

## SUBOXONE<sup>MC</sup>

### *Trouble lié à l'usage d'opioïdes*

#### Avis transmis au ministre en décembre 2020

**Marque de commerce :** Suboxone

**Dénomination commune :** Buprénorphine/naloxone

**Fabricant :** Indivior

**Forme :** Film

**Teneurs :** 2 mg – 0,5 mg, 8 mg – 2 mg et 12 mg – 3 mg

#### Inscription – Avec conditions

---

##### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire les films de Suboxone<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes (TLUO), si la condition suivante est respectée.

##### Condition

- Atténuation du fardeau économique.

## Évaluation

##### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Suboxone<sup>MC</sup> sous forme de film soluble contient une association à doses fixes d'un agoniste partiel des récepteurs des opioïdes, la buprénorphine, et d'un antagoniste compétitif des récepteurs mu des opiacés, la naloxone. Cette association est indiquée pour « le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes chez les adultes ». Les films de buprénorphine/naloxone sont destinés à une administration buccale et sublinguale. Sous forme de comprimés sublinguaux, la buprénorphine/naloxone est inscrite dans la section régulière des listes, aux teneurs de 2 mg – 0,5 mg et 8 mg – 2 mg (Suboxone<sup>MC</sup> et versions génériques). La teneur de 12 mg – 3 mg n'est pas inscrite. La méthadone sous forme de solution orale (Metadol<sup>MC</sup> et versions génériques) et de comprimés (Metadol<sup>MC</sup>) est le seul autre traitement inscrit à la section régulière des listes des médicaments pour cette indication. La buprénorphine seule, en implant (Probuphine<sup>MC</sup>) et en solution pour injection sous-cutanée (Sublocade<sup>MC</sup>), figure à la section des médicaments d'exception. Il s'agit de la première évaluation de Suboxone<sup>MC</sup> sous forme de film par l'INESSS.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Mise en contexte

La valeur thérapeutique de l'association buprénorphine/naloxone en comprimé sublingual a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement du TLUO ([INESSS 2008](#)). Cela était appuyé par les résultats de l'étude de Fudala (2003), qui démontrent que l'efficacité de la combinaison buprénorphine/naloxone est comparable à celle de la buprénorphine seule quant à la réduction de la consommation d'opioïdes et le besoin impérieux de consommer des opioïdes. Il est à noter que la présence de naloxone a pour objectif de décourager l'usage inapproprié de la buprénorphine.

Pour émettre son avis de conformité, Santé Canada s'est appuyé notamment sur des études de bioéquivalence comparant le film de buprénorphine/naloxone aux comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone, ainsi que sur des données de proportionnalité de doses.

### Analyse des données

Parmi les études soumises, trois études de bioéquivalence (20-250-SA, 20-273-SA, 20-B20-AU) ainsi que deux études de proportionnalité de la dose (20-291-SA, 20-293-SA) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié l'étude de Lintzeris (2013).

#### Bioéquivalence

Les études 20-250-SA, 20-273-SA et 20-B20-AU ont un devis similaire. Il s'agit d'essais de phase I, à répartition aléatoire, à devis ouvert, de type chassé-croisé à trois séquences et à trois périodes, réalisés sur un total de 140 adultes sains. Leur but est de comparer les profils pharmacocinétiques des films de buprénorphine/naloxone aux teneurs de 2 mg – 0,5 mg, 8 mg – 2 mg et 12 mg – 3 mg, administrés par voie sublinguale et par voie buccale, à ceux des comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone aux teneurs correspondantes. Les sujets ont reçu une dose unique de chacune des trois teneurs à jeun et chaque traitement est séparé par une période de sevrage (*wash out*) de 14 jours. Les paramètres d'évaluation sont la surface sous la courbe (SSC) et la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ). Pour une dose unique, les films sont bioéquivalents aux comprimés sublinguaux si les intervalles de confiance à 90 % (IC90 %) des ratios de la SSC et la valeur de la  $C_{max}$  pour chacune des comparaisons sont compris entre 80 et 125 %.

L'essai 20-250-SA porte sur la teneur de 2 mg – 0,5 mg. Les résultats des paramètres pharmacocinétiques d'intérêt démontrent que l'administration sublinguale des films de buprénorphine/naloxone est bioéquivalente à celle des comprimés, et ce, pour les deux médicaments de l'association. En revanche, lorsque le film est administré par la voie buccale, les résultats des paramètres pharmacocinétiques du film excèdent légèrement les seuils de bioéquivalence établis par Santé Canada pour la buprénorphine, alors qu'il n'y a pas de différence notable entre les deux formulations pour la naloxone. Santé Canada a jugé que les critères de biodisponibilité sont satisfaits pour la voie sublinguale et qu'une augmentation de la biodisponibilité est observée pour la voie buccale. Par ailleurs, les concentrations plasmatiques sont globalement comparables entre les deux formulations. Par conséquent, le risque d'apparition des symptômes de sevrage ne devrait pas être augmenté avec le film.

L'essai 20-273-SA porte sur la teneur de 8 mg – 2 mg. Les résultats démontrent que l'administration sublinguale et buccale d'une dose unique du film n'est pas bioéquivalente à celle observée avec le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

comprimé sublingual, et ce, pour la naloxone et la buprénorphine. En effet, l'IC90 % des ratios de la SSC et la valeur de la  $C_{max}$  ne se situent pas entre 80 et 125 %. Santé Canada a estimé que les critères de bioéquivalence ne sont pas atteints pour les deux voies d'administration du film et que la biodisponibilité est augmentée comparativement à celle des comprimés. Les concentrations plasmatiques de la naloxone et la buprénorphine sont légèrement plus élevées avec l'administration buccale des films qu'avec les comprimés sublinguaux, sans toutefois en affecter l'efficacité.

L'étude 20-B20-AU porte sur la teneur de 12 mg – 3 mg. Les résultats indiquent que la prise d'une dose unique de film par voie sublinguale et buccale n'est pas bioéquivalente à celle des comprimés sublinguaux, et ce, pour les deux composantes de l'association. Santé Canada a considéré que la bioéquivalence n'est pas démontrée pour les deux voies d'administration des films et que la biodisponibilité des films était significativement élevée par rapport à celle des comprimés. De plus, la comparaison entre les deux voies d'administration du film montre une augmentation des concentrations plasmatiques beaucoup plus prononcée après la prise buccale qu'après la sublinguale. L'administration buccale du film présente un profil d'exposition plus élevé que celui des comprimés, sans que l'efficacité en soit modifiée.

Les trois études de bioéquivalence incluent également des données de comparaison des temps de désintégration du film de buprénorphine/naloxone administrée par voie sublinguale et par voie buccale à ceux des comprimés sublinguaux. Globalement, le temps moyen de dissolution des films est d'une à trois minutes plus court que celui des comprimés; toutefois pour les teneurs de 2 mg – 0,5 mg et 12 mg – 3 mg, le temps de désintégration après la prise des films par voie buccale était d'une minute plus long celui des comprimés.

En conclusion, bien que les critères de bioéquivalence ne soient pas satisfaits pour toutes les teneurs et les voies d'administration des films de buprénorphine/naloxone comparativement aux comprimés sublinguaux, l'ajustement de la dose permet de pallier le risque de sous-dosage ou de surdosage en cas de transfert d'une formulation à l'autre. De plus, une conduite à tenir détaillée est présentée dans la monographie du produit.

#### Proportionnalité de la dose

Les études 20-291-SA et 20-293-SA ont pour but de comparer la vitesse et le degré d'absorption des différentes teneurs du film de buprénorphine/naloxone administrées par voie sublinguale ou buccale. Les résultats montrent que les expositions à la buprénorphine et à la naloxone sont proportionnelles à la dose, et ce, pour toutes les teneurs évaluées.

#### Étude de Lintzeris

Il s'agit d'un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Son but est de comparer l'efficacité et l'innocuité de la buprénorphine/naloxone sous forme de comprimés à celles des films sur 92 adultes atteints de TLUO. Pour être inclus, les patients devaient recevoir une dose stable de buprénorphine/naloxone depuis au moins 30 jours et un traitement de buprénorphine depuis au moins trois mois, à une dose de 4 à 32 mg par jour. L'association buprénorphine/naloxone était administrée sous forme de comprimés sublinguaux ou de films aux teneurs de 2 mg – 0,5 mg et 8 mg – 2 mg.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les principaux paramètres d'évaluation sont l'effet de l'administration de la dose (sédation, sevrage, envie de consommation), les concentrations plasmatiques et le temps de dissolution.

Les résultats montrent que les films sont comparables aux comprimés de buprénorphine/naloxone pour ce qui est des effets de l'administration de la dose et des résultats cliniques globaux. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les concentrations sériques de buprénorphine suivant l'administration de l'association; celles-ci se sont maintenues chez les patients lors du passage du comprimé au film. Le temps de dissolution des films ( $173 \pm 71$  secondes) est plus court que celui des comprimés ( $241 \pm 141$  secondes,  $p=0,007$ ).

Le profil d'innocuité du comprimé sublingual est globalement bien documenté. La nature et la fréquence des effets indésirables sont similaires entre les deux groupes de traitement. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont l'anxiété, la sécheresse de la bouche, la léthargie et la constipation.

### **Perspective du patient**

Pendant l'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre provenant de patient ou d'association de patients.

### **Perspective du clinicien**

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre d'un clinicien. Les éléments mentionnés proviennent de cette lettre et des cliniciens consultés par l'INESSS.

Les TLUO sont des maladies chroniques associées à des taux élevés de morbidité et de mortalité. Cependant, avec le bon traitement et un suivi adéquat, les personnes atteintes de ces troubles peuvent obtenir une rémission soutenue. Il est donc primordial d'offrir à cette population vulnérable une gamme variée d'options thérapeutiques, dont le film de buprénorphine/naloxone. Cette formulation est d'ailleurs utilisée depuis juin 2017 par les services correctionnels du Canada.

Selon les experts, les différences observées sur la biodisponibilité et la bioéquivalence des films comparativement à celles des comprimés sublinguaux ne sont pas significatives en clinique. Pour les nouveaux patients qui recevront les films, un ajustement de la dose sera effectué en fonction des symptômes du patient, jusqu'à l'obtention de l'effet thérapeutique recherché. Une préoccupation est présente pour les patients qui passent des comprimés aux films, ou inversement, mais cela peut être géré par un suivi étroit des symptômes de sevrage. Les différences observées entre les deux formulations sur le plan de la biodisponibilité ne devraient donc avoir aucune répercussion sur l'effet thérapeutique. Il est important de faire un bon enseignement de la technique d'administration du comprimé sublingual ou du film au patient pour favoriser une absorption optimale des deux formulations.

Par ailleurs, le choix d'une formulation par rapport à une autre sera guidé par les facteurs tels que la préférence du patient, la durée du temps de supervision nécessaire durant l'administration, le milieu de provenance du patient, des comportements à risque et le coût du médicament. La disponibilité d'une nouvelle formulation en film dont le temps de dissolution est plus court est un avantage significatif, de l'avis des experts.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## Besoin de santé

Les principaux objectifs du traitement des personnes atteintes de TLUO sont de réduire la dépendance de même que la morbidité et la mortalité qui y sont associées, d'améliorer la santé physique et psychologique, de réduire les méfaits et de faciliter la réintégration sur le marché du travail. Les lignes directrices recommandent l'usage de l'association buprénorphine/naloxone comme traitement de choix en première intention, notamment parce que son risque de surdosage est moindre que celui de la méthadone (Bruneau 2018). Toutefois, les visites fréquentes à la pharmacie de même que l'impossibilité de voyager pendant de longues périodes peuvent constituer des obstacles au traitement. Cela pourrait entraîner une forme de stigmatisation pour le patient et rendre ardue l'adhésion au traitement. La place des films dans l'arsenal thérapeutique est similaire à celle des comprimés sublinguaux. Cependant, aux teneurs plus élevées pour lesquelles les comprimés sublinguaux ne sont pas inscrits sur les listes (12 mg – 3 mg), le film pourrait contribuer à réduire le fardeau en diminuant le nombre de comprimés nécessaires ainsi que le temps consacré à l'administration. La préférence d'une formulation comparativement à une autre est un élément important à considérer, car elle pourrait favoriser l'observance thérapeutique du patient, ce qui est essentiel dans un contexte de maladie chronique. Ainsi, le film représenterait une option de traitement supplémentaire pour les personnes ayant un TLUO.

**En conclusion,** l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de l'association à doses fixes de buprénorphine/naloxone sous forme de film.

## JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Les prix de vente garantis des films de buprénorphine/naloxone aux teneurs de 2 mg – 0,5 mg, 8 mg – 2 mg et 12 mg – 3 mg sont respectivement de 2,67, 4,73 et 7,10 \$. Pour les deux premières teneurs, ces prix sont plus élevés que ceux des comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone inscrits sur la *Liste des médicaments*, soit, respectivement, 0,67 et 1,18 \$. Pour la teneur de 12 mg – 3 mg, son coût unitaire (7,10 \$) est plus élevé que celui d'une combinaison d'un comprimé sublingual de 8 mg – 2 mg et de deux de 2 mg – 0,5 mg (2,52 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée, afin d'évaluer l'efficacité des films de buprénorphine/naloxone aux teneurs de 2 mg – 0,5 mg, 8 mg – 2 mg et 12 mg – 3 mg, comparativement aux comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone (Suboxone<sup>MC</sup> et versions génériques) inscrits sur la *Liste des médicaments*, c'est-à-dire les teneurs de 2 mg – 0,5 mg et 8 mg – 2 mg, pour le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes. Les résultats ont été estimés sur un horizon temporel d'un an, selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux. En résumé, l'efficacité et l'innocuité sont estimées similaires, tandis que les coûts seraient [REDACTÉ] d'environ [REDACTÉ] \$ (ou [REDACTÉ] %) avec l'utilisation des trois teneurs des films, comparativement aux deux teneurs des comprimés.

L'INESSS estime que l'analyse soumise est adéquate. Toutefois, celle-ci comporte quelques lacunes ayant un impact significatif sur les résultats, notamment les prix des comparateurs, qui ne représentent pas ceux remboursés par la RAMQ, et le tarif des services professionnels du pharmacien spécifique au traitement de substitution de la dépendance aux opioïdes, qui est manquant. Bien que certains avantages potentiels portant sur la diversion pour usage illicite, la persistance au traitement et le temps de dissolution, et donc de supervision, soient attendus, ceux-ci demeurent difficiles à quantifier et leurs

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

répercussions en clinique ainsi qu'au niveau de l'organisation des soins n'ont pas été prouvées. Sur la base d'une efficacité et d'une innocuité estimées comparables entre les deux formes, l'Institut juge, à l'instar du fabricant, qu'une analyse de minimisation est raisonnable.

Ainsi, l'INESSS a refait les calculs de l'analyse en modifiant les valeurs jugées inadéquates. L'analyse est principalement basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ sur la période annuelle la plus récente, soit du 1<sup>er</sup> août 2019 au 31 juillet 2020. Elle intègre les coûts d'acquisition des médicaments (en fonction de l'application du prix le plus bas (PPB), soit le prix le moins cher payable par la RAMQ pour chaque teneur des comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone), la marge bénéficiaire du grossiste (6,5 %), le coût des services professionnel du pharmacien pour le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes (14,71 \$) et, lorsque deux teneurs différentes sont requises pour compléter une dose quotidienne, le coût moyen des services professionnels du pharmacien pour l'exécution d'une ordonnance (9,28 \$) portant sur la deuxième teneur, puisqu'il s'agit d'une deuxième ordonnance.

Les coûts de traitement ont été calculés pour chaque dose quotidienne de 2 à 32 mg par jour, ce qui suppose une administration principalement unquotidienne. L'analyse suppose, à l'instar du fabricant, que les cliniciens privilégient systématiquement la plus petite quantité de comprimés sublinguaux ou de films requise ainsi que le minimum de teneurs différentes nécessaires pour servir une dose. Puis, les coûts de traitements ont été pondérés en fonction de la dose quotidienne moyenne de chaque patient traité par l'association buprénorphine/naloxone. Pour ce faire, l'INESSS s'est basé sur les données de facturation de la RAMQ sur la période annuelle la plus récente.

Des réserves ont été émises à savoir si une dose équivalente devrait être considérée entre les deux formulations sur la base de l'appréciation des données pharmacocinétiques. En effet, ces données peuvent laisser penser que des doses plus faibles de la formulation de film seraient nécessaires comparativement à la formulation de comprimé. De plus, l'administration des films par voie buccale augmente l'incertitude. Selon l'expert consulté, une diminution de la dose pourrait être faite d'emblée lors du transfert d'un patient traité par les comprimés sublinguaux vers les films. Les données de l'étude de Lintzeris tendent toutefois à conclure qu'une dose équivalente apporte des résultats cliniques similaires en termes d'efficacité entre les deux formulations. En considérant tous ces éléments, l'analyse de l'INESSS intègre, de manière similaire à celle du fabricant, une équivalence milligramme pour milligramme entre les deux formulations.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

**Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant les films de buprénorphine/naloxone aux comprimés sublinguaux pour le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes (INESSS)**

Coût de traitement en fonction de la posologie quotidienne	Coût moyen hebdomadaire <sup>a</sup>		Parts de marché <sup>b</sup>
	Films de buprénorphine/naloxone aux teneurs de 2 mg – 0,5 mg, 8 mg – 2 mg et 12 mg – 3 mg	Comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone aux teneurs de 2 mg – 0,5 mg et 8 mg – 2 mg	
SCÉNARIO DE BASE : PONDÉRATION SELON L'ENSEMBLE DE L'INTERVALLE POSSIBLE			
Coût pondéré	89 \$	42 \$	
2 mg	39 \$	24 \$	8 %
4 mg	59 \$	29 \$	8 %
6 mg	79 \$	34 \$	10 %
8 mg	54 \$	28 \$	13 %
10 mg	86 \$	45 \$	10 %
12 mg	72 \$	50 \$	9 %
14 mg	104 \$	55 \$	6 %
16 mg	89 \$	37 \$	9 %
18 mg	121 \$	54 \$	6 %
20 mg	119 \$	59 \$	5 %
22 mg	151 \$	63 \$	4 %
24 mg	125 \$	45 \$	7 %
26 à 32 mg	157 à 196 \$	54 à 72 \$	6 %

a Les coûts inclus sont les suivants : coûts d'acquisition des médicaments, marge bénéficiaire du grossiste (6,5 %), coût des services professionnels du pharmacien pour le traitement de substitution de la dépendance aux opioïdes (14,71 \$) et le coût moyen des services professionnels du pharmacien pour l'exécution d'une ordonnance (9,28 \$) portant sur la deuxième teneur, lorsque deux teneurs différentes doivent être servies en même temps. L'analyse suppose que les cliniciens privilégient systématiquement la plus petite quantité d'unités requises ainsi que le minimum de teneurs différentes nécessaires pour servir une dose. De plus, le nombre moyen de services par semaine (1,29) provient des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1<sup>er</sup> août 2019 au 31 juillet 2020, selon l'intervalle entre deux renouvellements d'ordonnance.

b La répartition des parts de marché a été obtenue à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1<sup>er</sup> août 2019 au 31 juillet 2020, selon la dose moyenne quotidienne de chaque patient. La somme des pourcentages n'est pas de 100 %, en raison de l'arrondissement effectué aux fins de présentation.

Ainsi, pour l'ensemble des posologies quotidiennes possibles de 2 à 32 mg, un traitement par les films de buprénorphine/naloxone comporte un coût plus élevé que celui par les comprimés sublinguaux inscrits sur les listes. Le coût de traitement pondéré est d'environ 2,1 fois (ou 112 %) plus élevé avec l'utilisation des trois teneurs de films qu'avec les deux teneurs de comprimés sublinguaux. De plus, lorsqu'on effectue l'analyse en considérant seulement l'intervalle thérapeutique recommandé officiellement (12 à 24 mg par jour), les constats de l'analyse sont exactement les mêmes, à savoir que le coût moyen hebdomadaire pondéré des films (105 \$) est plus élevé que celui des comprimés sublinguaux (50 \$).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

Au cours des dernières années, les opioïdes ont été largement utilisés pour contrôler la douleur chronique. Malgré l'utilité de ces traitements, leur prescription à grande échelle a entraîné chez un nombre important de personnes une dépendance physique ou psychologique. Au Québec et ailleurs dans le monde, on parle maintenant de crise des opioïdes. Le TLUO est associé à un risque plus élevé de perte d'emploi, d'endettement, de divorce et de comportement violent. Les personnes intoxiquées ont aussi un risque accru de souffrir de blessures physiques et d'accidents de la route, et d'adopter des pratiques de consommation non sécuritaire de drogues, ce qui les rend vulnérables aux infections telles que l'infection au VIH et à l'hépatite C, ainsi qu'aux surdoses; cela peut aboutir à une augmentation du nombre de consultations dans le réseau de la santé et des services sociaux.

Selon un rapport récent de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OECD 2019), entre 2011 et 2016, le nombre de décès liés à la consommation d'opioïdes a augmenté de plus de 20 %. Le Canada arrive au deuxième rang des pays les plus touchés par la crise des opioïdes (OECD). Des données canadiennes, recueillies avant août 2020, rapportent plus de 3 799 décès des suites d'un préjudice apparemment lié à la consommation d'opioïdes (Gouvernement du Canada 2020). Au Québec, de janvier à septembre 2018, le nombre de décès apparemment liés à la consommation d'opioïdes était de 300, ce qui représente un taux de mortalité de 4,8 sur 100 000 habitants (Comité consultatif spécial sur l'épidémie de surdoses d'opioïdes 2019). De plus, on estime que le nombre d'hospitalisations liées à une intoxication aux opioïdes en 2016 était de 9,8 sur 100 000 habitants (ICIS 2018), hospitalisations auxquelles s'ajoutent les nombreuses consultations liées à cette problématique dans le réseau public de la santé et des services sociaux.

La persistance au traitement par les agonistes d'opioïdes est un indicateur de la réussite de la prise en charge des TLUO. En matière de santé publique, les films pourraient favoriser cette persistance au traitement. C'est ce que suggèrent les résultats d'une cohorte de 4 325 sujets inscrits sur une base de données, indiquant, après un suivi médian de 6 ans, que les patients recevant le film de buprénorphine/naloxone ont poursuivi leur traitement plus longtemps que ceux qui ont reçu le comprimé sublingual. Le taux de persistance au traitement à 6 mois est plus élevé dans le groupe de patients recevant le film (63,78 %) que dans celui des patients ayant reçu les comprimés (58,13 %;  $p = 0,002$ ). La tendance s'est maintenue à 12 mois avec, notamment, 25 % moins d'abandons de traitement avec les films comparativement aux comprimés. Par ailleurs, les patients ayant reçu le film avaient une probabilité plus faible d'être hospitalisés (Clay 2014).

Un des avantages du film comparativement au comprimé sublingual réside dans la diminution du temps de supervision, en raison de la dissolution plus rapide du film. En effet, les résultats d'une étude à répartition aléatoire (Lintzeris) à double insu, réalisée sur 92 patients, montrent que la dissolution du film est d'environ trois minutes plus rapide que celle du comprimé. De plus, le film adhère à la muqueuse buccale en 30 secondes et seule une faible proportion de patients (13 %) qui recevait 1 ou 2 films a été en mesure de l'enlever après ce délai, comparativement à 29 et 33 % des patients recevant respectivement 3 ou 4 films simultanément. Ainsi, le film contribuerait à réduire le risque de diversion souvent observé avec ce type de molécules.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).



Le potentiel d'abus de buprénorphine est une préoccupation importante dans la prise en charge de la dépendance aux opioïdes. La présence de la naloxone dans l'association à doses fixes de buprénorphine/naloxone a pour objectif de décourager l'usage inapproprié de la buprénorphine, en provoquant l'apparition de symptômes de sevrage. Contrairement à une administration par injection ou par inhalation, la naloxone administrée par voie sublinguale ou buccale n'entraîne pas de symptômes de sevrage. Il y aurait moins de risque d'abus avec le film de l'association buprénorphine/naloxone qu'avec le comprimé sublingual, comme rapporté par les résultats d'une étude rétrospective réalisée sur des bases de données aux États-Unis (Butler 2018). En effet, dans cette étude dont le but est de comparer le potentiel d'abus et de mésusage des films de buprénorphine/naloxone à celui des comprimés, le taux d'abus et de mésusage a été mesuré en fonction de la prévalence du profil d'abus et de la voie d'administration. Les conclusions indiquent que le potentiel d'abus par insufflation ou par injection des comprimés est plus élevé que celui des films.

L'administration du film de buprénorphine/naloxone, tout comme celle du comprimé sublingual, requiert un enseignement approprié par un professionnel de la santé afin de favoriser l'efficacité du traitement et le succès thérapeutique. Une technique d'administration inadéquate des films dont l'administration se fait par voie buccale ou sublinguale est susceptible d'affecter l'absorption de l'association buprénorphine/naloxone et, par conséquent, son efficacité.

### Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement des trois teneurs des films de buprénorphine/naloxone pour le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes. Elle repose notamment sur des statistiques de facturation du régime public d'assurance-médicaments provenant de la base de données de [REDACTED] et d'un rapport non publié d'analyse de dossiers-patients d'*Ipsos Healthcare*. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

### Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Nombre d'ordonnances de buprénorphine/naloxone sous forme de Co. S-Ling. (sur 3 ans)	■, ■ et ■	s. o.
Nombre de patients traités par l'association buprénorphine/naloxone sous forme de Co. S-Ling. (sur 3 ans) <sup>a</sup>	s. o.	2 243, 2 419 et 2 591
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché des films de buprénorphine/naloxone (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	12, 24 et 37 %
Provenance des parts de marché	Buprénorphine/naloxone (Co. S-Ling.)	Buprénorphine/naloxone (Co. S-Ling.)
Proportion d'utilisation de la formulation originale (Suboxone <sup>MC</sup> ) des Co. S-Ling.	■ %	s. o.
<b>FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS</b>		

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Paramètre	Fabricant	INESSS
Prix par unité		
▪ Film 2 mg – 0,5 mg	2,67 \$	2,67 \$
▪ Film 8 mg – 2 mg	4,73 \$	4,73 \$
▪ Film 12 mg – 3 mg	7,10 \$	7,10 \$
▪ Co. S-Ling. 2 mg – 0,5 mg	█ \$ et █ \$ <sup>b</sup>	0,67 \$ <sup>c</sup>
▪ Co. S-Ling. 8 mg – 2 mg	█ \$ et █ \$ <sup>b</sup>	1,18 \$ <sup>c</sup>
Nombre d'unités par ordonnance, selon la teneur		
▪ 2 mg – 0,5 mg	█	s. o.
▪ 8 mg – 2 mg		
▪ 12 mg – 3 mg		
Répartition des posologies, selon une dose principalement uniguotidienne <sup>d</sup>	s. o.	Selon les parts de marché présentées dans l'analyse de minimisation des coûts
Nombre moyen de jours de traitement par patient par année <sup>a</sup>	s. o.	250
Coût des services professionnels du pharmacien pour le traitement de substitution de la dépendance aux opioïdes	s. o.	14,71 \$ <sup>e</sup>
Coût moyen des services professionnels du pharmacien pour l'exécution d'une ordonnance	█ \$	9,28 \$ <sup>e</sup>
Nombre moyen de services par période <sup>d</sup>	█ par ordonnance	1,29 par semaine
Nombre moyen de teneurs par service <sup>f</sup>		
▪ Film	s. o.	1,39
▪ Co. S-Ling.		1,44

Co. S-Ling. : Comprimé sublingual; s. o. : Sans objet.

a Les valeurs ont été extrapolées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ de 2015 à 2019.

b Ces prix sont ceux de la version générique et de la version originale (Suboxone<sup>MC</sup>), respectivement.

c Les prix des comprimés sublinguaux de marque Suboxone<sup>MC</sup> inscrits sur la *Liste des médicaments* sont assujettis à l'application de la mesure du prix le plus bas (PPB); donc, la RAMQ rembourse seulement le prix le plus bas par teneur, soit celui équivalent à la version générique.

d Les valeurs de l'INESSS ont été déterminées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1<sup>er</sup> août 2019 au 31 juillet 2020.

e Le tarif de traitement de la substitution de la dépendance aux opioïdes (14,71 \$) est applicable une seule fois par service. Si deux teneurs sont requises à chaque service, le tarif d'exécution d'une ordonnance (9,28 \$) s'applique à la deuxième teneur.

f Les valeurs ont été déterminées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ et d'hypothèses visant à minimiser le nombre de teneurs différentes requises à chaque service.

Selon le fabricant, le remboursement des trois teneurs des films de buprénorphine/naloxone aurait un impact budgétaire net total de █ \$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant leur inscription.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable, malgré des intrants jugés non adéquats qui portent à sous-estimer l'ampleur des coûts additionnels attendus. Pour son analyse, il a considéré une approche différente, c'est-à-dire en utilisant les données de facturation de la RAMQ de 2015 à 2020 pour les personnes recevant un traitement par les comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone et celles de la période de référence du 1<sup>er</sup> août 2019 au 31 juillet 2020 pour

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

la répartition des posologies quotidiennes. Les éléments ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentés ci-dessous :

- Population admissible au traitement : Dans son analyse, le fabricant a utilisé des données de facturation afin d'estimer les nombres d'ordonnances de buprénorphine/naloxone sous forme de comprimé sublingual dans les trois prochaines années. Bien que cette approche soit acceptable, l'INESSS préfère retenir une méthode différente. À partir des statistiques de facturation de la RAMQ, les nombres de patients en traitement ont été estimés sur les trois prochaines années. Cette approche par patient a été jugée plus précise étant donné que le coût est influencé de manière significative par la dose quotidienne reçue par chaque patient, laquelle implique la combinaison spécifique d'un nombre de comprimés et de teneurs différentes. Cette modification de la méthode de détermination de la population admissible au traitement a un impact à la hausse sur les résultats.
- Facteurs influençant le coût des traitements : Dans son analyse, le fabricant utilise le nombre d'unités par ordonnance, basé sur des statistiques de facturation ainsi que sur d'autres postulats pour la teneur de 12 mg – 3 mg, afin de pouvoir calculer le coût par ordonnance. De plus, pour déterminer les prix des versions génériques des comprimés sublinguaux de l'association buprénorphine/naloxone, il se base sur le niveau 2 du Cadre pancanadien de tarification par niveau de l'Alliance pancanadienne pharmaceutique. Or, selon cette méthode, les prix retenus dans l'analyse du fabricant sont significativement plus élevés que les prix de la *Liste des médicaments* de la RAMQ. L'INESSS a donc procédé d'une manière différente. Tout d'abord, en concordance avec son analyse pharmacoéconomique et avec la méthode de détermination de la population admissible, le coût de traitement a été calculé pour chaque dose journalière de 2 à 32 mg sur la base des prix des comprimés de la *Liste des médicaments* de la RAMQ. Ensuite, les coûts ont été pondérés en fonction de la répartition des posologies sur la base des parts de marché. Finalement, afin de prendre en compte la persistance ainsi que les débuts et arrêts du traitement, le nombre moyen de jours de traitement par patient par année a été calculé à partir des données de facturation de la période s'échelonnant de 2015 à 2019. L'ensemble de ces modifications a un impact à la hausse sur les résultats.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

**Impacts budgétaires de l'inscription des teneurs de 2 mg – 0,5 mg, 8 mg – 2 mg et 12 mg – 3 mg des films de Suboxone<sup>MC</sup> sur la Liste des médicaments (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a</sup>	586 349 \$	1 254 222 \$	2 110 748 \$	3 951 319 \$
Nombre de patients	269	576	969	969 <sup>b</sup>
<b>IMPACT NET<sup>c</sup></b>				
RAMQ	450 356 \$	963 328 \$	1 621 197 \$	3 034 881 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles <sup>d</sup>			1 889 048 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés <sup>e</sup>			4 422 123 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

c Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les estimations ont été réalisées en considérant un nombre attendu plus faible de patients traités à la buprénorphine/naloxone au cours des trois prochaines années (1 965, 2 044 et 2 115), en effectuant une extrapolation alternative des données de facturation de la RAMQ et en retenant des parts de marchés réduites de 25 % (9, 18 et 28 %).

e Les estimations ont été réalisées en considérant un nombre attendu plus important de patients traités à la buprénorphine/naloxone au cours des trois prochaines années (2 522, 2 794 et 3 067), en effectuant une extrapolation alternative des données de facturation de la RAMQ et en retenant des parts de marchés augmentées de 25 % (15, 30 et 47 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 3 M\$ s'ajouteraient au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription des trois teneurs de films de l'association buprénorphine/naloxone. De plus, un impact budgétaire, de faible ampleur, viendrait également s'ajouter pour les établissements de santé.

**CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI**

Il est recommandé au ministre d'inscrire l'association buprénorphine/naloxone sous forme de film sur les listes des médicaments. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique de l'association buprénorphine/naloxone sous forme de comprimé sublingual a déjà été reconnue.
- Le fait que les critères de bioéquivalence ne soient pas satisfaits pour toutes les teneurs des films comparativement aux comprimés amène une préoccupation en lien avec l'interchangeabilité des deux formulations. Cependant, le traitement peut être ajusté en fonction des symptômes ressentis par le patient et la conduite à tenir est présentée dans la monographie.
- Les films ont un temps de désintégration plus court que les comprimés sublinguaux, ce qui pourrait réduire le temps de supervision nécessaire.
- Le taux de persistance au traitement semble plus élevé avec le film qu'avec le comprimé, tandis que le potentiel d'abus serait moindre avec le film.
- En administration sublinguale ou buccale, la naloxone est peu absorbée et n'entraîne pas d'effet de sevrage significatif.
- Puisque les comprimés sublinguaux à la teneur 12 mg – 3 mg ne sont pas inscrits sur les listes, l'usage du film à cette même teneur pourrait contribuer à diminuer le nombre de comprimés nécessaire et le temps consacré à l'administration du traitement, notamment chez les patients prenant des doses quotidiennes élevées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Le profil d'innocuité des films est similaire à celui des comprimés sublinguaux.
- Le film de l'association de buprénorphine/naloxone représenterait une option de traitement additionnelle pour les personnes ayant un TLUO.
- D'un point de vue pharmacoéconomique, sur la base d'une efficacité et innocuité jugées non différentielles entre les films et les comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone ainsi que d'un coût de traitement d'environ 2 fois plus élevé, les films sont jugés non efficaces.
- L'impact budgétaire net de l'inscription des trois teneurs des films serait d'approximativement 3 M\$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription des films de buprénorphine/naloxone sur les listes des médicaments pour le traitement du TLUO constituerait une décision responsable, juste et équitable si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir de l'analyse d'impact budgétaire de l'INESSS, chaque baisse de 1 % des prix des films de buprénorphine/naloxone réduit de 42 082 \$ l'impact budgétaire net total sur trois ans.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis de la *Liste des médicaments* et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles. Tout rabais ou ristourne qui s'appliquerait aux comprimés sublinguaux de l'association buprénorphine/naloxone, augmenterait l'inefficacité des films et augmenterait l'impact budgétaire net de leur inscription.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **American Psychiatric Association. (2015). DSM-5** : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (5<sup>e</sup> éd., Paris, France:Elsevier/Masson,1200p.
- **Bruneau J, Ahamad K, Goyer ME, et coll.** Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. *CMAJ* 2018;190(9):E247-57.
- **Butler SF, Black RA, Severtson SG, et coll.** Understanding abuse of buprenorphine/naloxone film versus tablet products using data from ASI-MV<sup>®</sup> substance use disorder treatment centers and RADARS<sup>®</sup> System Poison Centers. *J Subst Abuse Treat* 2018;84:42-9.
- **Clay E, Khemiri A, Zah V, et coll.** Persistence and healthcare utilization associated with the use of buprenorphine/naloxone film and tablet formulation therapy in adults with opioid dependence. *J Medical Economics* 2014;17(9):626-36.
- **Comité consultatif spécial sur l'épidémie de surdoses d'opioïdes.** Rapport national : Décès apparemment liés à la consommation d'opioïdes au Canada (de janvier 2016 à septembre 2018). Rapport publié en ligne. Ottawa : Agence de la santé publique du Canada, avril 2019. [En ligne. Page consultée le 29 mai 2019] <https://infobase.phac-aspc.gc.ca/datalab/surveillance-nationale-opioides-mortalite.html>.
- **Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, et coll.** Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Eng J Med* 2003;349:949-58.
- **Gouvernement du Canada.** Méfaits associés aux opioïdes au Canada. Ottawa : Agence de la santé publique du Canada; septembre 2020 [En ligne. page consultée le 26 novembre 2020]. <https://sante-infobase.canada.ca/mefaits-associes-aux-substances/opioides/cartes?index=15>
- **Government of Canada.** The list of Drugs for an Urgent Public Health Need. Ottawa 2020. [En ligne. page consultée le 24 octobre 2020]. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/access-drugs-exceptional-circumstances/list-drugs-urgent-public-health-need.html>.
- **Indivior UK Limited.** Monographie de produit de Suboxone<sup>MC</sup> Montréal; juillet 2020.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Institut canadien d'information sur la santé (ICIS).** Préjudices liés aux opioïdes au Canada, décembre 2018. Ottawa, ON : ICIS; 2018. [En ligne. Page consultée le 25 octobre 2020]. <https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/opioid-related-harms-report-2018-fr-web.pdf>
- **Lintzeris N, Leung SY, Dunlop AJ, et coll.** A randomised controlled trial of sublingual buprenorphine-naloxone film versus tablets in the management of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend* 2013;131(1-2):119-26.
- **Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD).** Addressing problematic opioid use in OECD countries. Organisation for Economic Co-operation and Development. Paris, France: OECD Publishing; 2019. [En ligne. Page consultée le 17 mai 2019]. <https://doi.org/10.1787/a18286f0-en>.
- **Santé Canada.** Ligne directrice sur la bioéquivalence des formulations proportionnelles - Formes pharmaceutiques orales solides Entrée en vigueur le 7 mars 1996. 13 p. [En ligne. Page consultée le 30 octobre 2020]. [https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/pol/bioprop\\_pol-fra.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/pol/bioprop_pol-fra.pdf)
- **Santé Canada.** Ligne directrice sur les normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques. Entrée en vigueur le 1 juillet 2018. 17 p. [En ligne. Page consultée le 7 octobre 2020] [https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes.pdf)

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).