

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

BUPRÉNORPHINE (SUBLOCADE — INDIVIOR CANADA)

Indication : le trouble de consommation d'opioïdes

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement de la buprénorphine injectable à libération prolongée dans la prise en charge du trouble de consommation d'opioïdes, d'intensité modérée ou grave, chez l'adulte dont l'état a été stabilisé grâce à un médicament contenant de la buprénorphine administrée par la voie transmuqueuse, sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions de remboursement

Critère d'instauration

1. L'état du patient a été stabilisé par la buprénorphine à raison de 8 mg à 24 mg par jour par la voie transmuqueuse, ou l'équivalent, pendant sept jours au minimum.

Conditions d'administration du médicament

1. Le patient est traité par un médecin expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge du trouble de consommation d'opioïdes.
2. Comme il est précisé dans l'indication autorisée par Santé Canada, la buprénorphine injectable à libération prolongée devrait faire partie d'un plan de traitement complet qui comprend du counseling et du soutien psychosocial.
3. Comme il est précisé dans l'indication autorisée par Santé Canada, un professionnel de la santé administre la buprénorphine injectable à libération prolongée par la voie sous-cutanée dans la région abdominale.

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament

Version : 1.0

Date de publication : Juin 2019

Longueur du rapport : 9 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.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

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.

BUPRÉNORPHINE INJECTABLE À LIBÉRATION PROLONGÉE (SUBLOCADE — INDIVIOR CANADA)

Indication : le trouble de consommation d'opioïdes

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande le remboursement de la buprénorphine injectable à libération prolongée (BUP-LP) dans la prise en charge du trouble de consommation d'opioïdes d'intensité modérée ou grave chez l'adulte dont l'état a été stabilisé par un médicament contenant de la buprénorphine administrée par la voie transmuqueuse, sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions de remboursement

Critère d'instauration

1. L'état du patient a été stabilisé par la buprénorphine à raison de 8 mg à 24 mg par jour par la voie transmuqueuse, ou l'équivalent, pendant sept jours au minimum.

Conditions d'administration

1. Le patient est soigné par un médecin expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge du trouble de consommation d'opioïdes.
2. Comme il est précisé dans l'indication autorisée par Santé Canada, la BUP-LP devrait faire partie d'un plan de traitement complet comprenant du counseling et du soutien psychosocial.
3. Comme il est précisé dans l'indication autorisée par Santé Canada, un professionnel de la santé administre la BUP-LP par la voie sous-cutanée dans la région abdominale.

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

Motifs de la recommandation

1. Dans un essai clinique comparatif randomisé (ECR) de phase III à double insu (étude 13-0001 [N = 504]) mené auprès d'adultes aux prises avec un trouble de consommation d'opioïdes dont l'état a été stabilisé par l'association buprénorphine/naloxone à raison de 8 mg à 24 mg par la voie sublinguale, le pourcentage d'abstinence (déterminée par la fonction de distribution cumulée du pourcentage d'échantillons d'urine négatifs quant à la présence d'opioïdes combiné avec les autoévaluations de non-usage d'opioïdes illicites) est statistiquement plus élevé dans les groupes de traitement par la BUP-LP (100 mg et 300 mg) que dans le groupe du placebo la semaine 24 (41 % et 43 % comparativement à 5 %; $P < 0,0001$). Le taux de réussite thérapeutique (qui s'entend de ≥ 80 % d'échantillons d'urine négatifs pour la présence d'opioïdes combinés avec l'autoévaluation de non-usage d'opioïdes illicites) est également statistiquement plus élevé dans les groupes de la BUP-LP (29 % et 28 %) que dans le groupe du placebo (2 %; $P < 0,0001$).
2. La BUP-LP n'est pas une option rentable dans le traitement du trouble de consommation d'opioïdes chez l'adulte au prix indiqué par le fabricant. Elle est dominée par l'association buprénorphine/naloxone sublinguale générique (c.-à-d. elle produit moins d'années de vie ajustées en fonction de la qualité [AVAQ] et coûte plus cher).

Points de discussion

- Le trouble de consommation d'opioïdes est un problème de santé publique lourd de conséquences, en particulier les effets néfastes de l'utilisation de drogues injectables découlant des maladies transmises par le sang et les décès par surdose. Alors que l'étude 13-0001 évalue les effets bénéfiques et les effets néfastes à l'échelle individuelle, la diminution de l'usage de drogues illicites serait nul doute bénéfique aussi du point de vue de la santé publique. Ces effets bénéfiques potentiels importants ne sont pas mentionnés ni dans l'analyse clinique ni dans l'analyse pharmacoéconomique examinées par le CCEM.

- La période de suivi de l'étude 13-0001 est relativement courte (24 semaines), et l'étude offre peu de données sur des résultats importants dans la pratique clinique. Le Comité s'est penché sur des données à plus long terme provenant d'une étude de prolongation en mode ouvert, l'étude 13-0003 (N = 669) et une étude longitudinale observationnelle, RECOVER (N = 826), mais des limites d'ordre méthodologique font qu'il est impossible de tirer une conclusion concrète des résultats de ces études. L'efficacité et l'innocuité à long terme de la buprénorphine en injection sous-cutanée sont incertaines.
- L'étude 13-0001 est un essai clinique comparatif avec placebo qui n'offre pas de données probantes sur la comparaison directe entre la BUP-LP et d'autres traitements du trouble de consommation d'opioïdes, notamment l'association buprénorphine/naloxone par voie transmuqueuse. La comparaison de traitements indirecte présentée par le fabricant a des limites qui tiennent aux réseaux clairsemés et à d'importants aspects méthodologiques. Donc, rien n'est certain quant à l'effet thérapeutique comparatif de la BUP-LP par rapport à d'autres traitements du trouble de consommation d'opioïdes.
- La comparaison avec un groupe témoin recevant un placebo rend difficile l'interprétation des résultats de l'étude 13-0001 et risque d'entraîner la surestimation de l'effet thérapeutique de la BUP-LP par rapport à celui des traitements par agoniste opioïde offerts à l'heure actuelle. Le protocole original de l'étude 13-0001 veut que les patients du groupe du placebo commencent le traitement par l'association buprénorphine/naloxone sublinguale puis reçoivent un placebo pendant 24 semaines, sans possibilité de recevoir un traitement par agoniste opioïde ni de traitement de secours du sevrage. Le protocole a été modifié à la demande de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis pour inclure un traitement en dose décroissante de cinq jours afin de conserver l'insu dans le groupe du placebo; toutefois, seulement 32 % de la population à l'étude a reçu ce traitement. Le traitement dans le groupe du placebo n'est pas conforme aux lignes directrices actuelles sur la prise en charge du trouble de consommation d'opioïdes.
- Le caractère applicable des résultats de l'étude 13-0001 peut être limité du fait que certains sous-groupes de la population de patients d'intérêt n'étaient pas admissibles à cet essai, notamment ceux ayant un résultat positif au dépistage urinaire de cocaïne ou de cannabis et ceux qui font usage modéré ou intense d'alcool, de cocaïne ou de cannabis conformément aux critères de la cinquième édition du Manuel statistique et diagnostique des troubles mentaux (DSM-V).
- La préparation de BUP-LP contient un solvant tératogène causant des effets toxiques sur le développement de l'animal. Une forte exposition à ce solvant a également été reliée à des anomalies des spermatozoïdes chez l'animal. L'étude 13-0001 a exigé que les femmes en âge de procréer produisent un test de grossesse négatif avant d'être admises et que tous les hommes et femmes en âge de procréer consentent à utiliser un moyen de contraception tout au long du traitement. La monographie de Sublocade mentionne qu'il « ne devrait pas être utilisé chez la femme en âge de procréer qui ne fait pas usage d'un contraceptif efficace et fiable. Sublocade ne doit pas être administré à la femme enceinte à moins que les avantages potentiels pour elle ne l'emportent sur les risques pour le fœtus de l'avis du médecin. » Les provinces et les territoires pourraient souhaiter revoir l'accès aux médicaments et aux services de contraception offerts aux personnes qui seraient traitées par la BUP-LP pour un trouble de consommation d'opioïdes.
- Une baisse de prix de plus de 73 % sera nécessaire pour que la BUP-LP soit une intervention rentable au seuil de volonté de payer 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.

Contexte

Santé Canada a autorisé l'usage de Sublocade dans la prise en charge du trouble de consommation d'opioïdes modéré ou grave chez l'adulte dont l'état a été stabilisé par un médicament renfermant de la buprénorphine administrée par la voie transmuqueuse combiné avec du counseling et du soutien psychosocial. La BUP-LP est offerte en solution non aqueuse dissoute dans un polymère non gélatineux qui fait office de dispositif de libération (Atrigel) dans une seringue préremplie contenant 100 mg (0,5 ml) ou 300 mg (1,5 ml) de chlorhydrate de buprénorphine, agoniste opioïde partiel qui se fixe aux récepteurs mus. Il doit être administré en injection sous-cutanée dans l'abdomen par un professionnel de la santé. La posologie recommandée par Santé Canada est d'une dose d'attaque de 300 mg par mois pendant deux mois, puis d'une dose d'entretien de 100 mg tous les mois. La dose d'entretien peut passer à 300 mg par mois si la réponse clinique est insuffisante et que le patient tolère la dose de 100 mg. Il n'y a pas de durée de traitement suggérée.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR de phase III et de phase IV sur la BUP-LP en injection sous-cutanée, un résumé et une critique de la comparaison de traitements indirecte présentée par le fabricant, et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en compte les commentaires de cliniciens experts dans le traitement du trouble de consommation d'opioïdes.

Résumé des observations de patients

L'ACMTS n'a pas reçu d'exposés de groupes de défense de patients.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM porte sur un ECR à double insu mené auprès d'adultes aux prises avec un trouble de consommation d'opioïdes d'intensité modérée ou grave (étude 13-0001). Les patients passent d'abord par une phase d'induction sans insu où ils reçoivent l'association buprénorphine/naloxone en film sublingual pendant trois jours, puis par la phase d'adaptation posologique jusqu'à une dose allant de 8 mg à 24 mg de buprénorphine, qui va de 4 à 11 jours. Après quoi, les patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 4:4:1:1 dans les groupes de la BUP-LP 300 mg en injection sous-cutanée (SC) toutes les quatre semaines à six reprises (300 mg/300 mg; N = 201), de la BUP-LP 300 mg en injection SC toutes les quatre semaines à deux reprises, puis 100 mg en injection SC toutes les quatre semaines à quatre reprises (300 mg/100 mg; N = 203), du placebo en même volume que le régime thérapeutique 300 mg/300 mg et du placebo en même volume que le régime thérapeutique 300 mg/100 mg (groupes du placebo combinés N = 100). Les patients répartis de manière aléatoire dans les groupes de traitement se voient offrir une séance individuelle de counseling comportemental et une séance individuelle de counseling sur la consommation de drogues chaque semaine en complément de la pharmacothérapie. Les principales limites de l'étude 13-0001 sont le taux d'abandons hâtifs beaucoup plus élevé dans le groupe du placebo (66 %) que dans les groupes de la BUP-LP (38 % dans le groupe 300 mg/100 mg et 36 % dans le groupe 300 mg/300 mg), le placebo comme comparateur et le caractère généralisable incertain des résultats aux personnes aux prises avec un trouble de consommation d'opioïdes au Canada.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- Résultat négatif au dépistage urinaire de codéine, d'hydrocodone, d'hydromorphone, de méthadone, de morphine, d'oxycodone et d'oxymorphone.
- Autoévaluation de non-consommation d'opioïdes illicites dans le cadre d'une entrevue structurée destinée à dresser le portrait de la consommation de drogues, y compris les opioïdes, la méthadone, la buprénorphine, la cocaïne, les barbituriques, l'éthanol, les benzodiazépines, amphétamines ou méthamphétamines et la phencyclidine, au cours d'une période récente déterminée (Timeline Follow-Back method [TLFB]). Un intervieweur interroge le patient par voie électronique pour connaître sa consommation de drogues dans les 30 jours avant la sélection, à la consultation de sélection et depuis la dernière consultation à toutes les consultations subséquentes. Le patient mentionne seulement s'il consomme ou non, il n'a pas à rendre compte de la fréquence ni de la quantité.
- Les symptômes de sevrage évalués à l'aide des instruments que voici : l'échelle subjective des symptômes de sevrage (SOWS pour Subjective Opiate Withdrawal Scale), l'échelle clinique de sevrage des opiacés (COWS pour Clinical Opiate Withdrawal Scale) et l'échelle visuelle analogique (ÉVA) de l'état de besoin. Les patients remplissent le questionnaire SOWS (échelle à 16 items) chaque semaine pour évaluer leur perception des symptômes de sevrage au cours de la période de traitement à double insu. Les cliniciens évaluent les signes et les symptômes de sevrage tout au long de l'étude à l'aide de l'échelle COWS.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans l'essai clinique pivot est le pourcentage d'abstinence. Il s'agit d'un critère composite englobant la fonction de distribution cumulée du pourcentage d'échantillons d'urine au résultat négatif au dépistage d'opioïdes et l'autoévaluation de non-usage d'opioïdes dans la période allant de la semaine 5 à la semaine 24 dans l'ensemble intégral de la population prévu à l'analyse. Le principal critère d'évaluation secondaire est la réussite thérapeutique qui désigne le

patient dont ≥ 80 % des échantillons d'urine sont négatifs pour la présence d'opioïdes et dont l'autoévaluation révèle qu'il ne consomme pas d'opioïdes illicites de la semaine 5 à la semaine 24. Les quatre premières semaines sont une « période de grâce » accordée aux patients pour que leur état se stabilise et que la buprénorphine soit à la concentration plasmatique souhaitée.

Efficacité

Sous l'angle du principal critère d'évaluation de l'étude 13-0001, les deux groupes de la buprénorphine, BUP-LP 300 mg/100 mg et BUP-LP 300 mg/300 mg, se révèlent supérieurs au placebo de la semaine 5 à la semaine 24; le pourcentage d'abstinence moyen dans ces groupes est respectivement de 42,7 % et de 41,3 % alors qu'il est de 5,0 % dans le groupe du placebo ($P < 0,0001$ pour chacun des régimes de buprénorphine comparativement au placebo). Dans chacun des groupes de la buprénorphine, de 12 % à 13 % des patients n'ont pas de test positif au dépistage urinaire ni d'échantillons d'urine manquants ou d'autoévaluation d'usage d'opioïdes illicites dans la période à l'étude, comparativement à 1 % des patients du groupe du placebo. Le taux de réussite thérapeutique est statistiquement plus élevé dans le groupe de la BUP-LP 300 mg/100 mg (28 %) et dans le groupe de la BUP-LP 300 mg/300 mg (29 %) que dans le groupe du placebo (2 %) ($P < 0,0001$). Aussi, le pourcentage de patients abstinents pendant une semaine de la période de la semaine 5 à la semaine 24 est numériquement plus grand dans les deux groupes de la buprénorphine que dans le groupe du placebo dans l'ensemble d'analyse intégral, soit de 35,1 % à 48,5 % dans le groupe de la BUP-LP 300 mg/300 mg, de 38,5 % à 45,4 % dans le groupe de la BUP-LP 300 mg/100 mg et 2,0 % à 11,1 % dans le groupe du placebo.

Dans l'étude 13-0001, les scores COWS et SOWS moyens sont bas au début de l'étude et à la semaine 24 dans tous les groupes (score COWS moyen $\leq 1,9$; score SOWS moyen $\leq 4,9$). Quant à l'état de besoin selon l'ÉVA, le score moyen est légèrement plus élevé dans le groupe du placebo au début de l'étude (9,5) que dans les groupes de la buprénorphine (5,5 dans le groupe 300 mg/100 mg et 7,1 dans le groupe 300 mg/300 mg). Le score moyen grimpe la semaine 2 dans le groupe du placebo (26,9) et il demeure haut jusqu'à la semaine 24, illustrant que le besoin de consommer est plus criant dans ce groupe. Le score moyen final à l'ÉVA de l'état de besoin dans le groupe du placebo la semaine 24 (17,1) est encore là statistiquement plus élevé que dans les groupes de la buprénorphine (6,8 dans le groupe 300 mg/100 mg et 3,2 dans le groupe 300 mg/300 mg). Les analyses de ces paramètres ne sont pas ajustées pour tenir compte de la multiplicité des tests; il convient donc de les interpréter sachant le risque d'amplification de l'erreur de type 1.

L'étude 13-0001 n'offre pas de données sur des paramètres du fonctionnement social, de la qualité de vie liée à la santé ou d'autres résultats centrés sur le patient. Le fabricant a communiqué des données au sujet de résultats rapportés par les patients collectés dans l'étude 13-0001 alors qu'il transmettait ses commentaires sur la version préliminaire du rapport d'examen du PCEM. Selon ces données, la BUP-LP améliore la qualité de vie liée à la santé (mesurée selon l'indice et l'ÉVA EQ-5D-5L) et, avec la buprénorphine, la proportion de patients ayant un emploi et une assurance maladie est plus grande qu'avec le placebo. Toutefois, l'information présentée est insuffisante pour évaluer la validité de ces résultats.

Effets néfastes (innocuité)

Dans l'étude 13-0001, la plupart des patients traités par la BUP-LP ont subi des événements indésirables, soit de 66,7 % à 76,4 % des patients, comparativement à 56 % des patients du groupe du placebo. De 2 % à 4 % des patients traités par la buprénorphine ont subi un événement indésirable grave comparativement à 5 % des patients du groupe du placebo. La proportion de patients ayant cessé le traitement pour cause d'événements indésirables est d'environ 4 % dans les groupes de la buprénorphine et 2 % dans le groupe du placebo.

Aucune surdose (mortelle ou non) ne survient dans les groupes de la buprénorphine, alors qu'une surdose non mortelle est rapportée dans le groupe du placebo. Aucun des patients de l'étude 13-0001 n'a connu d'événements indésirables liés à une dépression respiratoire. La proportion de patients dont le taux de testostérone va de normal (au début de l'étude) à faible est numériquement similaire dans les groupes de la buprénorphine et le groupe du placebo tout au long de l'essai clinique.

La fréquence des réactions indésirables au point d'injection est élevée dans l'étude 13-0001, mais la plupart sont d'intensité légère ou modérée, provoquant de la douleur, une sensibilité à la palpation et une induration.

Dans l'étude 13-0001, la fréquence des événements indésirables ayant trait à une anomalie hépatique est de 7,1 % dans les groupes de la buprénorphine et de 1 % dans le groupe du placebo. Trois patients du groupe de la BUP-LP 300 mg/300 mg ont abandonné le traitement en raison d'événements indésirables de nature hépatique.

La BUP-LP est dissoute dans un solvant polymérique non gélatineux (Atrigel) qui peut être tératogène. Une forte exposition à ce solvant a également été reliée à des anomalies des spermatozoïdes. Ainsi, les études examinant la BUP-LP ont exigé que les femmes en âge de procréer produisent un test de grossesse négatif avant d'être admises et que tous les hommes et femmes en âge de procréer consentent à utiliser un moyen de contraception tout au long du traitement. La monographie recommande de ne pas utiliser le médicament chez la femme en âge de procréer qui ne fait pas usage d'un contraceptif efficace et fiable à moins que les avantages potentiels pour elle ne l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Comparaison de traitements indirecte

La comparaison de traitements indirecte soumise par le fabricant, fondée sur des métaanalyses en réseau (MAR), compare la BUP-LP (300 mg/100 mg et 300 mg/300 mg) à la méthadone (dose variable), à la buprénorphine sublinguale (dose variable), à l'implant de buprénorphine et à l'injection dépôt de buprénorphine (CAM2038) sous les angles du dépistage positif d'opioïdes et de l'adhésion thérapeutique. La BUP-LP 300 mg/100 mg est associée à une diminution de la probabilité de positivité au dépistage d'opioïdes comparativement au placebo (rapport de cotes [RC] de 0,12; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,06 à 0,24), à la buprénorphine sublinguale (RC de 0,34; IC à 95 % de 0,12 à 0,90) et à l'implant de buprénorphine (RC de 0,32; IC à 95 % de 0,12 à 0,78). Les résultats sont du même ordre pour ce qui est de la BUP-LP 300mg/300 mg. Quant aux abandons, la BUP-LP aux deux doses semble similaire à la buprénorphine sublinguale, à l'implant de buprénorphine et à CAM2038. En vertu du même modèle, la méthadone est associée à un taux d'abandons moindre que celui dans le groupe de la BUP-LP 300 mg/100 mg et que celui dans le groupe de la BUP-LP 300 mg/300 mg. Les principales limites de la comparaison indirecte relèvent du manque de transparence dans les méthodes de revue systématique, des analyses limitées de l'hétérogénéité et de l'inclusion d'études aux données de base rares.

Autres études

Le CCEM a examiné les données probantes issues de deux autres études résumées et évaluées d'un œil critique par le PCEM dans sa revue systématique. L'étude de prolongation 13-0003 (N = 669) est une étude sans insu conçue pour évaluer l'innocuité et la tolérabilité de la BUP-LP pendant 48 semaines chez des patients qui ont terminé l'étude 13-0001 après avoir reçu six doses de BUP-LP ou un placebo ainsi que chez des nouveaux patients. Le pourcentage d'abstinence moyen en 48 semaines de traitement par la BUP-LP est de 46 % chez les nouveaux patients et de 57 % chez les patients provenant de l'étude 13-0001. Comme aucun test statistique en bonne et due forme n'a été prévu pour ce paramètre, l'interprétation des résultats est limitée. L'absence d'insu et le devis non comparatif sont d'autres importantes limites de cette étude.

RECOVER (N = 826) est une étude observationnelle longitudinale dont les patients provenant des études 13-0001 et 13-0003 ont reçu au moins une injection du médicament à l'étude. La collecte des données couvre la période de 12 mois avant que les patients soient traités par la BUP-LP et s'étend jusqu'à 24 mois après le début du traitement, afin d'examiner les paramètres de l'activité criminelle, de l'abstinence et du sevrage, de la dépression et du stress psychologique, de l'assiduité et du rendement au travail au fil du temps. Pour ce qui est de l'activité criminelle dans la période allant des 12 mois précédant l'admission à l'étude aux 12 mois après le début du traitement par la BUP-LP, l'on observe une baisse du nombre total d'arrestations; toutefois, la proportion de patients accusés d'actes délictueux graves demeure la même. Les patients recevant le placebo et ceux traités par la BUP-LP pendant 13 mois ou plus ont un taux d'absentéisme moindre que les patients recevant la BUP-LP pendant un ou deux mois, pendant trois à huit mois ou pendant neuf à douze mois. La prudence est de mise dans l'interprétation des résultats de cette étude, car les données sont pour la majeure partie des données rapportées par les patients, qui comportent des limites tenant notamment à la possibilité d'un biais de rappel et à la véracité des réponses. Les résultats peuvent également être teintés d'un biais ayant trait aux durées de suivi différentes dans les groupes de traitement et à la proportion relativement grande de personnes perdues de vue au suivi. Les données sur les activités criminelles sont tirées de registres publics et ne portent que sur 65 % des patients.

Cout et rapport cout/efficacité

La BUP-LP est offerte en seringues préremplies à usage unique de 100 mg et de 300 mg au prix de 550 \$ la seringue, quelle que soit la dose. À ce prix, le cout annuel du traitement par la BUP-LP revient à 6 600 \$.

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité qui compare la BUP-LP aux doses de 100 mg et de 300 mg (c.-à-d. 300 mg toutes les quatre semaines à deux reprises, puis 100 mg ou 300 mg tous les mois) à la méthadone orale et à l'association buprénorphine/naloxone générique dans la prise en charge du trouble de consommation d'opioïdes chez l'adulte. L'analyse adopte la perspective du système public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans l'horizon temporel de cinq ans; les couts et les avantages sont actualisés au taux de 1,5 % par an. Le modèle est structuré en fonction de sept états de santé qui correspondent à l'usage d'opioïdes illicites et au traitement par agoniste opioïde (TAO), soit « TAO, ne consomme pas », « TAO et consomme », « abstinent » et « pas en traitement et consomme », à la rechute à long terme, soit « après abstinence » et « traitement subséquent », et au décès. Au début de la modélisation, le patient est dans l'un des deux états de santé du TAO (« TAO, ne consomme pas », « TAO et consomme »). La proportion de patients dans chaque état de santé au début de la modélisation est fonction du traitement et demeure constante durant le traitement. Les patients qui demeurent en TAO ont une plus grande probabilité d'abstinence alors que les patients qui abandonnent le TAO continuent de faire un usage illicite d'opioïdes. Pour modéliser la rechute et la reprise du TAO, les patients peuvent, après une période fixe dans les états de santé sans traitement, passer aux états de santé correspondant à la rechute à long terme qui recouvrent un mélange d'états de santé caractérisés par l'usage illicite d'opioïdes et de TAO. Les principaux résultats cliniques dans la modélisation sont la proportion de patients faisant usage d'opioïdes et le délai d'abandon de traitement, et ils sont établis d'après la MAR soumise par le fabricant ou une étude observationnelle. Le modèle incorpore également la mortalité en traitement et la surdose en traitement (qui peut être mortelle ou non). Les valeurs d'utilité des états de santé à l'exception de l'abstinence sont tirées d'une étude britannique, alors que l'utilisation de ressources en soins de santé et les couts sont établis principalement d'après une revue de dossiers de patients traités pour un trouble de consommation d'opioïdes au Canada commandée par le fabricant et de bases de données publiques sur les prix.

Voici les principales limites de l'analyse économique du fabricant selon l'ACMTS :

- Données probantes cliniques comparatives incertaines étayées par la comparaison de traitements indirecte du fabricant et par des comparaisons dites naïves tirées d'études observationnelles. La comparaison de traitements indirecte englobe des études aux données de base rares sans évaluation de l'incohérence ni d'ajustement suffisant pour tenir compte de variables confusionnelles possibles. La population de patients des essais cliniques n'est pas forcément représentative de la population de patients au Canada.
- L'étude 13-0001 a recruté des patients dont l'état est relativement stable. Le rapport cout/efficacité de la BUP-LP chez des patients dont l'état n'est pas aussi stable est inconnu.
- Le modèle ne prend pas en compte avec justesse les résultats à long terme, ce qui aboutit à un rapport cout/efficacité à long terme incertain.
- L'estimation des paramètres du modèle ne correspond pas à la prise en charge du trouble de consommation d'opioïdes dans la pratique clinique concrète. Ainsi en est-il de l'application d'une proportion précise en fonction du traitement de patients faisant usage d'opioïdes au début de la période de référence, de l'hypothèse voulant que la proportion d'utilisateurs d'opioïdes illicites soit constante de mois en mois d'après des estimations globales, de la surestimation du cout de la surdose non mortelle, du nombre de surdoses mortelles chez les patients prenant la méthadone pouvant dépasser le nombre de décès toutes causes confondues et de la sous-estimation de la durée du TAO. Ensemble, ces biais sont favorables à la BUP-LP.

L'ACMTS a examiné la BUP-LP (300 mg par mois pendant les deux premiers mois, puis 100 mg par mois) en tant que seul traitement comparateur plutôt que d'examiner les doses de 100 mg et de 300 mg comme des traitements distincts. De plus, l'Agence a procédé à ses propres analyses en modifiant des paramètres et des hypothèses en ce qui concerne l'utilisation d'opioïdes pendant le traitement, la surdose et l'abstinence pour mieux se mouler au cheminement clinique du trouble de consommation d'opioïdes au Canada.

Dans l'analyse de référence de l'ACMTS, la BUP-LP est dominée par l'association buprénorphine/naloxone générique, c'est-à-dire qu'elle coûterait plus cher et produirait moins d'AVAQ que le comparateur. D'après l'analyse de l'ACMTS, le prix du médicament devrait diminuer de 73 % au bas mot pour qu'il soit rentable au seuil de volonté de payer 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Toutefois, une grande incertitude plane sur l'effet thérapeutique comparatif de la BUP-LP par rapport à la buprénorphine/naloxone générique et à la méthadone, et son rapport cout/efficacité chez les patients dont l'état est moins stable (plus d'affections concomitantes) demeure inconnu.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Rakesh Patel, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 15 mai 2019

Absences

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts

Aucun