un test positif est de 14,3% (12/84) dans le groupe SIXMO et de 28,1% (25/89) dans le groupe BHD/NX SL.

Désir et besoin irrépessibles de consommer (EVA 100 mm)

Les moyennes mensuelles des scores ont varié entre -1,5 et -3,8 dans le groupe BHD/NX SL (score initial 6,8) et entre +1,1 et -2,7 dans le groupe SIXMO (score initial 5,4) pour le désir irrépessible de consommer. Ces moyennes mensuelles ont varié entre -1,2 et -3,4 dans le groupe BHD/NX SL (score initial 6,0), entre -0,8 et -2,8 dans le groupe SIXMO (score initial 5,4) pour le besoin irrépessible de consommer.

Symptômes de sevrage (COWS et SOWS)

Les moyennes mensuelles des scores à l'échelle COWS (EVA 100 mm) ont varié entre +0,3 et -0,1 dans le groupe BHD/NX SL (score initial 1,0) et entre +0,2 et -0,1 dans le groupe SIXMO (score initial 1,0). Les moyennes mensuelles des scores à l'échelle SOWS (EVA 100 mm) ont varié entre +0,4 et -0,4 dans le groupe BHD/NX SL (score initial 2,2), entre +0,3 et -0,9 dans le groupe SIXMO (score initial 2,7).

Consommation de doses supplémentaires de BHD par voie sublinguale

Au total, 28 patients ont utilisé des doses supplémentaires de buprénorphine sous forme de comprimés sublinguaux au cours de l'étude :

- SIXMO (buprénorphine) n=15 (17,9%)
Le nombre médian de recours par patient a été de 4 [4,6 ±5,1 (1 à 21)]
Le nombre médian de comprimés par recours a été de 14 [18,8 ±14,6 (3 à 60)] avec une dose moyenne de 31,9 ±21,2 mg (8 à 84).
Le nombre total de comprimés supplémentaires par patient a varié de 4 à 292.
- BHD/NX SL (buprénorphine/naloxone) n=13 (14,6%).
Le nombre médian de recours par patient a été de 4 [3,9 ±1,6 (2 à 7)]
Le nombre médian de comprimés par recours a été de 10 [13,0 ±8,2 (1 à 28)] avec une dose moyenne de 22,8 ±11,8 mg (4 à 48,4).
Le nombre total de comprimés supplémentaires par patient a varié de 6 à 120.

7.1.2 Etude PRO-805

L'étude de phase II PRO-805 de supériorité, multicentrique²⁴ randomisée, double aveugle (double-placebo), a évalué l'efficacité de PROBUPHINE, administrée sous forme de 4 implants sous-cutanés (BPN implant SC) versus 4 implants SC de placebo chez des patients ambulatoires ayant une dépendance aux opioïdes selon les critères du DSM-IV. Les patients ne devaient pas avoir reçu de traitement de substitution aux opioïdes (ex. méthadone, BHD) dans les 3 mois précédant leur inclusion. Les patients randomisés devaient avoir suivi un traitement d'induction de 16 jours sous BHD ou BHD/NX SL (12 à 16 mg/j) à une posologie cliniquement appropriée et avoir reçu une dose fixe de buprénorphine comprise entre 12 et 16 mg/j les 3 derniers jours précédant la randomisation. Au cours de la période de traitement, des doses supplémentaires de BHD SL (maximum 3 jours) étaient autorisées (score COWS > 12, demande considérée comme appropriée par l'investigateur, VAS > 20). L'insertion d'un implant sous-cutané supplémentaire était autorisée à tout moment après les deux premières semaines suivant la pose des implants, chez les patients nécessitant au moins 3 jours par semaine de BHD SL supplémentaire sur 2 semaines consécutives ou au moins 8 jours de BHD SL supplémentaire sur 4 semaines consécutives. L'ancienneté du diagnostic était de moins de 5 ans chez 72% des patients ; 24% des patients avaient déjà reçu un médicament pour abus d'opioïdes.

Le critère de jugement principal portait sur la fonction de répartition du pourcentage de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites²⁵ de la semaine 1 à la semaine 16, évalué sur la base d'analyses toxicologiques effectuées trois fois par semaine (Figure 1). Les échantillons manquants ou non réalisés pour arrêt du traitement étaient considérés comme positifs aux opioïdes.

Les critères secondaires (non hiérarchisés) incluaient la fonction de répartition du pourcentage de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites de la semaine 17 à la semaine 24, le pourcentage de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites parmi les 48 échantillons testés de la semaine 1 à la semaine 16, et le pourcentage de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites parmi les 24 échantillons testés de la semaine 17 à la semaine 24.

Résultats

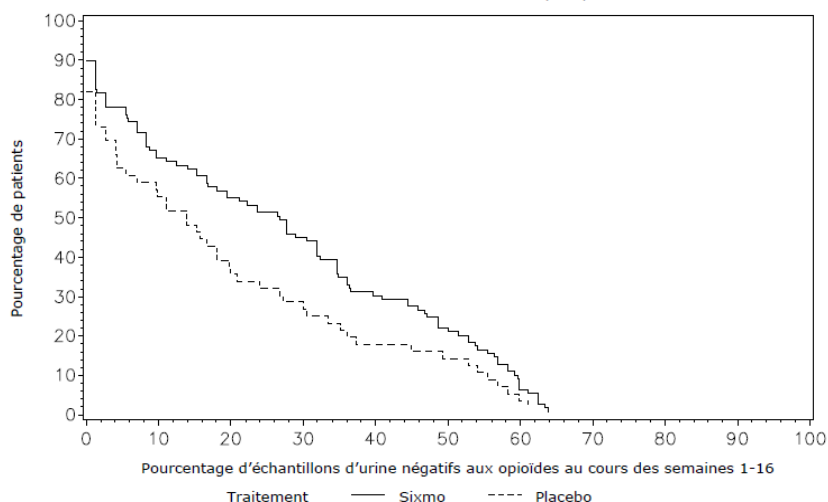
Au total, 163 patients d'âge moyen 37 ans (± 0,9) ont été randomisés 2:1 : BPN implant SC (n=108), Placebo implant SC (n=55). En pré-induction, 98,2% des patients ont déclaré consommer une substance illicite : héroïne 64,4% ; cocaïne 17,2% ; méthadone 15,3% ; oxycontin 13,5% ; marijuana 30,1%.

Le nombre moyen de semaines d'exposition a été de 21,8 ±0,69 (0-43) dans le groupe BPN, implant SC et de 16,0 ±1,26 (3-34) dans le groupe implant placebo.

²⁴ 18 centres aux Etats-Unis

²⁵ La buprénorphine n'a pas été incluse dans les substances recherchées lors des tests de toxicologie urinaire.

Figure 1 : Fonction de répartition du pourcentage d'échantillons d'urine négatifs aux opioïdes au cours des semaines 1-16, dans l'étude PRO-805 (ITT)



► Critère de jugement principal

La supériorité versus placebo a été démontrée sur le critère de jugement principal ($p = 0,036$, test de la somme des rangs de Wilcoxon ajusté sur le genre et le site). Les pourcentages moyens de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites de S1 à S16 sont présentés dans le tableau 3.

► Critères de jugements secondaires, exploratoires

Les pourcentages moyens de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites de S17 à S24 sont présentés ci-dessous :

Tableau 3. Pourcentages moyens de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites

Traitement	BPN implant SC N=108	Placebo implant SC N=55
	Semaines 1 à 16	
Moyenne (ET) IC 95%	40,4 (3,15) [34,18 ; 46,68]	28,3 (3,97) [20,33 ; 36,26]
Médiane (intervalle)	40,7 (0 ; 98)	20,8 (0 ; 92)
Moy. des Moindres Carrés	40,25 (3,19)	28,85 (4,32)
Différence (IC 95%)	11,39 [1,43 ; 21,35]	
	Semaines 17 à 24	
Moyenne (ET) IC95%	29,0 (3,34) [22,41 ; 35,66]	10,7 (3,19) [4,33 ; 17,12]
Médiane (intervalle)	4,4 (0 ; 100)	0,0 (0 ; 92)
Moy. des Moindres Carrés	27,89 (3,27)	9,84 (4,43)
Différence (IC 95%)	18,05 [7,82 ; 28,28]	

ET = erreur type, IC = intervalle de confiance, ITT = intention de traiter, N = nombre de sujets

Les pourcentages moyens de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites de S1 à S24 ont été de 36,6% (3,06) [30,5 ; 42,6] dans le groupe BPN implant SC et de 22,4% (3,53) [15,3 ; 29,5] dans le groupe placebo.

L'analyse des critères secondaires portant sur les symptômes de sevrage (COWS et SOWS), et le contrôle du désir/besoin irrésistible de consommer (EVA 0 à 100 mm) suggère des différences versus placebo sur ces critères ; ces résultats sur des critères secondaires non hiérarchisés n'ont qu'une valeur exploratoire.

Une consommation concomitante auto-déclarée à un produit illicite a été rapportée : chez 16,4% des patients du groupe placebo et 19,4% des patients du groupe BPN implant SC (héroïne 5,5% vs

12,0%) lors de l'insertion de l'implant ; respectivement chez 34,5% et 40,7% (héroïne 25,5% vs 19,4%) lors de la visite de fin de traitement (S24) et chez 12,7% et 22,2% (héroïne 10,9% vs 11,1%) lors de la visite de suivi (S26),

Il faut noter que des implants supplémentaires ont été insérés chez 22/108 patients du groupe BPN implant SC (20,3%) et 32/55 patients du groupe placebo implant SC (58,2%).

Au cours des semaines 1 à 16, 59% des patients du groupe BPN implant SC ont reçu des comprimés sublinguaux supplémentaires de buprénorphine (pendant une durée médiane de 7,5 jours, à une dose moyenne de 94 mg [71,3 ; 117,0] et une posologie moyenne de 9,8 mg/j [8,8 ; 10,8]) et 91% des patients du groupe placebo ont reçu des comprimés sublinguaux supplémentaires de buprénorphine (pendant une durée médiane de 19,5 jours, à une dose moyenne de 208,3 mg [163,1 ; 253,5] et une posologie moyenne de 10,4 mg [9,3 ; 11,4]).

7.1.3 Etude PRO-806

L'étude de phase II PRO-806 de supériorité, multicentrique²⁶, randomisée, double aveugle a évalué l'efficacité de la PROBUPHINE, administrée sous forme de 4 implants sous-cutanés (BPN implant SC), versus 4 implants placebo SC chez des patients ambulatoires ayant une dépendance aux opioïdes selon les critères du DSM-IV-TR. Les patients randomisés devaient avoir suivi un traitement d'induction de 16 jours sous BHD/NX SL (12 à 16 mg/j) à une posologie cliniquement appropriée et avoir reçu une dose fixe de buprénorphine comprise entre 12 et 16 mg/j les 3 derniers jours précédant la randomisation. Un groupe comparateur était traité en ouvert par BHD/NX SL.

Au cours de la période de traitement, des doses supplémentaires de BHD SL (maximum 3 jours) étaient autorisées au cours du traitement (score COWS > 12, demande considérée comme appropriée par l'investigateur, VAS > 20). L'insertion d'un implant sous-cutané supplémentaire était autorisée à tout moment après les deux premières semaines suivant la pose des implants, chez les patients nécessitant au moins 3 jours par semaine de BHD SL supplémentaire sur 2 semaines consécutives ou au moins 8 jours de BHD SL supplémentaire sur 4 semaines consécutives.

Le co-critère d'efficacité principal de l'étude était la fonction de répartition du pourcentage d'échantillons d'urine négatifs aux opioïdes illicites²⁷ de la semaine 1 à la semaine 24 (72 échantillons urinaires), évalué sur la base d'analyses toxicologiques effectués trois fois par semaine en excluant ou non les données de consommation d'opioïdes autodéclarée par les patients.

Les deux principaux critères secondaires évaluaient la fonction de répartition du pourcentage d'échantillons d'urine négatifs aux opioïdes illicites de S1 à S16 et de S17 à S24. Les échantillons manquants ou non réalisés pour arrêt du traitement étaient considérés comme positifs aux opioïdes. (cf. Figure 2)

Au total, 287 patients d'âge moyen 36 ans (\pm 0,6) ont été randomisés 2:1:2 : BPN implant SC (n=114), Placebo implant SC (n=54), groupe comparateur en ouvert BHD/NX SL (n=119). La principale drogue opioïde utilisée était l'héroïne chez 66,5% des patients. La posologie moyenne de BHD/NX SL a été de $12,8 \pm 0,33$ mg/jour (1-19). L'ancienneté du diagnostic était de moins de 5 ans chez 73% des patients ; 11% des patients avaient déjà reçu un médicament pour abus d'opioïdes. Lors de la visite de présélection, 98,2% des patients ont déclaré consommer une substance illicite : héroïne 65,2% ; cocaïne 18,3% ; méthadone 10,4% ; marijuana 33,3%.

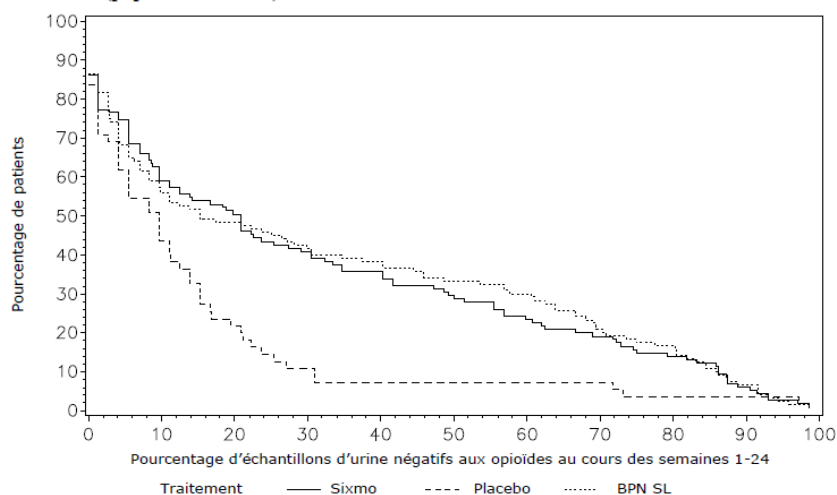
Le nombre moyen de semaines d'exposition a été de $26,9 \pm 0,9$ (4-60) dans le groupe BPN, implant SC ; de $18,4 \pm 1,96$ (1-56) dans le groupe implant placebo et de $20,7 \pm 0,79$ (1-65) dans le bras en ouvert BHD/NX SL.

La supériorité de BPN SC par rapport placebo SL a été démontrée sur la fonction de répartition du pourcentage de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites entre S1 et S24 ($p < 0,0001$, test de la somme des rangs de Wilcoxon ajusté sur le genre et le site).

²⁶ 20 centres aux Etats-Unis

²⁷ La buprénorphine n'a pas été incluse dans les substances recherchées lors des tests de toxicologie urinaire.

Figure 2 : Fonction de répartition du pourcentage d'échantillons d'urine négatifs aux opioïdes au cours des semaines 1 à 24 (co-critère principal 1), dans l'étude PRO-806 (population en ITT)



L'analyse incluant les données de consommation d'opioïdes autodéclarée par les patients suggère une différence versus placebo sur ce co-critère d'efficacité.

Les résultats sur le pourcentage moyen de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites de S1 à S24, 1 à 16 et 17 à 24 sont présentés dans le tableau 4 ci-après :

Tableau 4. Pourcentages moyens de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites

Traitement	BPN implant SC N=114	Placebo N=54	BHD/NX SL N=119
Semaines 1 à 24			
Moyenne (ET)	31,21 (2,97)	13,41 (2,56)	33,48 (3,10)
IC95%	[25,33 ; 37,09]	[8,27 ; 18,55]	[27,33 ; 39,62]
Médiane (intervalle)	20,28 (0,0 ; 98,6)	9,03 (0,0 ; 97,3)	16,33 (0,0 ; 98,6)
Moy. des Moindres Carrés	36,00 (2,85)	14,36 (3,78)	35,10 (2,75)
Différence [IC 95%]	21,63 [12,51 ; 30,75] p<0,0001		-
Semaines 1 à 16			
Moyenne (ET)	34,74 (3,05)	17,13 (2,66)	36,21 (3,24)
IC95%	[28,71 ; 40,77]	[11,80 ; 22,46]	[29,80 ; 42,61]
Médiane (intervalle)	28,27 (0,0 ; 97,9)	13,39 (0,0 ; 95,9)	18,75 (0,0 ; 97,9)
Moy. des Moindres Carrés	39,55 (2,92)	17,93 (3,89)	37,83 (2,83)
Différence [IC 95%]	21,62 [12,24 ; 31,00] p<0,0001		-
Semaines 17 à 24			
Moyenne (ET)	24,17 (3,24)	5,92 (2,79)	28,00 (3,23)
IC95%	[17,76 ; 30,59]	[0,31 ; 11,52]	[21,60 ; 34,39]
Médiane (intervalle)	0,00 (0,0 ; 100,0)	0,00 (0,0 ; 100,0)	6,34 (0,0 ; 100,0)
Moy. des Moindres Carrés	28,12 (3,12)	7,17 (4,15)	29,61 (3,02)
Différence [IC 95%]	21,74 [11,74 ; 31,74], p<0,0001		-

ET = erreur type, IC = intervalle de confiance, ITT = intention de traiter, N = nombre de sujets

L'analyse des critères secondaires portant sur le taux de rétention, le nombre de semaines l'abstinence, les symptômes de sevrage (COWS et SOWS) et le contrôle du désir/besoin

irrépressible de consommer (EVA 0 à 100 mm) suggère des différences versus placebo sur ces critères ; ces résultats sur des critères secondaires non hiérarchisés n'ont qu'une valeur exploratoire.

Il faut noter que des implants supplémentaires ont été insérés chez 25/114 patients du groupe BPN implant SC (21,9%) et 21/54 patients du groupe placebo implant SC (38,8%). Au cours des semaines 1 à 24, 88 patients ont reçu des comprimés sublinguaux supplémentaires de buprénorphine : 45 patients du groupe BPN implant SC (39,5%), 36 patients du groupe placebo implant SC (66,7%) et 7 patients (5,9%) du groupe BHD/NX SL. Les doses moyennes de BHD SL reçues sont respectivement de 109,7 mg, 160,9 mg et 26,0 mg.

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude de phase III réalisée chez des patients cliniquement stables ne nécessitant pas plus de 8 mg/j de buprénorphine sublinguale. Les analyses exploratoires de ce critère secondaire non hiérarchisé évalué au cours des études contrôlées versus placebo (PRO-805 et PRO-806) ne suggèrent pas de différence versus placebo sur ce critère. Aucune conclusion formelle ne peut être retenue.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude PRO-814

Dans cette étude, la durée moyenne d'exposition a été de 159,6 jours dans le groupe BPN implant SC et de 167,5 jours dans le groupe BHD/NX SL. Respectivement 65,5% et 68,5% des patients ont reçu le traitement sur une période d'au moins 24 semaines.

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 (%)	BPN implant SC (N=87)	BHD/NX SL N=89
Au moins un EI	50 (57,5)	50 (56,2)
Non-lié au site de l'implant	42 (48,3)	47 (52,8)
Lié au site de l'implant	20 (23,0)	12 (13,5)
Au moins un EI relié au traitement	14 (16,1)	6 (6,7)
EI au site d'injection	8 (9,2)	3 (3,4)
Au moins un EI grave (non fatal)	2 (2,3)	3 (3,4)
EI entraînant un arrêt de traitement	1 (0,6)*	-

* spasme musculaire sévère, non relié au site d'implant

Les classes d'organes le plus souvent impliquées étaient les suivantes : troubles généraux et anomalies au site d'injection (17,2% sous BPN implant SC vs 11,2% sous BHD/NX SL), troubles psychiatriques (14,9% vs 13,5%), troubles gastro-intestinaux (12,6% vs 7,9%) et infections (29,2% vs 28,7%), troubles du système nerveux (12,6% vs 7,9%). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : nasopharyngite (8,0% vs 4,5%), douleurs au site d'implant (4,6% vs 4,5%), céphalées (6,9% vs 3,4%), constipation (4,6% vs 0%), dépression (6,9% vs 2,2%), prurit au site d'implant (4,6% vs 1,1%).

Parmi les EI possiblement liés au traitement (16,1% sous BPN implant SC, 6,7% sous BHD/NX SL), les EI le plus souvent signalés ont été les suivants : prurit au site d'implant (4,6% vs 1,1%), céphalées (3,4% vs 0%), constipation (4,6% vs 0%), somnolence (2,3% vs 0%).

Les EI survenus au cours de la première semaine les plus fréquents ont été les suivants : constipation (3,4% sous BPN implant SC vs 0% sous BHD/NX SL), céphalées (2,3% vs 1,1%) ; somnolence (2,3% vs 0%), douleurs au site de l'implant (3,4% vs 4,5%) et prurit au site de l'implant (3,4% vs 0%).

Les EI graves rapportés ont été les suivants : convulsion (1) et trouble bipolaire de type I (1) dans le groupe BPN implant SC ; colique biliaire (1), cholécystite chronique (1) et bronchite (1) dans le groupe BHD/NX SL.

7.3.1.2 Données groupées de tolérance²⁸

Les données de tolérance issues des trois études cliniques (PRO-814, PRO-805, PRO-806) ont été recueillies chez 626 patients exposés à BPN implant SC, placebo ou BHD SL. Ces trois études randomisées, double-aveugle ont des plans d'étude semblables (durée de traitement, dose de SIXMO, recours possible à des doses supplémentaires de BHD SL) mais diffèrent par le profil des patients inclus et randomisés.

Au cours des études PRO-805 et PRO-806, respectivement 69% et 74% des patients sous placebo se sont retirés prématurément de l'étude, principalement en raison de l'échec du traitement. Les taux d'abandon au cours de ces deux études ont été plus faibles dans les groupes BPN implant SC (34-36%). Les patients sous placebo ont par conséquent été exposés sur une période plus courte que les patients sous BPN implant SC.

Les nombres de patients (%) chez lesquels au moins un EI a été rapporté au cours des études PRO-805, PRO-806 et PRO-814 sont résumées les tableaux 6, 7 et 8 ci-dessous :

Tableau 6. Evénements indésirables non-liés au site de l'implant [n (%) patients]

	PRO-805		PRO-806			PRO-814	
	BPN SC N=108	Placebo N=55	BPN SC N=114	Placebo N=54	BHD/NX SL N=119	BPN SC N=87	BHD/NX SL N=89
EI	81 (75)	39 (70,9)	77 (67,5)	33 (61,1)	86 (72,3)	42 (48,3)	47 (52,8)
EI reliés	52 (48,1)	18 (32,7)	34 (29,8)	11 (20,4)	22 (18,5)	10 (11,5)	3 (3,4)
EI sévères	9 (8,3)	3 (5,5)	9 (7,9)	3 (5,6)	7(5,9)	2 (2,3)	3 (3,4)

Tableau 7. Evénements indésirables au niveau du site de l'implant [n (%) patients]

	PRO-805		PRO-806			PRO-814	
	BPN SC N=108	Placebo N=55	BPN SC N=114	Placebo N=54	BHD/NX SL N=119	BPN SC N=87	BHD/NX SL N=89
EI	63 (58,3)	28 (50,9)	32 (28,1)	14 (25,9)	na	20 (23,0)	12 (13,5)
EI reliés	61 (56,5)	28 (50,9)	31 (27,2)	14 (25,9)	na	3 (3,4)	9 (10,1)
EI sévères	1 (0,9)	0	0	1 (1,9)	na	0	0

Tableau 8. Evénements indésirables graves, ayant conduits à l'arrêt du traitement, décès [n (%) patients]

	PRO-805		PRO-806			PRO-814	
	BPN SC N=108	Placebo N=55	BPN SC N=114	Placebo N=54	BHD/NX SL N=119	BPN SC N=87	BHD/NX SL N=89
EI	90 (83,3)	44 (80,0)	82 (71,9)	36 (66,7)	86 (72,3)	50 (57,5)	50 (56,2)
EI graves	2 (1,9)	4 (7,3)	6 (5,3)	3 (5,6)	7 (5,9)	2 (2,3)	3 (3,4)
Arrêt	4 (3,7)	0	2 (1,8)	2 (3,7)	5 (4,2)	1 (1,1)	0
Décès	0	0	0	0	1 (0,8)	0	0

²⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sixmo-epar-public-assessment-report_en.pdf

Eu égard au pourcentage important de patients randomisés dans les groupes placebo ayant eu recours à des doses de BHD SL supplémentaires au cours de ces 3 études, les données de tolérance de ces patients et celles des patients randomisés dans les groupes BHD SL ont été regroupées dans l'analyse des données de tolérance.

Les EI liés au site d'implant les plus fréquemment rapportés dans les études PRO-805, PRO-806 et PRO-814 sont décrits dans le tableau 9 ci-dessous :

Tableau 9. Evénements indésirables liés au site d'implant

	BPN implant SC N=309	Placebo/BHD SL* N=198
EI liés au site d'implant	115 (37,2)	54 (27,3)
Douleur	39 (12,6)	18 (9,1)
Prurit	38 (12,3)	15 (7,6)
Erythème	32 (10,4)	13 (6,6)
Hématome	20 (6,5)	15 (7,6)
Hémorragie	23 (7,4)	10 (5,1)

* N'ayant pas eu de pose d'implant, les patients randomisés dans le groupe BHD SL de l'étude PRO-806 ont été exclus.

Une rupture d'implant a été rapportée chez 42/99 patients (42,4%) au cours de l'étude PRO-806 ; le nombre d'implants rompus a été de 71 (17,0%). Une rupture d'implant a été rapportée chez 22/82 (26,8%) patients au cours de l'étude PRO-814 ; le nombre d'implants rompus a été de 35 (10,7%).

Les EI non-liés au site d'implant les plus fréquemment rapportés dans les études PRO-805, PRO-806 et PRO-814 sont décrits Tableau 10 ci-dessous :

Tableau 10. Evénements indésirables non-liés au site d'implant

	BPN implant SC N=309	Placebo/BHD SL N=317
EI non-liés au site d'implant	200 (64,7)	205 (64,7)
Céphalées	12,6	10,1
Insomnie	8,4	11,4
Nasopharyngite	8,7	6,9
Infection respiratoire haute	8,1	7,3
Nausée	6,5	4,7
Anxiété	4,9	5,7
Dépression	6,5	3,2
Constipation	6,5	2,8
Vomissements	5,5	3,5

Les EI non liés au site d'implant et reliés au traitement, les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : céphalées (BPN implant SC 5,8% vs placebo 2,5%), constipation (5,5% vs 1,6%), insomnie (3,9% vs 2,8%), nausée (3,6% vs 1,3%), étourdissements (2,9% vs 0,9%), fatigue (2,9%, vs 0,3%), vomissements (2,6% vs 0,6%), et diarrhée (2,3% vs 0,9%). La fréquence des EI est légèrement plus élevée dans le groupe SIXMO que dans le groupe placebo/BHD SL, mais les profils des EI de ces deux groupes de traitement sont similaires.

Un patient randomisé dans le groupe BHD SL de l'étude PRO-806 est décédé d'une surdose accidentelle à l'héroïne, 3 jours après l'arrêt précoce du traitement à l'étude ; ce décès a été considéré comme non relié au traitement.

Au total, 370 patients ont été exposés à BPN implant SC (PROBUPHINE) : ≥ 3 mois (n=331) ; ≥ 6 mois (n=151) ; ≥ 12 mois (n=9) au cours du développement de PROBUPHINE (buprénorphine) dans le cadre des études de phase I (TTP-400-02-01 et PRO-810), de phase II (PRO-805, PRO-806 et extensions en ouvert PRO-807 and PRO-811) et de phase III (PRO-814).

Parmi les 107 patients traités par BPN implant SC sur 2 cycles de traitement, 88 patients ont été évalués sur une période de 12 mois. Au moins un EI a été observé chez 77 patients (87,5%). Les EI les plus fréquents ont été les suivants : douleurs (21,6%), prurit (19,3%), érythème (17%), hématome (17%), hémorragie (13,6%) et œdème (13,6%) au site de l'implant. Les EI non reliés à l'implant les plus fréquents ont été : céphalées (25%), insomnie (18,2%), infection respiratoire haute (15,9%) douleur dorsale (13,6%), constipation (12,5%), dépression (12,5%), nasopharyngite (10,2%), vomissements (10,2%).

Dans les études en double-aveugle, des EI graves non fatals ont été rapportés chez 10 patients du groupe BPN implant SC et 16 patients du groupe placebo/BHD SL. Quatre patients ont présenté au moins un EI grave non fatal au cours d'une étude d'extension en ouvert.

Le seul EI grave lié au site de l'implant rapporté comme étant relié au traitement (cellulite au site de l'implant) est survenu chez un patient du groupe placebo (étude PRO-805). Trois EI graves non liés au site d'implantation (exacerbation de BPCO, 2 embolies pulmonaires) ont été observés chez un patient du groupe BPN implant SC (étude PRO-805).

Au total, 6/626 (1,0%) patients des études en double-aveugle ont connu une expulsion de l'implant et/ou une saillie de l'implant. L'expulsion de l'implant a concerné 1 patient dans chacune des études PRO-805, PRO-806 et PRO-814 (n=3) et l'extrusion de l'implant n'a concerné que des patients de l'étude PRO-805 (n=3). Les cas observés dans les études PRO-806 et PRO-814 étaient associés à une infection active du site d'implantation. Une extrusion de l'implant et une expulsion de l'implant ont été rapportés chez deux patients de l'étude PRO-807 (extension en ouvert de l'étude PRO-805).

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques et informations manquantes issus du PGR de SIXMO (DCI) (version 1.2 du 26/04/2019) est présenté dans le tableau ci-après :

Risques importants identifiés	<u>Liés à l'implant SC :</u>
	<ul style="list-style-type: none"> - Saillie ou expulsion de l'implant SC - Infection au niveau du site d'insertion ou de retrait
Risques importants potentiels	<u>Liés à la substance active :</u>
	<ul style="list-style-type: none"> - Dépression respiratoire / insuffisance respiratoire - Hépatite, événements hépatiques, utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique. - Dépendance - Précipitation du syndrome de sevrage des opioïdes - Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement (effets sur le nouveau-né et le nourrisson) - Dépression du SNC (y compris effets sur la capacité de conduire) - Hypersensibilité - Risque d'issue fatale chez les patients ayant des antécédents de polytoxicomanie/dépendance qui s'auto-administrent des substances psychoactives tout en utilisant SIXMO.
Informations manquantes	<u>Lés à l'implant SC :</u>
	<ul style="list-style-type: none"> - Lésion des nerfs ou des vaisseaux sanguins pendant la procédure d'insertion et/ou de retrait. - Migration de l'implant et/ou absence de l'implant ou d'une partie de l'implant
Informations manquantes	<u>Liés à la substance active :</u>
	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation chez les patients présentant une blessure à la tête et une augmentation de la pression intracrânienne. - Œdème périphérique
Informations manquantes	<u>Liés à l'implant SC :</u>
	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation à long terme (>12 mois)
Informations manquantes	<u>Liés à la substance active :</u>
	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de plus de 65 ans

Source : PGR version 1.2 du 26/04/2019

Les éléments relatifs aux mesures additionnelles de réduction du risque en France ont été soumises à l'ANSM et sont en cours d'évaluation.

7.3.3 Données issues du RCP

Les effets indésirables non liés à l'implant qui ont été les plus fréquents au cours des études cliniques menées avec SIXMO (buprénorphine) ont été les céphalées, la constipation et les insomnies. Ces effets indésirables sont très fréquents ou fréquents avec la buprénorphine.

Des effets indésirables liés au site d'implantation, avec les techniques d'insertion et de retrait actuelles (et commercialement mises en œuvre), ont été signalés respectivement chez 25,9 % et 14,1 % des patients dans les études en double aveugle et dans les études d'extension. Les effets indésirables liés à l'implant les plus fréquents ont été la douleur, le prurit, l'hématome au site d'implantation, l'hémorragie, l'érythème et l'éruption cutanée.

► Pharmacocinétique

La PK de SIXMO a été évaluée chez des patients dépendants aux opioïdes traités par SIXMO dans les études TTP-400-02-01, PRO-810, PRO-805, PRO-806, PRO-807 et PRO-811. Avant leur entrée dans les études d'exposition aiguë PRO-805, PRO-806, PRO-810 et TTP-400-02-01, les patients étaient des adultes vierges de traitement, présentant une dépendance modérée à sévère aux opioïdes. Chez la majorité des patients, l'héroïne était le principal opioïde consommé. Après l'insertion des implants SIXMO, un pic de concentration initial de la buprénorphine a été observé et le T_{max} médian a été atteint 12 heures après insertion. Après le pic de concentration initial de la buprénorphine, les concentrations plasmatiques de la buprénorphine ont lentement diminué et ont atteint l'état d'équilibre aux environs de la semaine 4. Les concentrations plasmatiques moyennes de la buprénorphine à l'état d'équilibre ont été cohérentes dans toutes les études cliniques, à savoir environ 0,5 à 1 ng/ml (à la dose de 4 implants), et elles se sont maintenues pendant approximativement 20 semaines (de la semaine 4 à la semaine 24) sur une période de traitement de 24 semaines. À l'état d'équilibre, une légère diminution des concentrations de la buprénorphine a également été enregistrée entre la semaine 4 et la semaine 24. De façon générale, les concentrations étaient comparables à la concentration minimale de buprénorphine observée avec la buprénorphine sublinguale à 8 mg par jour. [...]

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription aux collectivités de la spécialité SIXMO 74,2 mg, implant sous-cutané dans l'indication repose essentiellement sur trois études contrôlées, randomisées, double-aveugle, réalisées chez des patients ayant un diagnostic de dépendance aux opioïdes : PRO-805, PRO-806, PRO-814.

Les données des études de pharmacocinétique et les données de tolérance de deux études mono-bras PRO-807 et PRO-811 (extension en ouvert des études PRO-805 et PRO-806) ont été prises en compte dans l'avis.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Les études de supériorité PRO-805 et PRO-806 contrôlées versus placebo, randomisées, en double-aveugle, ont évalué l'efficacité d'un traitement par SIXMO chez des adultes ambulatoires ayant une dépendance aux opioïdes. Les patients ayant reçu un traitement pharmacologique pour la dépendance aux opioïdes dans les 3 mois précédant l'inclusion n'étaient pas éligibles. Les patients randomisés avaient suivi un traitement d'induction de 16 jours sous buprénorphine sublinguale à une posologie de 12 à 16 mg/j. La majorité des patients inclus ont déclaré que le principal opioïde consommé était l'héroïne.

Dans l'étude PRO-805, l'analyse principale portait sur la fonction de distribution cumulative du pourcentage de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites de la semaine 1 à la semaine 16. La

supériorité de SIXMO (buprénorphine) versus placebo a été démontrée sur ce critère principal ($p=0,034$). Le pourcentage moyen d'échantillons négatifs au cours des semaines 1 à 16 a été de 40,4% (IC95% [34,2 ; 46,7]) dans le groupe BPN implant SC versus 28,3% (IC95% [20,3 ; 36,3]) dans le groupe placebo (population ITT). Le pourcentage moyen d'échantillons négatifs au cours des semaines 17 à 24 a été de 29,0% [22,4 ; 35,7] dans le groupe BPN implant SC et de 10,7% [4,3 ; 17,1] dans le groupe placebo.

Au cours de l'étude, des implants supplémentaires ont été insérés chez 20,3% des patients du groupe BPN implant SC et 58,2% des patients du groupe placebo. Au cours des semaines 1 à 16, 59% des patients du groupe BPN implant SC ont reçu en sus du traitement des comprimés sublinguaux de buprénorphine dosés à 2 mg pendant une durée médiane de 7,5 jours, à une posologie moyenne de 9,8 mg/j, et 91% des patients du groupe placebo ont reçu des comprimés sublinguaux de buprénorphine dosés à 2 mg pendant une durée médiane de 19,5 jours, à une posologie moyenne de 10,4 mg/j. Des comportements plus risqués par rapport au début de l'étude (usage d'héroïne par ex.) ont été observés chez certains patients.

Dans l'étude PRO-806, l'analyse principale portait sur la fonction de distribution cumulative du pourcentage de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites de la semaine 1 à la semaine 24 (avec ou sans données de consommation autodéclarée). La supériorité de SIXMO (buprénorphine) versus placebo a été démontrée ($p=0,0001$). Le pourcentage moyen d'échantillons négatifs au cours des semaines 1 à 24 a été de 31,2% (IC95% [25,3 ; 37,1]) dans le groupe BPN implant SC, de 13,4% (IC95% [8,3 ; 18,6]) dans le groupe placebo (population ITT) et de 33,5% (IC95% [27,33 ; 39,62]) dans le bras comparateur en ouvert BHD/NX SL (12 à 16 mg/j).

Au cours de l'étude, des implants supplémentaires ont été insérés chez 21,9% des patients du groupe BPN implant SC et 38,8% des patients du groupe placebo. Des comprimés sublinguaux de buprénorphine dosés à 2 mg ont été administrés en sus du traitement chez 39,5% des patients du groupe BPN implant SC, 66,7% des patients du groupe placebo et 5,9% des patients du groupe BHD/NX SL ; les doses de BHD SL reçues sur cette période ont été respectivement de 109,7 mg, 160,9 mg et 26,0 mg en moyenne.

L'étude de non-infériorité PRO-814, randomisée, contrôlée versus BHD/NX SL, double-aveugle (double-placebo) a évalué l'efficacité de SIXMO (buprénorphine) chez des patients ambulatoires ayant une dépendance aux opiacés, cliniquement stables : ces patients avaient suivi un traitement par BHD SL durant les 6 mois précédant l'inclusion, à une posologie ne dépassant pas 8 mg/j durant les 3 mois précédant la randomisation (sans symptômes de sevrage ou d'échantillons urinaires positifs aux opioïdes illicites). La majorité des patients ont déclaré que le principal opioïde consommé était un antalgique opioïde. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de répondeurs définis comme les sujets n'ayant pas consommé d'opioïdes illicites pendant plus de 2 mois sur 6 sur la base d'analyses de toxicologie urinaire et de consommations autodéclarées. Des taux de rétention élevés ont été observés dans les deux groupes de traitement.

La non-infériorité de SIXMO (buprénorphine) versus BHD/NX SL a été démontrée sur le critère principal, pour une marge de non-infériorité de 20%. Le taux de répondeurs a été de 96,4% dans le groupe BPN implant SC et de 87,6% dans le groupe BHD/NX SL, avec une différence de 0,088 (IC 95% [0,009 ; 0,167]). L'analyse de supériorité réalisée sur ce critère dans la population ITT a montré des résultats en faveur de SIXMO ($p=0,0034$) ; ce n'est pas le cas dans la population per protocole et dans la population des patients ayant fourni tous les échantillons urinaires requis.

L'analyse exploratoire des critères secondaires portant sur les pourcentages mensuels de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites, la mesure du désir et du besoin irrésistibles de consommer (EVA 100 mm) et la mesure des symptômes de sevrage (COWS et SOWS) ne suggère pas de différence versus BHD/NX SL sur ces critères.

Au cours de l'étude, 17,9% des patients du groupe BPN implant SC et 14,6% des patients du groupe BHD/NX SL ont reçu en sus du traitement des comprimés sublinguaux de buprénorphine dosés à 2 mg. Le nombre de recours à ces comprimés de BHD SL supplémentaires a été respectivement de $4,6 \pm 5,1$ (1-21) et de $3,9 \pm 1,6$ (2-7) en moyenne ; le nombre médian de comprimés par recours a été respectivement de 14 et 10 comprimés.

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude pivot PRO-814.

► Tolérance

Le profil pharmacologique de la buprénorphine est clairement établi, et le profil de tolérance de cette substance active bien caractérisé.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la constipation, l'insomnie, les céphalées, les nausées, l'hyperhidrose, le syndrome de sevrage et la douleur. Des EI graves liés à l'utilisation de la buprénorphine ont été décrits. Il s'agit notamment d'insuffisance respiratoire grave, d'atteintes hépatiques, de dépendance, de syndrome de sevrage, de dépression du SNC et de réactions allergiques (hypersensibilité). En outre, la buprénorphine est connue pour affecter l'intervalle QT.

Le profil des EI hors site d'implantation du groupe BPN implant SC est similaire à celui du groupe placebo/BHD SL. Dans les études ayant permis une comparaison directe avec le comparateur actif BHD SL (PRO-806 et PRO-814), aucune différence notable n'a été observée. Le profil de sécurité global de SIXMO (buprénorphine) a été considéré comme conforme aux données de tolérance associées à la buprénorphine notamment concernant les effets sur la dépression respiratoire et la dépression du SNC, les effets orthostatiques, les atteintes hépatiques, les réactions allergiques, les troubles gastro-intestinaux, les troubles psychiatriques ou les symptômes de sevrage.

Les données indiquent que le profil de tolérance spécifique de SIXMO (buprénorphine) est principalement lié au mode d'administration de la spécialité, sous forme d'implant sous-cutané.

Au cours des trois études cliniques décrites, des EI au niveau du site d'implantation reliés au traitement ont été signalés chez 33,6% des sujets ; douleur, prurit, érythème, hématome, hémorragie et œdème ont été les EI les plus fréquemment signalés. Le pourcentage de patients ayant présenté ce type d'EI était légèrement plus élevé dans le groupe SIXMO que dans les groupes placebo ou BHD SL.

Des EI liés à l'insertion ou au retrait des implants ont été observés. Des cas d'implants manquants et de rupture d'implants ont été rapportés dans les études cliniques ; six cas documentés de rupture d'implant, de migration d'implant et de difficulté à retirer les implants ont été signalés en post-commercialisation dans le cadre de l'évaluation du dossier par l'EMA. La cause des ruptures d'implants n'est pas complètement élucidée ; plusieurs facteurs explicatifs peuvent être avancés, parmi lesquels des problèmes de formulation intrinsèque, la technique de retrait, un traumatisme accidentel ou délibéré, etc.

Au cours du développement clinique du produit, des modifications ont été apportées à l'applicateur, aux techniques chirurgicales d'insertion et de retrait des implants et aux procédures de formation standardisée des médecins. Les études PRO-806, PRO-814 et PRO-811 ont utilisé la technique actuelle tandis que l'étude PRO-805 et son extension en ouvert PRO-807 ont utilisé la technique précédente. L'incidence des EI liés à l'implant a été sensiblement plus faible dans les études menées après la mise en œuvre de ces changements (PRO-805 : 51-58%, PRO-806 : 26-28%, PRO-814 : 14-23%). La fréquence des expulsions partielles ou complètes d'implants a été réduite.

► Discussion

L'apport thérapeutique des traitements de substitution aux opioïdes dépend du profil de consommation du patient : principale substance opioïde consommée (illicite ou prescrite) ; voie d'administration ; quantité consommée ; ancienneté du trouble de l'usage d'opioïdes ; âge et situation sociale du patient.

Bien que les principales études cliniques présentées aient démontré l'effet positif de SIXMO sur les critères d'efficacité mesurés (pourcentage de tests urinaires négatifs et mesure des symptômes de sevrage notamment), SIXMO ne répond pas aux besoins de nombreux patients ayant un trouble de l'usage d'opioïdes (tel que défini rubrique 04 de cet avis). Cet implant sous-cutané de buprénorphine de durée d'action prolongée est une option thérapeutique supplémentaire limitée à des patients ne recevant pas plus de 8 mg de BHD SL par jour et considérés par le médecin traitant comme cliniquement stables. SIXMO ne garantit pas un meilleur contrôle de l'usage des opioïdes chez ces patients déjà stabilisés sous buprénorphine sublinguale. Par ailleurs, alors que la buprénorphine haut dosage est principalement prescrite en cabinet de ville (environ 80% des prescriptions des bénéficiaires de BHD), les patients sous SIXMO devront se rendre dans un établissement de santé pour l'insertion et le retrait des implants.

On peut noter que le RCP stipule que les patients doivent avoir reçu de la buprénorphine sublinguale à des doses stables comprises entre 2 et 8 mg/jour depuis au moins 1 mois et non 3 mois comme stipulé dans le protocole de l'étude PRO-814. Par ailleurs, le RCP précise que le recours au traitement d'appoint par buprénorphine sublinguale pendant le traitement par SIXMO peut être nécessaire pour contrôler totalement les symptômes de sevrage et les envies irrésistibles de consommer des opioïdes.

En théorie, une formulation à libération prolongée pourrait présenter un bénéfice pour les patients. Cependant, le profil pharmacocinétique de SIXMO témoigne d'une libération en deux phases, avec un pic initial d'exposition à la buprénorphine après l'insertion des implants. L'ASC-24 moyenne à J1 après insertion des implants SIXMO est supérieure de 13,5% et 20% à l'ASC-24 moyenne sous BHD SL (16 mg/jour) à J-2 et J-1 avant insertion des implants. Aucune comparaison de ce type n'est disponible avec des posologies de 8 mg/jour de BHD SL ; des différences plus importantes seraient attendues. Ce profil de libération de buprénorphine "en deux phases" peut avoir des répercussions cliniques. De la semaine 1 à la semaine 24, le nombre d'événements indésirables (notamment la constipation, les céphalées et la somnolence) est plus important dans le groupe SIXMO que dans le groupe BHD SL et semble correspondre à des taux plasmatiques de buprénorphine plus élevés, en particulier au cours de la première semaine post-insertion ; aucun problème grave de tolérance n'a cependant été signalé.

Les implants SIXMO libèrent de faibles concentrations de buprénorphine (< 1 ng/ml) après environ 21 jours de traitement. Au cours des études cliniques, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre étaient trop faibles pour répondre aux besoins des patients présentant une dépendance modérée à sévère aux opiacés, qui nécessitaient malgré le traitement par SIXMO des doses supplémentaires de BHD SL pour réduire l'envie irrésistible de consommer. Une proportion élevée de patients a eu besoin de buprénorphine sublinguale supplémentaire dans les études PRO-805 et PRO-806. Au cours de l'étude PRO-814, des suppléments en buprénorphine SL ont été utilisés par 18% des patients du groupe SIXMO. Le bénéfice clinique d'un traitement par SIXMO est discutable chez ces patients dont le traitement de substitution nécessite l'adjonction de BHD SL.

Les données d'efficacité de l'étude pivot PRO-814 ont été plus favorables à SIXMO que celles des études PRO-805 et PRO-806. On peut noter que cette étude pivot a inclus principalement des patients ayant une dépendance aux antalgiques opioïdes et comptait une proportion beaucoup plus faible de consommateurs d'héroïne (21% des patients, versus 63% et 62,4% des patients, respectivement dans les études PRO-805 et PRO-806). Par ailleurs, le critère principal de l'étude (pourcentage de patients dont la consommation d'opioïdes illicites, attestée par un test ou une auto-déclaration, n'excède pas 2 mois sur 6 mois de traitement) diffère de celui des études PRO-805 et PRO-806 (pourcentage de tests urinaires aux opioïdes négatifs) et peut apparaître moins fiable. Ces deux critères principaux d'évaluation sont des critères intermédiaires et ne reflètent pas nécessairement une amélioration de la qualité de vie ou de tout autre critère direct d'efficacité.

Concernant la tolérance observée dans ces études cliniques, la proportion de patients ayant rapporté au moins un EI non lié à l'implant était plus importante chez les patients traités par SIXMO pour une dépendance à l'héroïne (70%, n=112) que chez les patients traités pour une dépendance aux opioïdes de prescription (59%, n=88).²⁹

La formulation implantable du produit rend impossible la diminution des doses de buprénorphine au cours du traitement. Cette spécificité peut poser des difficultés, notamment chez les patients pour lesquels la posologie de buprénorphine doit être soigneusement surveillée et adaptée, chez les patients présentant des comorbidités (ex. insuffisance hépatique), et chez les patients nécessitant une diminution de dose en urgence (mauvais état nutritionnel, immunodépression, risque accru de dépression respiratoire fatale, autres pathologies).

Par ailleurs, la présence de l'implant peut compliquer la prise en charge médicale du patient, notamment en cas de douleur aiguë ou chronique nécessitant un traitement par opioïdes ou d'intervention chirurgicale programmée.

²⁹ Il est rapporté que les consommateurs d'opioïdes sur ordonnance ont de meilleurs résultats de traitement que les consommateurs d'héroïne ; ils consomment moins d'opioïdes par jour en moyenne, présentent moins de troubles concomitants de la toxicomanie, présentent un meilleur fonctionnement familial et social, des antécédents de traitement plus courts, et sont moins susceptibles de recourir à la voie injectable.

L'insertion et le retrait des implants SIXMO doivent être réalisés, par un médecin disposant des compétences nécessaires pour pratiquer une intervention chirurgicale mineure et formé à la réalisation des procédures d'insertion et de retrait. Un programme de formation spécifique à destination des professionnels de santé vise à minimiser le risque de complications liées à la migration dans le système vasculaire pulmonaire, la protrusion, l'expulsion et les lésions nerveuses associées à la procédure d'insertion et de retrait de SIXMO.

Il est recommandé que le retrait des implants non détectables par la palpation soit effectué sous guidage échographique avec sonde linéaire de haute fréquence (10 MHz ou plus) ou par imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas d'échec de l'échographie ; les implants SIXMO ne sont pas radio-opaques. Ces équipements (dont ne disposent pas les CSAPA) devront être disponibles dans l'établissement de santé où l'insertion et le retrait des implants SIXMO est réalisé. En cas de contre-indications à l'IRM, les patients ne devront pas recevoir les implants.

L'expérience clinique est limitée à 12 mois et à une population relativement restreinte ; seuls 88 patients ont reçu un deuxième cycle de SIXMO. Les données d'efficacité correspondantes sont issues de deux études ouvertes mono-bras, principalement conçues comme des études de tolérance. Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'insertion répétée des implants SIXMO au-delà de deux cycles de traitement de 6 mois. La réinsertion d'implants SIXMO au niveau du même site entraînerait probablement des cicatrices et des lésions de fibrose rendant l'insertion et le retrait plus difficiles. Il est prévu d'évaluer la tolérance des implants SIXMO au niveau d'autres sites anatomiques (cf. étude PRO-815).

Aucune donnée issue de l'expérience post-commercialisation de PROBUPHINE aux Etats-Unis (AMM du 26 mai 2016) n'a été déposée.

Les études cliniques ont inclus des sujets âgés de 18 ans à 65 ans. L'utilisation du produit a été restreinte aux patients âgés de plus de 18 ans, et n'est pas recommandée chez les patients âgés de plus de 65 ans (cf. RCP).

Un certain nombre de patients ont été exclus des études, notamment les sujets présentant des dépendances concomitantes à d'autres substances psychoactives (ex. alcool, cocaïne, sédatifs) ; l'étude pivot a principalement inclus des patients ayant une dépendance aux antalgiques opioïdes. La transposabilité des résultats à la population toxicomane (déjà restreinte par l'indication) n'est donc pas assurée et dépendra notamment de l'adhésion des patients à ce nouveau mode d'administration de buprénorphine et de leur acceptation des contraintes inhérentes à ce traitement ; l'accès aux traitements de substitution par buprénorphine existants est relativement souple dans le dispositif de soins français, aussi bien en termes de prescription que de délivrance. De plus, la durée maximale de prescription de SIXMO (un an) est inférieure aux durées habituelles de traitement : les traitements de substitution aux opioïdes (TSO) s'inscrivent dans la durée, 41% des patients poursuivent leur traitement six ans après le premier remboursement d'un MSO.³⁰

Une surveillance attentive des patients est nécessaire, en particulier lors de la 1^{ère} semaine post-insertion ; le RCP de la spécialité mentionne notamment un risque de somnolences. Le site d'insertion doit être examiné une semaine après l'insertion, puis régulièrement afin de surveiller les signes d'infection ou tout autre problème de cicatrisation de la plaie, y compris les signes d'extrusion cutanée de l'implant ainsi que les éventuels mésusages ou usages abusifs. Pour la plupart des patients, la fréquence de consultation recommandée ne devra pas être inférieure à une consultation par mois afin d'assurer un accompagnement et un soutien psychosocial continu.

Le bénéfice clinique d'un traitement par SIXMO par rapport aux alternatives à base de buprénorphine est discutable eu égard aux données d'efficacité versus BHD/NX SL de l'étude pivot PRO-814, à la prise concomitante de doses supplémentaires de buprénorphine par voie sublinguale chez certains patients (18% des patients du groupe SIXMO dans l'étude pivot PRO-814), aux éventuels effets indésirables liés à la formulation implantable du produit, ainsi qu'aux modalités spécifiques de prescription, de dispensation et d'administration de la spécialité.

³⁰ OFDT (2020), Tableau de bord TSO. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO200916.pdf>
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis version définitive

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, SIXMO n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.5 Programme d'études

Etude	Schéma	Disponibilité des données
PRO-815	Etude de Phase IV, ouverte, partiellement randomisée, multicentrique afin d'évaluer la pharmacocinétique et la tolérance d'implants de SIXMO au niveau d'un site d'implantation déjà utilisé ou au niveau d'autres sites corporels chez les patients adultes souffrant de troubles d'addiction aux opiacés.	Protocole d'étude à soumettre au comité scientifique de l'EMA Rapport d'étude : Q3 2025
PRO-816	Etude MOLTENI-2019-01 (RE-START) - étude observationnelle prospective de tolérance (1300 EU and US patients) évaluant l'incidence des ruptures d'implants, des événements indésirables survenant au site d'implant, des complications liées à l'insertion et au retrait des implants, des migrations, des protrusions et expulsions des implants et décrire les complications liées aux tentatives de manipulation par le patient, en pratique courante. (740 patients en Europe)	Etude validée par le PRAC Durée prévue de l'étude : 3 ans

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 naloxone³¹. Le Plan national de mobilisation contre les addictions 2018-2022³² 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*).

³¹ 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.

³² 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

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.

Trois 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) sublinguale, 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 buprénorphine sous forme sous-cutané inscrite en liste I avec les règles de prescription et de délivrance des stupéfiants dont la prescription réservée aux médecins hospitaliers et aux médecins exerçant en CSAPA

Administration hebdomadaire ou mensuelle, hospitalière ou en CSAPA.

- 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 SIXMO dans la stratégie thérapeutique :

SIXMO (buprénorphine), implant sous-cutané est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge médicamenteuse de la pharmacodépendance aux opiacés chez l'adulte. L'indication de ce traitement substitutif de la dépendance aux opiacés est restreinte à une population sélectionnée de patients cliniquement stabilisés sous buprénorphine sublinguale à une posologie ne dépassant pas 8 mg/j. La prescription de SIXMO est réservée aux médecins exerçant en CSAPA et aux médecins hospitaliers. L'administration semestrielle des implants, réalisée en établissement de santé, doit être obligatoirement effectuée par un médecin formé aux procédures d'insertion et de retrait des implants. Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

La place de SIXMO dans la stratégie thérapeutique reste à préciser. Elle dépendra notamment de l'acceptation par les patients des contraintes inhérentes au traitement et des éventuels effets indésirables liés à la formulation implantable.

Les patients traités par buprénorphine (voie orale ou sublinguale) susceptibles de bénéficier de cette formulation implantable pourraient être les patients confrontés à des difficultés d'accès ou de maintien de l'observance (voyage à l'étranger, prise de traitement stigmatisante).

Le choix de ce traitement doit toujours reposer sur la libre adhésion du patient.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

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

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.
- ▶ SIXMO (buprénorphine), implant sous-cutané 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 cette spécialité est modeste eu égard aux contraintes inhérentes au traitement et aux effets indésirables liés à la formulation implantable.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques à cette spécialité.
- ▶ SIXMO (buprénorphine), implant sous-cutané est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge médicamenteuse de la pharmacodépendance aux opiacés. L'indication de ce traitement substitutif de la dépendance aux opiacés est restreinte à une population sélectionnée de patients cliniquement stabilisés sous buprénorphine sublinguale à une posologie ne dépassant pas 8 mg/j. La prescription de SIXMO est réservée aux médecins exerçant en CSAPA et aux médecins hospitaliers. L'administration semestrielle des implants, réalisée en établissement de santé, doit être obligatoirement effectuée par un médecin formé aux procédures d'insertion et de retrait des implants. Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

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 soins³³,

SIXMO (buprénorphine sous forme d'implant sous-cutané) 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 SIXMO (buprénorphine), implant sous-cutané est modéré 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.

³³ L'organisation des soins pour l'implantation et le retrait des implants de SIXMO reste à préciser (lieux, praticiens habilités, conditions de formation). Il conviendra que les patients bénéficiant d'implants SIXMO puissent se les faire retirer dans des délais raisonnables à la fin du traitement ou rapidement en cas d'évènement intercurrent le nécessitant.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de non-infériorité de SIXMO, implant sous-cutané par rapport à l'association buprénorphine/naloxone, comprimé sublingual sur le critère de jugement principal d'une étude randomisée, en double-aveugle, réalisée chez des patients ayant un trouble de l'usage des opioïdes cliniquement stabilisés sous buprénorphine sublinguale à une posologie ne dépassant pas 8 mg/j,
- des incertitudes sur la pertinence clinique de la démonstration de supériorité versus buprénorphine/naloxone, comprimé sublingual sur ce critère,
- de la prise concomitante de doses supplémentaires de buprénorphine par voie sublinguale chez certains patients,
- des doutes qui peuvent être émis sur la transposabilité des résultats de l'étude à la pratique clinique en France,
- des effets indésirables liés à la formulation implantable,
- des modalités de prescription, de dispensation et d'administration du traitement,
- du besoin médical partiellement couvert par les médicaments de substitution aux opiacés existants,

la Commission de la Transparence considère que SIXMO, implant sous-cutané n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la dépendance aux opioïdes.

09.3 Population cible

SXIMO (chlorhydrate de buprénorphine), implant sous-cutané est indiqué pour le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes. Le traitement est réservé aux adultes cliniquement stabilisés pour lesquels la posologie ne dépasse pas 8 mg/jour de buprénorphine sublinguale. Sa prescription est réservée aux médecins exerçant en CSAPA et aux médecins hospitaliers. L'insertion et le retrait des implants SIXMO doivent être réalisés en établissement de santé.

Deux types de dispositifs participent à la prescription et la dispensation 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 180 000.³⁴ 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.

D'après la base de données annuelle Open Medic³⁵, en 2020, 114 652 patients ont consommé de la buprénorphine (seule ou en association à la naloxone) pour le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes.

D'après le dernier tableau de bord annuel « Traitements de substitution aux opioïdes » réalisé par l'OFDT mis à jour en septembre 2020, les médianes des doses quotidiennes moyennes (DQM) prescrites pour la BHD et le SUBOXONE se rapprochent de la dose d'entretien recommandée de 8 mg. Elles sont stables entre 2011 et 2017 pour la BHD³⁶. Aucune donnée n'est disponible sur la proportion de patients cliniquement stabilisés pour lesquels la posologie ne dépasse pas 8 mg/jour de buprénorphine sublinguale.

Cette formulation implantable semestrielle de buprénorphine ne devrait concerner en France qu'une proportion limitée de personnes traitées en raison de l'indication (stabilisation clinique, posologie maximale de 8 mg par jour, deux cycles de traitement pour une durée

³⁴ OFDT (2020), Tableau de bord TSO. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO200916.pdf>

³⁵ Cette base de données annuelle (Open Medic) présente les remboursements de médicaments délivrés en ville, effectués par l'ensemble des régimes d'assurance maladie (base complète).

totale de 1 an), des conditions de prescription (prescription par un médecin exerçant à l'hôpital ou en CSAPA), des conditions d'implantation et de retrait (gestes réalisés en établissement de santé par un médecin formé) et de la fréquence non négligeable d'effets indésirables au site d'implantation.

La population des patients susceptibles de bénéficier de SIXMO dans le cadre de la prise en charge de leur dépendance aux opiacés ne peut être précisément déterminée.

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, la Commission prévoit de réévaluer la spécialité SIXMO (buprénorphine sous forme d'implant sous-cutané) 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* : 10/09/2021 Date d'examen : 05/01/2022 Date d'adoption : 19/01/2022
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>SIXMO 74,2 mg, implant sous-cutané</u> Boîte de 4 implants et 1 applicateur à usage unique (CIP : 34009 550 817 9 1)
Demandeur	ACCORD HEALTHCARE
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 20/06/2019 Plan de gestion des risques : Mesures additionnelles de réduction du risque : - Formation de professionnels de santé aux techniques d'insertion et de retrait appropriées réduisent le risque de protrusion ou d'expulsion de l'implant SC. - Etude PRO-816 (MOLTENI-2019-01) observationnelle prospective évaluant l'incidence des ruptures d'implants et des complications relatives à l'insertion/retrait des implants SIXMO en pratique clinique courante
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription sur ordonnance sécurisée Médicament soumis à prescription hospitalière ou à prescription réservée aux médecins exerçant en centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) Administration en établissement de santé 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