

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen clinique

IMPLANT SOUS-CUTANÉ DE BUPRÉNORPHINE (PROBUPHINE)

(Knight Therapeutics)

Indication : le trouble lié à la consommation d'opioïdes

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale
Date de publication :	Septembre 2018
Longueur du rapport :	11 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Médicament	Implant sous-cutané de chlorhydrate de buprénorphine (Probuphine)
Indication	Prise en charge de la dépendance aux opiacés chez les patients cliniquement stabilisés à l'aide d'une dose maximale de 8 mg de buprénorphine sublinguale en association avec des services de counseling et de soutien psychosocial.
Demande de remboursement	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Implants sous-cutanés à 80 mg
Date de l'avis de conformité	18 avril 2018
Fabricant	Knight Therapeutics

Sommaire

Introduction

Le trouble lié à la consommation d'opioïdes est une maladie chronique et récurrente associée à un risque élevé de mortalité et de morbidité et qui a été décrite comme l'une des toxicomanies les plus difficiles à combattre à laquelle fait face le système canadien de soins de santé¹. Les taux croissants d'intoxication aux opiacés et de décès ont mené à la déclaration d'une urgence de santé publique en Colombie-Britannique et à la prise de mesures par les intervenants de partout au pays en réponse à cette crise. En 2016, on a constaté 2 946 décès présumés liés aux opiacés au Canada (8,1 décès au Canada par 100 000 habitants), et les taux les plus élevés ont été observés dans l'Ouest du Canada². De janvier à septembre 2017, un total de 2 923 décès présumés liés aux opiacés ont été déclarés (10,6 par 100 000), ce qui représente une augmentation des décès de 45 % comparativement à la même période de l'année précédente². La plupart des décès présumés liés aux opiacés survenus en 2017 sont accidentels (92 %) et une proportion croissante est associée au fentanyl (72 % en 2017 comparativement à 55 % en 2016)². Même si la prévalence du trouble lié à la consommation d'opioïdes au Canada n'est pas connue, on estime qu'il touche environ 2,1 % de la population aux États-Unis³.

Le produit examiné est un implant en forme de bâtonnet (26 mm sur 2,5 mm) qui contient 80 mg de chlorhydrate de buprénorphine (un agoniste partiel du récepteur des opioïdes mu), encapsulés dans l'acétate de vinyle-éthylène. Les implants de buprénorphine sont indiqués dans la prise en charge de la dépendance aux opiacés chez les patients cliniquement stabilisés à l'aide d'une dose maximale de 8 mg de buprénorphine sublinguale, en association avec des services de counseling et de soutien psychosocial. La dose recommandée est de quatre implants (320 mg) insérés sous la peau du haut du bras par un professionnel de la santé formé, et la durée de traitement suggérée est d'un an (le premier ensemble d'implants est retiré après six mois et un nouvel ensemble est inséré dans le bras opposé pour six mois supplémentaires).

L'objectif de ce rapport est d'effectuer une revue systématique des effets bénéfiques et nuisibles de l'implant sous-cutané de chlorhydrate de buprénorphine à 80 mg dans le

traitement des patients atteints d'une dépendance aux opiacés et stabilisés à l'aide de la buprénorphine sublinguale (≤ 8 mg par jour).

Il convient de noter que cet examen a été entamé avant que le produit ne reçoive son avis de conformité de Santé Canada et que le protocole a été conçu en fonction de l'indication proposée (adultes atteints d'une dépendance aux opiacés après avoir entamé un traitement par un produit transmuqueux à base de buprénorphine). Trois essais contrôlés randomisés (ECR) respectent les critères d'inclusion; cependant, un seul des essais (l'étude 814) est mené auprès d'une population conforme à l'indication approuvée. Ainsi, ce rapport portera sur les constatations de l'étude 814, même si deux autres essais contrôlés par placebo (les études 805 et 806) sont résumés dans ce rapport.

Résultats et interprétation

Études retenues

L'étude 814, l'essai pivot, a été menée auprès de patients adultes dépendants aux opiacés et cliniquement stables ayant reçu un traitement par la buprénorphine sublinguale pendant au moins six mois et dont la dose quotidienne est d'au plus 8 mg depuis 90 jours. Ces patients ne doivent pas avoir obtenu de résultats positifs à l'analyse toxicologique de l'urine pour des opiacés illicites durant cette période et leurs symptômes de sevrage doivent être légers à l'étape de sélection. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir des implants de buprénorphine pendant 24 semaines (quatre implants) ainsi que des comprimés sublinguaux de placebo, ou l'association buprénorphine/naloxone par voie sublinguale (à la dose de buprénorphine qu'ils recevaient avant le début de l'étude; ≤ 8 mg/jour) ainsi que quatre implants de placebo (double placebo).

Au total, 177 patients ont participé à l'étude, leur âge moyen est de 39 ans, 95 % sont caucasiens et 59 % sont des hommes. La plupart des patients ont un emploi, à temps plein (55 %) ou à temps partiel (10 %). La dépendance aux opiacés est principalement associée aux opiacés sur ordonnance (74 %). La durée médiane du traitement par la buprénorphine avant l'inscription à l'étude est de 3,0 ans dans le groupe recevant l'implant et de 2,5 ans dans le groupe recevant la buprénorphine sublinguale.

Les limites clés de l'étude 814 sont la taille limitée de l'échantillon (moins de 90 patients par groupe de traitement), la courte durée du traitement (six mois) et l'incertitude concernant la marge de non-infériorité choisie.

Les autres essais inclus (les études 805 et 806) ont été menés auprès d'adultes dépendants aux opiacés n'ayant pas reçu de traitement pour leur dépendance au cours des 90 derniers jours. Les patients ont suivi un traitement d'induction par buprénorphine/naloxone par voie sublinguale et ceux dont les symptômes de sevrage et de manque étaient maîtrisés par une dose quotidienne de 12 mg à 16 mg de buprénorphine étaient admissibles à la répartition aléatoire (étude 806, N = 287; étude 805, N = 163). Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir quatre implants de buprénorphine ou de placebo (en insu). Dans l'étude 806, les patients ont également été répartis aléatoirement en essai ouvert pour recevoir l'association buprénorphine/naloxone par voie sublinguale à une dose quotidienne de 12 mg à 16 mg de buprénorphine. La durée des deux études est de 24 semaines.

Les caractéristiques des patients inscrits aux études 805 et 806 sont similaires, l'âge médian par groupe de traitement variant de 35,2 ans à 39,3 ans. Également, de 73 % à

83 % des patients sont caucasiens et de 57 % à 73 % sont des hommes. La dépendance aux opiacés est principalement causée par l'héroïne chez de 52 % à 67 % des patients. Dans ces essais, de 32 % à 45 % des patients n'ont pas reçu de traitement antérieur pour leur dépendance aux opiacés. La fréquence d'abandon est différente selon les essais : dans les groupes de traitement de référence, de 34 % à 39 % des patients se sont retirés de l'étude, et dans les groupes traités par le placebo, de 69 % à 74 % des patients l'ont fait. Les autres limites sont l'absence d'insu pour le groupe de traitement recevant la buprénorphine sublinguale dans l'étude 806, la taille limitée de l'échantillon (de 54 à 119 patients par groupe) et la courte durée du traitement (six mois).

Efficacité

Essai pivot (étude 814)

Le critère d'évaluation principal de l'étude 814 est la proportion de répondants, qui sont définis comme étant des patients ayant consommé des opiacés illicites pas plus de deux mois sur six (analyse toxicologique de l'urine ou utilisation autodéclarée). Davantage de patients traités par l'implant de buprénorphine correspondent au critère de réponse (96,4 %) comparativement à ceux traités par la buprénorphine sublinguale (87,6 %); la différence de proportion entre les groupes est de 0,088; intervalle de confiance (IC) à 95 %, 0,009 à 0,167 (population en intention de traiter modifiée [IDTm]). L'implant de buprénorphine n'est pas inférieur à la buprénorphine sublinguale, puisque la limite inférieure de l'IC à 95 % est plus élevée que la marge de non-infériorité de -0,20. L'implant de buprénorphine s'est également avéré supérieur à la buprénorphine sublinguale ($P = 0,034$) dans l'analyse primaire, dans laquelle les analyses d'urine manquantes ont été imputées avec une pénalité relative de 20 % au groupe traité par l'implant de buprénorphine. Cela signifie que les valeurs manquantes dans le groupe traité par l'implant de buprénorphine ont été imputées à raison de 1,2 fois la proportion moyenne maximale d'analyses positives chez un patient des deux groupes de traitement. La non-infériorité est atteinte dans l'analyse en fonction de la population traitée selon le protocole (différence de proportion de 0,053; IC à 95 %, -0,022 à 0,129), mais pas la supériorité ($P = 0,18$). La non-infériorité est constamment atteinte, conformément aux autres analyses de sensibilité menées par le fabricant ainsi qu'aux analyses ultérieures plus prudentes rapportées par la FDA portant sur la population en intention de traiter (IDT) et supposant que tous les échantillons d'urine manquants sont positifs. Cependant, la plupart des analyses de sensibilité n'appuient pas d'allégation de supériorité, et le test de supériorité n'est pas prédéterminé dans le protocole de l'étude. Il convient de noter qu'il existe une incertitude considérable concernant la marge de non-infériorité de -0,20, puisque peu de données sont disponibles pour appuyer cette valeur, même si les analyses pour lesquelles les imputations sont les plus prudentes sont supérieures à la marge de non-infériorité de -0,20 (valeur minimale de -0,138).

Le pourcentage mensuel de patients n'ayant pas consommé d'opiacés illicites (selon les analyses d'urine et l'utilisation autodéclarée) varie de 85 % à 94 % dans le groupe prenant la buprénorphine sublinguale et de 91 % à 99 % dans le groupe traité par l'implant de buprénorphine, et le délai avant la première consommation d'opiacés illicites est plus long dans le groupe traité par l'implant. Cependant, ces critères d'évaluation ne font pas partie de la procédure de tests statistiques déterminée et doivent donc être interprétés comme étant non concluants. Qui plus est, la pertinence clinique de l'analyse du délai avant l'évènement n'est pas manifeste, étant donné que la consommation occasionnelle

d'opiacés illicites n'est pas inattendue, même chez les patients stables, et qu'elle ne nuit pas nécessairement à la réussite globale du traitement.

Dans l'ensemble, la proportion de patients ayant poursuivi l'étude est élevée (94 %) et est similaire parmi les groupes. Quinze patients (18 %) du groupe traité par l'implant de buprénorphine et 13 patients (15 %) du groupe recevant la buprénorphine sublinguale ont reçu de la buprénorphine sublinguale à au moins une occasion, mais on ne sait pas quelles doses ont été administrées ni le nombre de fois, ni le moment où elles ont été reçues (par exemple au début du traitement, pendant le traitement ou vers la fin de l'essai). La dose totale moyenne de buprénorphine sublinguale additionnelle reçue par patient est plus élevée dans le groupe traité par l'implant (85,5 mg) que dans le groupe recevant la buprénorphine sublinguale (49,8 mg), mais le clinicien expert consulté dans le cadre de cet examen considère que ces quantités sont faibles lorsqu'elles sont exprimées en milligrammes par jour.

Dans l'étude 814, les scores moyens à l'échelle clinique des symptômes de sevrage des opiacés (*Clinical Opioid Withdrawal Scale*, COWS), à l'échelle subjective des symptômes de sevrage des opiacés (*Subjective Opioid Withdrawal Scale*, SOWS) et à l'échelle visuelle analogique (ÉVA) de l'état de manque ou du désir de consommer dans les deux groupes de traitement sont généralement faibles au début de l'étude ainsi qu'à la semaine 24 (score moyen COWS $\leq 1,0$; SOWS $\leq 2,7$; ÉVA $\leq 6,8$). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes quant à la variation entre le début de l'étude et la semaine 24 pour ces critères, qui ne figurent pas dans la procédure de tests statistiques déterminée.

Autres études (805 et 806)

Au cours des 24 semaines de l'étude 806, le pourcentage moyen d'échantillons d'urine négatifs est de 36 % pour le groupe traité par l'implant de buprénorphine, de 35 % pour la buprénorphine sublinguale et de 14 % pour le placebo. Des différences statistiquement significatives ont été observées entre l'implant de buprénorphine et le placebo (différence de 21 %; IC à 95 %, 13 % à 31 %). L'implant de buprénorphine n'est pas inférieur à la buprénorphine sublinguale quant à la proportion d'analyses d'urine négatives, puisque la limite inférieure de l'IC à 95 % pour la différence entre les groupes (-10,7 %) est supérieure à la marge de non-infériorité de -15 %. La fonction de distribution cumulative du pourcentage d'échantillons d'urine négatifs pour les opiacés illicites est statistiquement significative ($P < 0,0001$) pour l'implant de buprénorphine comparativement au placebo dans les deux analyses primaires (conformément à l'analyse d'urine seulement ou à l'analyse d'urine et à la consommation autodéclarée d'opiacés illicites). Aucune comparaison entre les groupes prenant la buprénorphine sublinguale et l'implant n'a été effectuée en fonction de l'analyse de la fonction de distribution cumulative.

Dans l'étude 805, des semaines 1 à 16, le pourcentage moyen d'échantillons d'urine négatifs est de 40 % dans le groupe traité par l'implant de buprénorphine et de 29 % dans le groupe placebo (différence de 11 %; IC à 95 %, 1 % à 21 %). Pour les semaines 17 à 24, il est de 28 % et de 10 % pour les mêmes groupes (différence de 18 %; IC à 95 %, 8 % à 28 %). La fonction de distribution cumulative du pourcentage d'échantillons d'urine négatifs pour les opiacés illicites a été analysée pour les semaines 1 à 16 (critère d'évaluation principal) et les semaines 17 à 24 (critère d'évaluation secondaire). Des différences statistiquement significatives ont été observées entre les groupes pour les deux analyses (semaines 1 à 16 : $P = 0,036$; semaines 17 à 24 : $P = 0,0004$).

Dans les études 806 et 805, 22 % et 20 % des patients traités par l'implant de buprénorphine et 39 % et 58 % des patients recevant le placebo ont reçu un implant additionnel, alors que trois patients (3 %) du groupe prenant la buprénorphine sublinguale de l'étude 806 ont atteint le critère d'augmentation de la dose. Dans les groupes traités par l'implant de buprénorphine, 40 % des patients de l'étude 806 et 62 % des patients de l'étude 805 ont reçu des doses supplémentaires de buprénorphine sublinguale en traitement de secours, pour une dose totale médiane respective de 68 mg et de 72 mg. En comparaison, 6 % des patients du groupe traité par la buprénorphine sublinguale ont reçu un traitement de secours dont la dose totale médiane est de 24 mg. La majorité des patients des groupes traités par l'implant de placebo (étude 806 : 67 %; étude 805 : 91 %) ont reçu un traitement supplémentaire de buprénorphine sublinguale, pour une dose totale médiane par patient de 100 mg (étude 806) et de 188 mg (étude 805).

Même si des différences statistiquement significatives ont été observées entre l'implant de buprénorphine et le placebo dans les études 805 et 806, ces différences doivent être interprétées en prenant en considération la pertinence du groupe placebo et les taux d'abandon substantiels et différents dans ces études, qui pourraient potentiellement influencer les résultats en faveur de la buprénorphine. Qui plus est, la posologie utilisée et la population inscrite (patients ayant entamé un traitement par la buprénorphine à des doses modérées à élevées) ne sont pas conformes à l'indication de Santé Canada. Par conséquent, les données de ces essais doivent être considérées comme des données complémentaires seulement.

Effets néfastes

La plupart des patients ont déclaré des événements indésirables et la fréquence de ceux-ci varie selon les études, allant de 56 % à 58 % dans l'étude 814, de 67 % à 72 % dans l'étude 806 et de 82 % à 86 % dans l'étude 805. Parmi les patients qui ont reçu des implants de buprénorphine, de 2 % à 5 % ont présenté des événements indésirables graves, comparativement à 6 % à 7 % de ceux recevant l'implant de placebo et à 3 % à 6 % de ceux recevant la buprénorphine sublinguale. La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'événements indésirables est généralement plus faible et varie de 0 % à 4 %.

La fréquence des événements indésirables au site d'insertion de l'implant est élevée dans l'étude 805 et son étude de prolongation. Par conséquent, le fabricant a modifié l'applicateur, les procédures d'insertion et de retrait, et les documents de formation pour les études 806 et 814. Des événements indésirables au site d'insertion de l'implant ont été rapportés chez de 14 % à 27 % des patients dans ces deux essais, et aucun patient n'a arrêté le traitement ou n'a subi d'événement indésirable grave lié au site d'insertion de l'implant. Un patient de l'étude 814 a rejeté l'implant (implant de placebo) ainsi qu'un patient de l'étude 805 (implant de buprénorphine). Dans l'étude 806, un patient par groupe a fait une surdose et dans l'étude 814, un incident de surdose accidentelle chez un enfant s'est produit dans le groupe recevant la buprénorphine sublinguale.

Aucune nouvelle alerte d'innocuité n'a été rapportée dans les deux études de prolongation ouvertes auxquelles ont participé 147 patients ayant pris part à l'étude 805 ou 806. De ces patients, 107 (73 %) avaient déjà reçu des implants de buprénorphine; par conséquent, la durée totale de leur exposition aux implants s'élève à un an. La durée suggérée du traitement pour les implants de buprénorphine est d'un an (un ensemble d'implants par bras pendant six mois chacun), comme la monographie indique qu'il n'y a pas d'expérience sur l'insertion de nouveaux implants dans d'autres sites sur le haut du bras ou dans

d'autres sites que le haut du bras, ou sur la réinsertion dans un site ayant déjà reçu des implants⁴. La monographie du produit mentionne également que l'utilisation d'implants au-delà de 24 mois ne peut pas être recommandée à ce moment-ci⁴.

Place du médicament dans le traitement¹

Cette préparation d'implants de buprénorphine en place pendant six mois convient aux personnes ayant un trouble lié à la consommation d'opioïdes, particulièrement d'opiacés sur ordonnance, qui sont stables depuis au moins 90 jours grâce à l'association buprénorphine/naloxone par voie sublinguale à une dose quotidienne maximale de 8 mg. Actuellement, les patients stabilisés et ayant un emploi doivent encore interagir fréquemment avec les fournisseurs de soins de santé pour obtenir un renouvellement d'ordonnance et se rendre à la pharmacie chaque semaine. Dans certains cas, cette interaction a une valeur thérapeutique limitée si le patient est en rémission, mais sert principalement à limiter le risque de détournement de la buprénorphine/naloxone par voie sublinguale⁵⁻⁷. Les patients pourraient utiliser ce temps pour régler d'autres problèmes concomitants, comme un trouble de stress posttraumatique (TSPT) ou une dépression⁶, par exemple. Par conséquent, cette population sera probablement mieux servie par cette préparation, car elle peut choisir de subir une intervention pratiquée tous les six mois pendant un an. De plus, cette option réduira la stigmatisation associée au traitement, particulièrement la visite hebdomadaire à la pharmacie et la nécessité fréquente d'effectuer une analyse d'urine. Elle pourrait aussi combler une lacune chez les patients qui vivent en région éloignée où l'accès à des prescripteurs du médicament sublingual est limité, et chez ceux qui font des voyages prolongés pour le travail, particulièrement dans les régions où l'accès à l'association buprénorphine/naloxone par voie sublinguale est limité ou absent. Il s'agit aussi d'une option pour les patients qui ne veulent pas prendre de comprimés chaque jour, même si au moins 18 % d'entre eux — selon l'étude 814 — pourraient avoir besoin de médicaments sublinguaux supplémentaires. Par conséquent, l'implant de buprénorphine réduit le risque de détournement, mais ne l'élimine pas complètement⁸.

Il sera facile d'identifier les patients qui peuvent recevoir les implants de buprénorphine en fonction de la durée et de la réponse au traitement par buprénorphine/naloxone par voie sublinguale. De plus, aucune analyse particulière n'est requise. Les médecins devront probablement recevoir une formation et une certification pour être en mesure d'insérer l'implant. Cet aspect pourrait limiter la disponibilité du traitement. Un avantage est qu'en cas d'urgence médicale, les implants peuvent être retirés, contrairement aux préparations injectables⁸.

On ne sait pas s'il y a un avantage à insérer plus de deux ensembles d'implants de buprénorphine (c.-à-d. une exposition d'un an). Par la suite, si la personne a toujours besoin de buprénorphine après un an, elle devra retourner à la préparation sublinguale, ou être évaluée pour déterminer si les bienfaits potentiels des implants de buprénorphine surpassent les risques associés aux procédures d'insertion et de retrait additionnelles. Étant donné que les implants sont insérés sous la peau dans le haut du bras et que la réinsertion au même site n'est pas recommandée, l'efficacité d'un implant inséré dans un autre site sous-cutané est inconnue. La question de savoir si les concentrations plasmatiques de buprénorphine sont suffisamment élevées pour agir à titre d'antagoniste si la personne reprend des opiacés très puissants, comme le fentanyl ou l'hydromorphone, particulièrement vers la fin de la période de traitement⁵, suscite de grandes inquiétudes.

¹ Il s'agit ici de l'information communiquée sous forme d'ébauche par le clinicien expert consulté par les examinateurs du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS dans le cadre de la revue systématique.

Finalement, le risque d'obtention d'ordonnances multiples ou d'accès à de la buprénorphine détournée ou à des doses additionnelles de buprénorphine/naloxone par voie sublinguale est toujours présent et ne sera pas décelable dans l'analyse d'urine. Le premier pourrait être décelé au moyen d'un programme de surveillance de la prescription, mais le dernier ne dépendra que de l'autodéclaration.

Conclusion

Chez les adultes atteints d'une dépendance aux opiacés cliniquement stable et prise en charge de manière appropriée à l'aide de faibles doses de buprénorphine sublinguale, les implants de buprénorphine (dose totale de 320 mg) ne sont pas inférieurs à la buprénorphine sublinguale à une dose quotidienne maximale de 8 mg en ce qui concerne la proportion de répondants, définis comme étant ceux pour lesquels il n'y a aucune preuve de consommation d'opiacés illicites pendant au moins quatre des six mois. La proportion de patients ayant suivi le traitement au complet est élevée dans les deux groupes. Même si des données ont été rapportées concernant des symptômes de sevrage et de besoin de consommer des opiacés, l'essai n'est pas en mesure de déceler des différences entre les groupes pour ces critères d'évaluation. Il n'y a pas de données sur la qualité de vie liée à la santé ni sur le fonctionnement social.

Les données disponibles sur la population autorisée par Santé Canada sont limitées à un seul ECR mené auprès de moins de 90 patients par groupe de traitement. Étant donné la taille des échantillons et la durée d'exposition dans l'essai pivot et les autres essais contrôlés par placebo, il n'est pas possible de déterminer les risques d'événements indésirables rares, mais cliniquement importants liés à l'implant, ou l'efficacité et l'innocuité à plus long terme.

Tableau 1 : Résumé des résultats sur l'efficacité

Population/méthode d'analyse	Étude 814			
	Implant de BPN	BPN SL	Implant BPN moins BPN SL	
Proportion de répondants (≥ 4 des 6 mois sans preuve de consommation d'opiacés illicites)	Répondants, n (%)	Répondants, n (%)	Différence de proportion (IC à 95 %)	Valeur de p
IDTm	N = 84	N = 89		
Analyse primaire Méthode d'imputation d'une pénalité relative de 20 % pour les données manquantes sur les analyses d'urine ^a	81 (96,4)	78 (87,6)	0,088 (0,009 à 0,167) NI atteinte ^{b, c}	0,034 ^d
SP	N = 67	N = 72		
Méthode d'imputation d'une pénalité relative de 20 % pour les données manquantes sur les analyses d'urine	65 (97,0)	66 (91,7)	0,053 (-0,022 à 0,129)	0,176 ^d
IDT (ultérieure)^e	N = 87	N = 89		
Échantillons d'urine manquants imputés comme étant positifs	78 (89,7)	76 (85,4)	0,043 (-0,055 à 0,140)	0,39

Population/critère d'évaluation	Étude 806					Étude 805		
	Implant de BPN	BPN SL	Implant de placebo	Différence du traitement		Implant de BPN	Implant de placebo	Différence du traitement
				Implant BPN vs BPN SL (IC à 95 %) valeur de <i>p</i>	Implant de BPN vs implant de placebo (IC à 95 %), valeur de <i>p</i>			
IDT	N = 114	N = 119	N = 54			N = 108	N = 55	
Proportion d'analyses d'urine négatives								
Probabilité cumulative, semaine 1 à 24	31,2	33,5	NR	(-10,7 à 6,2) NI atteinte ^f	NR	NR	NR	NR
% moyen d'échantillons d'urine négatifs								
Semaines 1 à 24, Moyenne des MC (ET)	36,0 (2,8)	35,1 (2,8)	14,4 (3,8)	0,9 (-6,4 à 8,2), <i>P</i> = 0,81 ^{g, h}	21,6 (12,5 à 30,8) <i>P</i> < 0,0001 ^{g, h}	NR	NR	NR
Population/critère d'évaluation	Étude 806					Étude 805		
	Implant de BPN	BPN SL	Implant de placebo	Différence du traitement		Implant de BPN	Implant de placebo	Différence du traitement
				Implant BPN vs BPN SL (IC à 95 %) valeur de <i>p</i>	Implant de BPN vs implant de placebo (IC à 95 %), valeur de <i>p</i>			
Semaines 1 à 16, Moyenne des MC (ET)						40,3 (3,2)	28,9 (4,3)	11,4 (1,4 à 21,4), <i>P</i> = 0,025 ^g
Semaines 17 à 24, Moyenne des MC (ET)						27,9 (3,3)	9,8 (4,4)	18,1 (7,8 à 28,3), <i>P</i> = 0,0006 ^g

ANCOVA = analyse de la covariance; ANOVA = analyse de la variance; BPN = buprénorphine; ET = erreur type; IC = intervalle de confiance; IDT = intention de traiter; IDTm = intention de traiter modifiée; MC = moindres carrés; NI = non-infériorité; NR = non rapporté; SL = sublingual; REC = rapport d'étude clinique; SP = selon le protocole.

^a L'analyse primaire applique une pénalité de 20 % au groupe traité par l'implant de buprénorphine. Cela signifie que les valeurs manquantes dans le groupe traité par l'implant de BPN ont été imputées à raison de 1,2 fois la proportion moyenne maximale d'analyses positives chez un patient des deux groupes de traitement.

^b La non-infériorité a été atteinte pour l'implant de buprénorphine comparativement à la buprénorphine SL puisque la limite inférieure de l'IC à 95 % est supérieure à -0,2.

^c Valeur de *P* pour la non-infériorité < 0,001.

^d Fondée sur le test du chi carré pour l'allégation de supériorité.

^e Cette analyse a été rapportée par la FDA, à titre de méthode d'imputation plus prudente pour les données manquantes, et utilisant la population répartie aléatoirement et traitée, plutôt que la population IDTm qui avait été utilisée par le fabricant.

^f La non-infériorité a été atteinte pour l'implant de BPN par rapport au BPN SL puisque la limite inférieure de l'IC à 95 % est supérieure à -15,0 (valeur de *P* NR).

^g Étude 806 : Modèle ANOVA, y compris le traitement, le site groupé et le genre. Étude 805 : Modèle ANCOVA, y compris le traitement, le centre groupé, le genre et l'interaction entre le traitement et le genre.

^h En dehors de la hiérarchie des tests et devrait donc être considérée comme inclusive.

Sources : REC⁹⁻¹¹, Rosenthal et coll., 2016¹².

Tableau 2 : Résumé d'autres résultats et des effets néfastes

	Étude 814		Étude 806			Étude 805	
	Implant de BPN N = 87	BPN SL N = 89	Implant de BPN N = 114	BPN SL N = 119	Implant de placebo N = 54	Implant de BPN N = 108	Implant de placebo N = 55
BPN SL supplémentaire requise, n (%)	15 (18) ^a	13 (15)	45 (40)	7 (6)	36 (67)	67 (62)	50 (91)
Augmentation de la dose, n (%)	s. o.	s. o.	25 (22)	3 (3)	21 (39)	22 (20)	32 (58)
Abandon de l'étude, n (%)	6 (7)	5 (6)	41 (36) ^b	43 (36)	40 (74)	37 (34) ^c	38 (69)
Arrêt du traitement en raison d'évènements indésirables, n (%)	1 (1)	0	2 (2)	5 (4)	2 (4)	4 (4)	0
EIG, n (%)	2 (2)	3 (3)	6 (5)	7 (6)	3 (6)	2 (2)	4 (7)
Évènements indésirables au site d'insertion de l'implant, n (%)	20 (23)	12 (14)	31 (27)	s. o.	14 (26)	62 (57)	25 (46)

BPN = buprénorphine; EIG = évènement indésirable grave; REC = rapport d'étude clinique; SL = sublingual; s. o. = sans objet.

^a N total = 84.

^b Différence de la proportion de patients ayant terminé l'étude dans le groupe recevant l'implant de buprénorphine comparativement au groupe recevant l'implant de placebo, $P = 0,0002$.

^c Différence de la proportion de patients ayant terminé l'étude dans le groupe recevant l'implant de buprénorphine comparativement au groupe recevant l'implant de placebo, $P < 0,0001$ (en dehors de la hiérarchie des tests).

Sources : REC⁹⁻¹¹.