

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 décembre 2018

*Date d'examen par la Commission : 21 novembre 2018****buprénorphine / naloxone*****ZUBSOLV 0,7/0,18 mg, comprimé sublingual**

B/28 (CIP : 34009 301 520 0 3)

ZUBSOLV 1,4/0,36 mg, comprimé sublingual

B/28 (CIP : 34009 301 520 1 0)

ZUBSOLV 2,9/0,71 mg, comprimé sublingual

B/28 (CIP : 34009 301 520 4 1)

ZUBSOLV 5,7/1,4 mg, comprimé sublingual

B/28 (CIP : 34009 301 520 5 8)

ZUBSOLV 8,6/2,1 mg, comprimé sublingual

B/28 (CIP : 34009 301 520 6 5)

ZUBSOLV 11,4/2,9 mg, comprimé sublingual

B/28 (CIP : 34009 301 520 7 2)

Laboratoire MUNDIPHARMA

Code ATC	N07BC51 (médicaments utilisés en cas de dépendance aux opiacés)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. La naloxone est un composant destiné à dissuader le mauvais usage par voie intraveineuse. Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de plus de 15 ans, qui ont accepté d'être traités pour une addiction. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	Prenant en compte : - les résultats des deux études cliniques de non infériorité ayant comparé ZUBSOLV à SUBOXONE (son médicament de référence) et à la buprénorphine seule, - l'intérêt pratique de cette formulation en raison de sa désintégration plus rapide et un meilleur goût par rapport à la SUBOXONE, sans donnée clinique permettant d'étayer un avantage en termes de qualité de vie ou d'observance, la Commission considère que les spécialités ZUBSOLV n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SUBOXONE.
ISP	Bien que le sevrage de la dépendance aux opiacés présente un intérêt pour la santé publique, ZUBSOLV n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à ses alternatives.
Place dans la stratégie thérapeutique	ZUBSOLV est un traitement de 1ère intention de la pharmacodépendance aux opioïdes chez les patients adultes et adolescents âgés de plus de 15 ans ayant accepté d'être traités pour leur addiction, au même titre que SUBOXONE, son médicament de référence, et la buprénorphine. Ce médicament doit s'intégrer dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. La Commission souligne que, bien que ZUBSOLV ait une meilleure biodisponibilité que SUBOXONE, un temps de désintégration plus rapide et un goût mentholé, aucune étude clinique n'a documenté un intérêt de ZUBSOLV par rapport à SUBOXONE en termes d'amélioration de l'observance ou de la qualité de vie. Néanmoins, étant donné le temps de dissolution relativement plus rapide et la mise à disposition d'un panel de dosages plus large que pour SUBOXONE, ZUBSOLV peut permettre un confort d'utilisation et peut représenter une option utile autant pour les usagers que les équipes soignantes lors d'une prise supervisée (en milieu carcéral par exemple). Enfin, la CT rappelle la non interchangeabilité entre ZUBSOLV et SUBOXONE et souligne le risque de confusion entre ces deux médicaments.
Recommandations de la Commission	► Conditionnements Les conditionnements en boîte de 28 comprimés ne sont pas adaptés aux conditions de prescription, selon l'indication, la posologie et la durée de traitement, et de délivrance fractionnée de 7 jours. Elles contraignent au déconditionnement systématique pour respecter la règle du fractionnement par 7 jours. En conséquence, la Commission demande la mise à disposition en ville et à l'hôpital d'un conditionnement en boîte de 7 comprimés conformément aux conditions de prescription et de délivrance dans les meilleurs délais.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 10 novembre 2017
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée Prescription limitée à 28 jours Délivrance fractionnée de 7 jours Médicament hybride ¹
Classification ATC	Année N Système nerveux N07 Autres médicaments du système nerveux N07B Médicaments utilisés dans les troubles toxicomanogènes N07BC Médicaments utilisés dans la dépendance opioïde N07BC51 Buprénorphine en association

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités des spécialités ZUBSOLV comprimés sublinguaux, indiquées dans le « traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ».

Ces spécialités sont des associations fixes de buprénorphine et de naloxone ; la naloxone étant un composant destiné à dissuader le mauvais usage de la buprénorphine par voie intraveineuse².

Il s'agit d'un médicament hybride¹ de SUBOXONE³ comprimé sublingual commercialisé sous deux dosages différents 2/0,5 mg et 8/2 mg.

Pour ZUBSOLV comprimés sublinguaux, 6 présentations différemment dosées sont mises à disposition. Cette nouvelle formulation, en comprimés sublinguaux, a été conçue afin d'avoir une meilleure biodisponibilité, une désintégration plus rapide, et un meilleur goût par rapport à la SUBOXONE.

Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), ZUBSOLV présente une biodisponibilité supérieure aux comprimés sublinguaux conventionnels. En général, la dissolution sous la langue dure 40 secondes, avec cependant 5 à 10 minutes pouvant être nécessaires pour que le patient ressente la disparition totale du comprimé dans la bouche. Les comprimés de SUBOXONE requièrent généralement cinq à dix minutes sous la langue afin de les laisser se dissoudre.

Conformément au libellé d'AMM, ZUBSOLV n'est pas interchangeable avec les autres médicaments contenant de la buprénorphine en raison de la biodisponibilité potentiellement différente, rendant complexe le maniement du traitement substitutif et exposant à un risque potentiel de surdosage.

¹ Il s'agit d'un statut de médicament dont l'AMM repose en partie sur les résultats d'essais cliniques du médicament de référence. Article 10(3) de la directive Européenne 2001/83/CE.

² La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes μ . Lorsque la naloxone est administrée par voie orale ou sublinguale, aux posologies habituelles, chez des patients présentant un syndrome de sevrage aux opioïdes, elle n'expose qu'à peu ou pas d'effets pharmacologiques en raison de son métabolisme presque complet lors du premier passage hépatique. Cependant, en cas d'administration intraveineuse à des personnes dépendantes aux opioïdes, la présence de naloxone provoque des effets antagonistes opioïdes aussi marqué qu'un syndrome de sevrage aux opioïdes, pouvant dissuader de toute utilisation abusive du produit par voie intraveineuse.

³ Avis de la Commission de la Transparence sur la SUBOXONE (renouvellement d'inscription du 18/03/2015)

Les conditions de prescription et de délivrance sont identiques à celles des spécialités à base de buprénorphine en comprimé sublingual, soit une prescription limitée à 28 jours par des médecins généralistes et une délivrance fractionnée de 7 jours.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. La naloxone est un composant destiné à dissuader le mauvais usage par voie intraveineuse. Le traitement est réservé aux les adultes et aux adolescents âgés de plus de 15 ans, qui ont accepté d'être traités pour une addiction. »

04 POSOLOGIE

« [...] ZUBSOLV n'est pas interchangeable avec d'autres produits contenant de la buprénorphine, car différents produits contenant de la buprénorphine ne sont pas nécessairement bioéquivalents. Par conséquent, la dose en mg peut varier selon les produits. Une fois que la dose appropriée a été établie pour un patient disposant d'un produit spécifique contenant de la buprénorphine, il n'est pas recommandé de remplacer ce produit par un autre produit.

Si le traitement d'un patient est modifié entre des produits contenant de la buprénorphine ou de la buprénorphine et de la naloxone, des ajustements posologiques peuvent être nécessaires en raison de différences potentielles de biodisponibilité (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). [...]

Posologie

Instauration du traitement (induction)

Pendant l'instauration du traitement, il est recommandé de contrôler quotidiennement son administration afin de s'assurer que le comprimé soit placé correctement sous la langue et observer la réponse du patient au traitement ce qui permettra de titrer efficacement la dose en fonction de l'effet clinique.

Induction

La dose initiale recommandée de Zubsolv chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 15 ans est de 1,4 mg / 0,36 mg ou 2,9 mg / 0,71 mg par jour. Un comprimé supplémentaire de Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg ou 2,9 mg / 0,71 mg peut être administré le premier jour, en fonction des besoins du patient.

Adaptation posologique et dose d'entretien

Suite à l'instauration au jour 1 du traitement, le patient doit être stabilisé à une dose d'entretien au cours des jours suivants par l'ajustement individuel progressif de la dose selon l'effet clinique chez le patient. Il convient de surveiller les patients au cours de l'adaptation posologique. Pour les paliers de 1,4 à 5,7 mg de buprénorphine, cette titration dépend de la réévaluation de l'état clinique et psychologique du patient et ne doit pas dépasser la posologie maximale de 17,2 mg de buprénorphine par jour en une prise (par exemple : 11,4 + 5,7 mg ou 2 x 8,6 mg ou 3 x 5,7mg).

L'utilisation du dosage 0,7 mg / 0,18 mg a pour but d'affiner la dose chez les patients, en particulier pendant la diminution progressive du traitement ou en cas de problèmes de tolérance au cours de la titration.

Les médecins sont encouragés à prescrire un schéma thérapeutique en un seul comprimé une fois par jour si possible afin de réduire au minimum le risque de détournement.

Administration non quotidienne

Après obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration du traitement peut être réduite à une administration tous les deux jours en doublant la dose quotidienne titrée pour le patient.

Chez certains patients, après l'obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration du traitement peut être réduite à trois administrations par semaine (par exemple lundi, mercredi et vendredi. La dose du lundi et du mercredi doit être le double de la dose quotidienne titrée, et la dose du vendredi doit être le triple de la dose quotidienne titrée pour le patient, sans traitement les jours intermédiaires). Toutefois, la dose administrée en une seule journée ne doit pas dépasser 17,2 mg de buprénorphine. Les patients nécessitant une dose quotidienne titrée > 5,7 mg de buprénorphine par jour peuvent ne pas trouver ce schéma adéquat.

Arrêt du traitement

Après l'obtention d'une stabilisation satisfaisante, si le patient l'accepte, la posologie peut être réduite progressivement à une dose d'entretien plus faible ; dans certains cas favorables, le traitement peut être arrêté. La disponibilité de 6 dosages différents favorise une titration individuelle et une diminution progressive de la posologie. Les patients doivent être suivis après l'arrêt du traitement en raison du risque de rechute. [...] ».

05 BESOIN MEDICAL⁴

La consommation d'opioïdes injectés en intraveineuse, sniffés ou fumés se traduit, dans un délai très court, par une sensation d'euphorie suivie par une somnolence, des nausées, des vertiges et un ralentissement cardiaque. L'une des caractéristiques majeures d'une consommation répétée est une induction rapide à une dépendance psychique et physique, de plus en plus forte. En cas d'arrêt de prise, le syndrome de sevrage aux opiacés⁵ s'accompagne de rhinorrhée (écoulements nasals), de larmoiements (formation excessive de larmes), de douleurs musculaires, de frissons, et, sous 24 à 48 heures, de crampes musculaires et abdominales. Le comportement de recherche compulsive est très marqué et persiste après la diminution des symptômes physiques. Cette affection chronique conduit à des complications somatiques telles que des overdoses ou des infections virales liées aux modalités d'usage, avec des conséquences sociales sévères.

L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) a estimé qu'en France en 2013, environ 220 000 personnes étaient dépendantes aux opioïdes pour une prévalence de 5,4/1000⁶.

Les objectifs de prise en charge des personnes dépendantes aux opiacés sont de soulager un état de manque douloureux, de cesser la consommation des opiacés illicites et de conduire à une abstinence complète d'opiacés.

Deux agonistes des récepteurs μ aux opiacés sont utilisés en France dans le cadre d'un traitement de substitution aux opioïdes : la méthadone et la buprénorphine haut dosage (BHD). La méthadone est actuellement soumise à une prescription initiale réservée aux médecins exerçant dans les CSAPA⁷ et aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes, alors que la buprénorphine haut dosage peut être instaurée par des médecins de ville. Leur efficacité et leur apport sont majeurs en termes de santé publique lorsqu'ils sont pris correctement.

⁴ Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. 2016. Usages de substances illicites en population générale et spécifique, France. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/France2016-2-0-UsagesFR.pdf>

⁵ OMS. Prise en charge de l'abus de substances psychoactives. http://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/

⁶ Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. 2016. Usages de substances illicites en population générale et spécifique, France. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/France2016-2-0-UsagesFR.pdf>

⁷ Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

Une partie de ces prescriptions fait l'objet de détournement (trafic) et d'un mésusage avec des voies d'administration, non conformes aux prescriptions médicales, par injection, sniff, inhalation, à l'instar des usagers qui la prennent en tant que drogue.

Dans l'enquête « Observation des produits Psychotropes Illicites ou détournés de leur Utilisation Médicamenteuses » (OPPIDUM) 2017⁸ (232 structures, 5370 patients), 69% des patients sont sous protocole de substitution (buprénorphine 28%, méthadone 67%, SUBOXONE 4%). Parmi ces patients, 10% des sujets ont consommé des substances psychoactives par voie IV (36% de cocaïne, 18% de buprénorphine, 17% d'héroïne et 15% de morphine). Parmi ces substances, 42% étaient des médicaments. Il n'existe cependant pas de données épidémiologiques sur le niveau de mésusage de ces traitements en prison. Il est supposé élevé, en particulier pour le sniff de buprénorphine (Etude ANRS-PRI2DE, 2009). La revente d'une partie de son traitement en détention est également évoquée comme une pratique courante.

Au regard des options thérapeutiques disponibles dans la prise en charge de la pharmacodépendance aux opioïdes, le besoin est couvert.

Néanmoins, en raison de l'usage détourné de ces médicaments, trafic ou revente hors prescription, et de l'administration détournée, par voie intraveineuse, nasale ou fumée présentant de réels risques d'overdoses parfois mortelles⁹, il est nécessaire d'améliorer les modalités de prise et l'adhérence.

Dans ce sens, l'objectif des plans gouvernementaux de 2007-2011 et de 2013-2017 de lutte contre la drogue et les conduites addictives étaient d'améliorer la qualité de prise en charge des patients et de développer l'accessibilité aux traitements de substitution aux opiacés notamment en expérimentant et évaluant de nouvelles modalités thérapeutiques.

Le besoin médical est actuellement couvert par la méthadone et la buprénorphine. Néanmoins, en raison de l'usage détourné de ces médicaments, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives thérapeutiques efficaces et qui amélioreraient l'adhérence tout en réduisant le risque de mésusage.

⁸ Centre national d'addictovigilance. Les principaux faits marquants 2017. OPPIDUM.

⁹ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Commission des stupéfiants et psychotropes. Journée d'échange partenarial sur les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes en France : état des lieux en vue de l'élaboration d'un plan de réduction du nombre d'overdoses aux opioïdes du 21 juin 2018.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments indiqués dans le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes.

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identi- que ?	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
SUBOXONE (chlorhydrate de buprénorphine / chlorhydrate de naloxone) comprimé sublingual 2/0,5mg et 8/2mg <i>Indivior UK Limited</i>	Oui	Traitement substitutif de la pharmaco- dépendance aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. La naloxone est un composant destiné à empêcher le mauvais usage du produit par voie intraveineuse. Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de plus de 15 ans qui ont accepté d'être traités pour leur dépendance.	16/04/2008 (inscription) 17/12/2014 (RI)	Important	Compte tenu de la spécificité française des traitements de substitutions aux opiacés et des données du dossier, l'impact de la mise sur le marché de SUBOXONE en termes de mésusage et de trafic de la buprénorphine reste à déterminer. Par conséquent, la Commission de la Transparence considère que SUBOXONE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SUBUTEX et à ses génériques. SUBOXONE constitue un outil thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge médicamenteuse des dépendances aux opiacés.	Oui
SUBUTEX (chlorhydrate de buprénorphine), cp sublingual 0,4, 2 et 8 mg <i>Indivior Uk Limited</i> ses génériques	Oui	Traitement substitutif des pharmaco- dépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.	07/11/2001 (inscription) 06/12/2017 (RI)	Important	NA	Oui
BUPRENORPHINE ARROW, BUPRENORPHINE MYLAN, BUPRENORPHINE SANDOZ, BUPRENORPHINE TEVA (chlorhydrate de buprénorphine), cp sublingual 1, 4 et 6 mg	Oui	Traitement substitutif des pharmaco- dépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.	<i>Arrow</i> 25/06/2008 (inscription) 03/11/2010 (RI) <i>Mylan</i> 03/09/2008 (inscription) 19/12/2012 (RI)	Important	NA	Oui

Arrow, Mylan, Sandoz, Teva (médicament hybride de SUBUTEX)			Sandoz 13/01/2010 (inscription) 22/07/2015 (RI) Teva 13/01/2010 (inscription)			
OROBUPRE (Buprénorphine), lyophilisat oral 2 et 8 mg <i>Ethypharm</i> (médicament hybride de SUBUTEX)	Oui	Traitement substitutif des pharmaco-dépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.	25/07/2018 (inscription)	Modéré	OROBUPRE 2 et 8 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SUBUTEX 2 et 8 mg.	Oui
CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP (chlorhydrate de méthadone) Sirop 5 mg/3,75 ml, 10 mg/7,5ml, 20, 40, 60 mg/15 ml et 1,33 mg/ml <i>AP-HP</i>	Non	Traitement de substitution des pharmaco-dépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.	31/01/2007 (inscription) 08/02/2017 (RI)	Important	NA	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non	N/A
Allemagne	Oui (Juin 2018)	Toutes indications
Suède	Oui (Juin 2018)	Toutes indications
Pays-Bas	Non	N/A
Belgique	Non	N/A
Espagne	Non	N/A
Italie	Evaluation en cours	Toutes indications

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

S'agissant d'un médicament hybride de SUBOXONE, l'efficacité et la tolérance de ZUBSOLV reposent sur les données disponibles de la spécialité SUBOXONE et sur des données d'études pharmacocinétiques, non soumises par le laboratoire mais détaillées dans l'EPAR.

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les résultats de deux études de phase III réalisées aux Etats-Unis ayant évalué la non-infériorité ZUBSOLV par rapport à la buprénorphine seule ou à SUBOXONE et d'une étude de suivi issue des deux études d'efficacité précédentes :

- l'étude OX219-006 ou ISTART de phase IIIb multicentrique, randomisée, de non-infériorité, ayant comparé ZUBSOLV par rapport à la buprénorphine seule pendant la phase d'induction en double aveugle (J1-J2) ; puis versus SUBOXONE pendant la phase d'entretien en ouvert (J3-J22 avec un « switch » entre les 2 groupes à J15), en termes d'adhérence et de maintien sous traitement des patients.
- l'étude OX219-007 de phase III multicentrique, randomisée, de non-infériorité, ayant évalué ZUBSOLV par rapport à de la buprénorphine seule pendant une phase d'induction de 2 jours en aveugle, suivie d'une phase de 28 jours en ouvert pendant laquelle tous les patients étaient par ZUBSOLV.
- l'étude d'extension OX219-008 en ouvert ayant évalué la tolérance à long terme de ZUBSOLV en entretien pendant 24 semaines chez les patients ayant accepté de suivre la phase d'extension des deux études OX219-006 et OX219-007.

Au total, plus de 1 000 patients dépendants aux opioïdes ont été inclus dans ces études. Le critère de jugement principal a comparé le taux de patients ayant maintenu la prise du traitement après la phase d'induction.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude de biodisponibilité

Selon le rapport d'évaluation clinique européen de l'EMA¹⁰ (EPAR), l'étude de bioéquivalence principale est l'étude OX219-014 comparant ZUBSOLV (comprimé sublingual) à SUBOXONE (comprimé sublingual) chez des volontaires sains.

¹⁰ European medicines agency. EPAR: Assessment report ZUBSOLV. 14 september 2017

Référence	Etude OX219-014 ¹¹
Objectif principal de l'étude	Evaluer la biodisponibilité de ZUBSOLV comprimé sublingual en comparaison à celle de son traitement de référence, SUBOXONE comprimé sublingual chez des patients sains
Méthode	Etude de phase I, randomisée, en ouvert, en cross-over
Produits étudiés	ZUBSOLV 11,4/2,9 mg et 1,4/0,36 mg SUBOXONE 8/2 mg et 2/0,5 mg
Déroulement de l'étude	L'étude comportait 2 cohortes¹² comparant : - ZUBSOLV 11,4/2,9 mg à SUBOXONE 16/4 mg soit 2 comprimés à 8/2 mg et - ZUBSOLV 2,9/0,71 mg à SUBOXONE 4/1 mg soit 2 comprimés à 2/0,5 mg. Randomization
Critère de jugement principal	Les paramètres pharmacocinétiques C _{max} , T _{max} , AUC(0-t), AUC(0-∞) et t _{1/2} La biodisponibilité était établie si les intervalles de confiance à 90 % des ratios des paramètres pharmacocinétiques (critère principal : AUC _{0-t}) mesurés après administration de ZUBSOLV et de SUBOXONE étaient compris entre 80% et 125% ¹³ .
Autre critères exploratoires	Temps de dissolution, évaluation du goût.

Résultats

► Répartition des patients

Un total de 125 patients a été inclus dans l'étude et randomisé (64 dans la cohorte 1 et 61 dans la cohorte 2). Parmi les patients inclus, 60,2 % était des hommes et 39,8 % était des femmes, de type caucasien (69,1%), africain ou afro-américain (28,5%) et asiatique (1%). L'âge moyen était 32 ans (compris entre 19 et 54 ans).

► Résultats sur les paramètres pharmacocinétiques

L'étude a démontré une bioéquivalence entre ZUBSOLV 11,4/2,9 mg et SUBOXONE 16/4 mg. En revanche, la bioéquivalence entre ZUBSOLV 2,9/0,71 mg à SUBOXONE 4/1 mg n'a pas été démontrée ; les paramètres C_{max} et AUC ont été plus élevés pour SUBOXONE que pour ZUBSOLV (ratio C_{max} = 81,2; [IC 90% : 77,77 – 88,94]) et l'exposition à la buprénorphine suite à l'administration de ZUBSOLV était environ 20% plus faible que sous SUBOXONE. Pour les deux dosages, l'exposition aux métabolites était de 20% à 30% plus faible sous ZUBSOLV que sous SUBOXONE potentiellement liée à une meilleure absorption.

¹¹ Jönsson M, et al. Pharmacokinetic and pharmaceutical properties of a novel buprenorphine/naloxone sublingual tablet for opioid substitution therapy versus conventional buprenorphine/naloxone sublingual tablet in healthy volunteers. European J Pharmaceutical Sciences 2018;122:125-33.

¹² Les autres dosages ont été exonérés d'étude de bioéquivalence par l'EMA (« biowaiver »).

¹³ EMA. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003519.pdf

Tableau 1: Résultats de l'étude de pharmacocinétique (OX219-014) : AUC et C_{max}

Cohorte	Critère principal d'évaluation - Résultats				
	Paramètre	Test	Reference	Ratio	90 % IC
ZUBSOLV 11,4/2,9 mg par rapport à SUBOXONE 16/4 mg	C _{max} ng/ml	5,22	5,74	90,88	84,60 – 97,62
	AUC _{0-72h}	38,48	43,83	87,79	83,73 – 92,04
ZUBSOLV 2,9/0,71 mg par rapport à SUBOXONE 4/1 mg	C _{max} ng/ml	1,93	2,31	81,2	77,77 – 88,94
	AUC _{0-72h}	13,80	17,07	80,87	75,84 - 86,23

Le temps médian de dissolution a été plus faible avec ZUBSOLV 11,4/2,9 mg (8,5 minutes) qu'avec SUBOXONE 16/4 mg (16,2 minutes).

Tableau 2 : Résultats de l'étude de pharmacocinétique (OX219-014) : Temps de dissolution (médian)

Cohorte	Critère principal d'évaluation - Résultats				
	Paramètre	Test	Reference	Différence	95 % IC
ZUBSOLV 11,4/2,9 mg par rapport à SUBOXONE 16/4 mg	Temps de dissolution (médian)	8,520	16,210	-6,035	-8,205 ; -3,615
ZUBSOLV 2,9/0,71 mg par rapport à SUBOXONE 4/1 mg	Temps de dissolution (médian)	7,580	9,080	-1,485	-1,485 ; -0,380

8.1.2 Etude clinique de non-infériorité : ZUBSOLV versus buprénorphine en monothérapie en phase d'induction puis versus SUBOXONE

Référence	Etude de non-infériorité ISTART ^{14,15} (OX219-006)
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité de ZUBSOLV par rapport à son traitement de référence pendant la phase d'induction et la phase d'entretien en termes de maintien sous traitement des patients à J3 et à J15 .
Type de l'étude	Etude clinique de phase III, de non infériorité , prospective, randomisée, multicentrique, en groupes parallèles, en double aveugle (J1-J2) versus buprénorphine, puis en ouvert versus SUBOXONE.
Date et durée de l'étude	Août 2013 à Avril 2014 Etude de 36 jours incluant la phase de sélection (jusqu'à 14 jours), la phase d'induction (2 jours) et la phase de traitement (20 jours).
Cadre et lieu de l'étude	43 centres aux Etats-Unis.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion	Patients : - homme et femme de 18 ans à 65 ans ; - respectant les critères de dépendance aux opioïdes comme définis dans le DSM-IV-TR¹⁶ ; - ayant des urines négatives à la buprénorphine avant la randomisation ; - s'abstenant de consommer des opioïdes autres que le traitement de l'étude et d'autres drogues addictives.

¹⁴ Gunderson EW et al. Efficacy of Buprénorphine/Naloxone Rapidly Dissolving Sublingual Tablets (BNX-RDT) After Switching From BNX Sublingual Film. J Addict Med 2016;10:124–30.

¹⁵ Gunderson EW et al. Effects of a higher-bioavailability buprénorphine/naloxone sublingual tablet versus buprénorphine/naloxone film for the treatment of opioid dependence during induction and stabilization: a multicenter, randomized trial. Clin Ther 2015;37:2244–55.

¹⁶ DSM-IV-TR signifie Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux a été publié par l'American Psychiatric Association en 1994. Il a été révisé (DSM-IV-TR), de façon mineure, en 2000. Le DSM-5 a été publié en mai 2013.

	- montrant des symptômes de manque au moins modéré, défini comme un score de COWS¹⁷ ≥ 9 à J1.
Principaux critères d'exclusion	Patients : - traités par buprénorphine en monothérapie 90 jours avant le début de l'étude ; - ayant eu une prescription quotidienne de méthadone de plus de 30 mg au cours de la semaine précédente, ou une dernière dose prescrite de méthadone 30 heures avant le début du traitement.
Critère de jugement principal	Co-critère de jugement principal : Proportion de patients avec maintien de la prise du traitement à J3 <u>et</u> à J15.
Parmi les critères de jugement secondaires	• le maintien de la prise du traitement à chaque visite ; • la dépendance aux opiacés selon : ✓ échelle des symptômes de manque à travers des échelles cliniques de sevrage¹⁸ aux opiacés COWS («Clinical Opiate Withdrawal Scale») et SOWS (« Subjective Opiate Withdrawal Scale ») ; ✓ échelle des effets du traitement sur la sensation de besoin d'opioïdes à travers le « Craving Visual Analogue Scale » (VAS) ; ✓ sévérité de l'addiction (ASI-Lite) • qualité de vie (questionnaire SF-36) ; • la tolérance.
Produits étudiés	• ZUBSOLV 5,7/1,4 mg et 1,4/0,36 mg (comprimé sublingual) • Buprénorphine 2 mg et 8 mg (J1-J2) (comprimé sublingual) • SUBOXONE 2/0,5 mg et 8/2 mg (à partir de J3) (comprimé sublingual)
Schéma de l'étude	Phase d'induction (J1-J2) en double aveugle soit par ZUBSOLV (1,4/0,36 mg progressivement jusqu'à 11,4/2,8 mg) soit par buprénorphine seule (2 mg progressivement jusqu'à 16 mg). Phase en ouvert (J3-J15) : - à J3, les patients précédemment traités par buprénorphine seule étaient traités par SUBOXONE à une dose équivalente; - puis les doses pouvaient être augmentées jusqu'à 17,1/4,2 mg pour ZUBSOLV et 24/6 mg pour SUBOXONE en fonction des symptômes cliniques ; Phase d'entretien (J15-J22) : Les patients traités par SUBOXONE étaient traités par ZUBSOLV et les patients précédemment traités par ZUBSOLV étaient traités par SUBOXONE, selon un facteur de conversion fixé de 5,7/8* (basé sur la buprénorphine). A J22, les patients ayant terminé l'étude pouvaient intégrer l'étude d'extension de suivi OX219-008. Le schéma illustre le protocole de l'étude sur une timeline de 22 jours. Il commence par une phase de Screening. À J1, les patients sont randomisés en deux groupes : ZUBSOLV et buprénorphine. Les deux groupes suivent leur traitement respectif jusqu'à J2. À J3, la phase en ouvert commence : le groupe buprénorphine est transféré vers SUBOXONE, et le groupe ZUBSOLV reste sur ZUBSOLV. À J15, les groupes se croisent : le groupe SUBOXONE est transféré vers ZUBSOLV, et le groupe ZUBSOLV reste sur ZUBSOLV. À J22, les patients peuvent rejoindre l'étude d'extension X219-008. Les dates de visites sont indiquées par des flèches vers le haut : J1, 2, 3, 4, 8, 15, 22.
Taille de l'échantillon	Le calcul de la taille de l'échantillon <i>Per Protocol</i> a été basé sur les co-critères de jugement principaux. Un total de 708 patients devait être inclus afin d'avoir 674 patients évaluable (337 patients dans chaque groupe). La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (risque alpha de 5% bilatéral) pour la différence entre les deux groupes étudiés devait être $\geq -10\%$ en termes de pourcentage de patients sous traitement maintenu à J15. Cette taille d'effectif permettait d'obtenir une puissance de 90% afin de mettre en évidence un taux de réponse de 80% pour le maintien du traitement à J15. Des études précédentes incluant des patients sous buprénorphine ont indiqué qu'un taux de 80% de maintien à J15 était une hypothèse raisonnable.

¹⁷ COWS («Clinical Opiate Withdrawal Scale»)

¹⁸ COWS («Clinical Opiate Withdrawal Scale») et SOWS (« Subjective Opiate Withdrawal Scale ») : Echelles évaluant la symptomatologie du sevrage aux opiacés. Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009 (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143185/>

Méthode de randomisation	Randomisation 1 :1 • ZUBSOLV 5,7/1,4 mg et 1,4/0,36 mg • buprénorphine 2 mg et 8 mg (J1-J2) puis SUBOXONE 2/0,5 mg et 8/2 mg (à partir de J3)
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse principale</u> L'analyse principale de non-infériorité a été réalisée sur la population Per Protocol (PP). Les co-critères de jugement principal ont été testés globalement au risque alpha de 5 % en test bilatéral. ZUBSOLV était considéré comme non-inférieur à SUBOXONE si la borne inférieure de l'IC95% de la différence des proportions de patients ayant maintenu leur traitement était $\geq -10\%$, correspondant à la marge de non-infériorité pré-spécifiée. Afin de contrôler l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des analyses, une approche séquentielle hiérarchique a été utilisée pour l'analyse des deux co-critères de jugement principaux selon l'ordre suivante : 1. La non-infériorité de ZUBSOLV à J15 versus SUBOXONE en analyse PP (risque alpha de 5%); 2. Si 1. est validé, la non-infériorité de ZUBSOLV versus buprénorphine à J3 en analyse PP (avec la même méthode). <u>Analyses de sensibilité</u> Si la non-infériorité était démontrée à J15 puis à J3, des analyses de supériorité en FAS étaient réalisées à J15 puis en cas de supériorité à J15, également à J3. La supériorité de ZUBSOLV était démontrée si la borne inférieure de l'IC95% de la différence des proportions était $\geq 0\%$. Si la supériorité dans la population FAS n'était pas démontrée, l'analyse hiérarchisée s'arrêtait. <u>Analyse des critères de jugement secondaires</u> Aucune méthode statistique d'ajustement du risque alpha n'a été utilisée pour la multiplicité des tests. <u>Populations d'analyses :</u> - population FAS (full-analysis set), définie par tous les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement, - population PP (Per Protocol), définie par tous les patients de la population FAS excepté ceux présentant des déviations majeures au protocole, - population de tolérance, définie par tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

* Tableau de conversion entre SUBOXONE et ZUBSOLV issue du rapport d'étude clinique

SUBOXONE	ZUBSOLV
8/2 mg	5,7/1,4 mg
10/2,5 mg	7,1/1,8 mg
12/3 mg	8,5/2,1 mg
14/3,5 mg	9,9/2,5 mg
16/4 mg	11,4/2,8 mg
18/4,5 mg	12,8/3,2 mg
20/5 mg	14,2/3,5 mg
22/5,5 mg	15,6/3,9 mg
24/6 mg	17,1/4,2 mg

Résultats :

► Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, 758 patients ont été randomisés et ont reçu un traitement dans les deux groupes de l'étude.

A J22, 524 patients (69,1%) ont terminé l'étude, 262 patients (68,4%) dans le groupe ZUBSOLV et 262 patients (69,9%) dans le groupe traitement de référence. A l'issue de la phase d'induction en double aveugle, 57 patients (7,5%) ont arrêté le traitement dont 31 patients sous traitement de référence et 6 patients sous ZUBSOLV. Durant la phase en ouvert (J3 à J15), 135 patient ont arrêté le traitement dont 70 patients sous ZUBSOLV et 69 patients sous traitement de référence. Le nombre d'arrêt de traitement de ZUBSOLV était plus important que le nombre d'arrêt de traitement de référence au cours de la phase en ouvert. L'inverse a été constaté au cours de la phase en double aveugle. L'analyse en Per Protocol a porté sur 655 patients.

La majorité des patients était d'origine ethnique blanche (83,1%) et 59,6% des patients étaient des hommes. L'âge moyen était 35,6 ans. La durée moyenne de la dépendance aux opioïdes était de 7,6 ans.

Parmi 752 patients, 595 (79,1%) ont déclaré avoir consommé de l'alcool au cours de leur vie et 49,3% dans les 30 jours précédant l'inclusion. Parmi 752 patients, 471 (62,6%) ont déclaré avoir consommé de l'héroïne au cours de leur vie et 54,4% dans les 30 jours précédant l'inclusion. Au total, 34,1% des patients avaient consommé de la méthadone dans leur vie et 13,1% dans les 30 jours précédant l'inclusion. La majorité des patients (69%) n'a pas reporté avoir utilisé de la buprénorphine au cours de leur vie alors que 78,6% des patients avaient déclaré avoir déjà consommé un autre opioïde ou analgésiques.

► Co-critères de jugement principaux

A J15, la non-infériorité de ZUBSOLV par rapport à SUBOXONE a été démontrée sur le critère de jugement principal (borne inférieure de l'IC95% de la différence entre les deux groupes > -10%), en analyse Per Protocol (tableau 3).

A J3, la non-infériorité de ZUBSOLV par rapport à buprénorphine a également été démontrée sur le critère de jugement principal (borne inférieure de l'IC95% de la différence entre les deux groupes > -10%), en analyse Per Protocol (tableau 3).

Les résultats de non-infériorité ont été confirmés dans la population FAS.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal (population PP)

Population PP		ZUBSOLV (N=329)	buprénorphine /SUBOXONE (N=326)
Maintien de la prise du traitement à <u>J15</u>			
Taux de patients ayant maintenu la prise du traitement, n (%)		273 (83,0%)	269 (82,5%)
Différence ZUBSOLV vs buprénorphine /SUBOXONE	Différence (Ecart-type)	0,5 (2,95)	
	[IC à 95 %]	[-5,3 ; 6,3]	
Maintien de la prise du traitement à <u>J3</u>			
Taux de patients ayant maintenu la prise du traitement, n (%)		309 (93,9%)	302 (92,6%)
Différence ZUBSOLV vs buprénorphine /SUBOXONE	Différence (Ecart-type)	1,3 (1,96)	
	[IC à 95 %]	[-2,6 ; 5,1]	

La borne inférieure de l'IC95% de la différence entre les deux groupes n'étant en revanche pas supérieure à 0, la supériorité de ZUBSOLV par rapport au traitement de référence sur le critère de jugement principal n'a pas été démontrée sur la population FAS. La différence entre les deux groupes n'a pas été statistiquement significative à J15 (p=0,87) et à J3 (p=0,44).

► Efficacité sur les critères de jugement secondaires (analyses exploratoires)

La multiplicité des critères secondaires notamment d'efficacité non hiérarchisés limitent l'interprétation de ces résultats. Ils sont donc à considérer à titre exploratoire. Les principaux résultats n'ont pas suggéré de différences statistiquement significatives concernant la dépendance aux opiacés, les échelles¹⁸ COWS et SOWS et l'échelle craving VAS.

8.1.3 Etude clinique de non-infériorité : ZUBSOLV versus la buprénorphine en monothérapie en phase d'induction

Référence	Etude de non-infériorité OX219-007
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité de ZUBSOLV par rapport à la buprénorphine en monothérapie pendant la phase d'induction en termes de maintien de la prise du traitement (en double aveugle jusqu'au J2 puis en ouvert).
Type de l'étude	Etude clinique de phase III, de non infériorité , prospective, randomisée, multicentrique, en groupes parallèles, versus buprénorphine.
Date et durée de l'étude	Avril 2013 à Août 2013 Etude de 42 jours incluant la phase de sélection (jusqu'à 14 jours) et la phase de traitement (28 jours).

Cadre et lieu de l'étude	43 centres aux Etats-Unis.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion	Patients : - homme et femme de 18 ans à 65 ans ; - respectant les critères de dépendance aux opioïdes comme définis dans le DSM-IV-TR¹⁶ ; - ayant des urines négatives à la buprénorphine avant la randomisation ; - s'abstenant de consommer des opioïdes autres que le traitement de l'étude et d'autres drogues addictives ; - montrant des symptômes de manque au moins modéré, défini comme un score de COWS ≥ 9 à J1.
Principaux critères d'exclusion	Patients : - traités antérieurement par de la buprénorphine en monothérapie; - traités par de la méthadone, de la buprénorphine ou de la naloxone 90 jours avant le début de l'étude.
Critère de jugement principal	Proportion de patients avec maintien de la prise du traitement à J3.
Parmi les critères de jugement secondaires	Les mêmes que l'étude OX219-006
Produits étudiés	• ZUBSOLV 5,7/1,4 mg et 1,4/0,36 mg (comprimé sublingual) • buprénorphine 2 mg et 8 mg (J1-J2) (comprimé sublingual)
Schéma de l'étude	J1-J2 : phase d'induction en double aveugle soit par ZUBSOLV (5,7/1,4 mg à J1 et 5,7/1,4 - 11,4/2,8 mg à J2) soit par buprénorphine (seul) (8 mg à J1 et 8 - 16 mg à J2) à dose fixe. J3-J28: phase d'entretien en ouvert, à J3, les patients précédemment traités par buprénorphine (seul) étaient traités par ZUBSOLV à une dose équivalente (5,7/1,4 mg ou 11,4/2,8 mg); puis les doses pouvaient être augmentées jusqu'à 17,1/4,2 mg pour ZUBSOLV en fonction des symptômes cliniques. A J28 : phase de suivi; les patients ayant terminé l'étude pouvaient intégrer l'étude d'extension de suivi OX219-008. Le schéma illustre le déroulement de l'étude. Il y a deux bras : Arm A (Direct OX219 induction) et Arm B (BUP to OX219 induction). Les visites sont marquées aux jours 1, 2, 3, 4, 8, 15, 22, et 29. Le traitement ZUBSOLV BUP/NAL est administré à partir du jour 1 jusqu'au jour 29.
Taille de l'échantillon	Le calcul de la taille de l'échantillon Per Protocol a été basé sur le critère de jugement principal. Afin de mettre en évidence un taux de réponse de 90% pour le maintien du traitement à J3, un total de 300 patients devait être inclus (150 patients dans chaque groupe). La borne inférieure de l'intervalle de confiance pour la différence entre les deux groupes étudiés devait être de 10%. Cette taille d'effectif permettait d'obtenir une puissance de 80%. Si la non-infériorité était démontrée, un test de supériorité était réalisé.
Méthode de randomisation	Randomisation 1 :1 • ZUBSOLV 5,7/1,4 mg et 1,4/0,36 mg • buprénorphine 2 mg et 8 mg
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse principale</u> L'analyse principale de non-infériorité a été réalisée sur la population Per Protocol (PP). Si la non-infériorité était démontrée, un test de supériorité était réalisé sur la population FAS. ZUBSOLV était considéré comme non-inférieur à buprénorphine si la borne inférieure de l'IC95% de la différence des proportions de patients ayant maintenu leur traitement à J3 était $\geq -10\%$, correspondant à la marge de non-infériorité pré-spécifiée. <u>Analyses de sensibilité</u> Une analyse de sensibilité a été réalisée sur la population FAS. La supériorité de ZUBSOLV était démontrée si la borne inférieure de l'IC95% de la différence des proportions était $\geq 0\%$. <u>Analyse des critères de jugement secondaires</u> Toutes les analyses ont été réalisées sur la population FAS.

Aucune méthode statistique d'ajustement du risque alpha n'a été utilisée pour la multiplicité des tests.

Populations d'analyses :

- population FAS (full-analysis set), définie par tous les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement,
- population PP (Per Protocol), définie par tous les patients de la population FAS excepté ceux présentant des déviations majeures au protocole,
- population de tolérance, définie par tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

Résultats :

Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, 310 patients ont été randomisés et ont reçu un traitement dans les deux groupes de l'étude. Parmi ces patients, 111 patients (35,8%) ont arrêté l'étude.

Après le J2, au cours de la phase en ouvert, en accord avec le schéma de l'étude :

- la proportion de patients prenant du ZUBSOLV (104 patients, 33,5%) était plus importante que la proportion de patients prenant de la buprénorphine (7 patients, 2,3%) ;
- la différence d'arrêt de traitement était négligeable entre les deux groupes.

Au cours de la phase en double aveugle, la proportion de patients ayant arrêté le traitement était plus importante dans le groupe prenant du ZUBSOLV que dans le groupe prenant de la buprénorphine.

Plus de patients ont arrêté le traitement au cours de la phase en ouvert qu'au cours de la phase en double aveugle (84 patients du groupe ZUBSOLV en phase d'induction et 27 patients du groupe buprénorphine en phase d'induction ont arrêté le traitement ZUBSOLV).

Parmi la totalité des patients, 99,7% ont déclaré avoir consommé de l'héroïne avant d'être inclus dans l'étude. Dans les 30 jours précédant l'inclusion, la proportion de patients ayant consommé de l'héroïne était similaire entre les deux groupes (environ 61%) et 10% des patients avaient utilisé de la méthadone.

Critère de jugement principal

A J3, la non-infériorité de ZUBSOLV par rapport au traitement de référence n'a pas été démontrée sur le critère de jugement principal, la borne inférieure de l'IC95% de la différence entre les deux groupes étant < -10% (marge de non-infériorité pré-spécifiée), en analyse Per Protocol.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal (population PP)

Population PP		ZUBSOLV (N=128)	buprénorphine (N=128)
Maintien de la prise du traitement à J3			
Taux de patients ayant maintenu la prise du traitement, n (%)		113 (88,3%)	122 (95,3%)
Différence ZUBSOLV vs buprénorphine	Différence	-7 (3,40)	
	[IC à 95 %]	[-13,7 ; -0,4]	

Efficacité sur les critères de jugement secondaires (analyses exploratoires)

La multiplicité des critères secondaires notamment d'efficacité non hiérarchisés limitent l'interprétation de ces résultats. Les principaux résultats sur les échelles de mesure des symptômes de manque (COWS, SOWS et craving VAS) n'ont pas suggéré de différences statistiquement significatives entre les deux groupes.

08.2 Qualité de vie

Compte tenu du caractère exploratoire du critère secondaire de qualité de vie présenté dans les études OX219-006 et OX219-007 et du caractère ouvert d'une partie de l'étude (cf. rubrique 8.1), les données disponibles ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur l'évaluation de la qualité de vie.

08.3 Tolérance/Effets indésirables

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etudes OX219-006 et OX219-007

► Etude OX219-006

Au cours de la phase en double aveugle, le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) lié au traitement a été légèrement plus important dans le groupe ZUBSOLV (15,9%) que dans le groupe buprénorphine (14,7%). Les EI les plus fréquents (avec une incidence supérieure à 5%) ont été des troubles gastro-intestinaux (7,5%) et des troubles psychiatriques (6,9%). La proportion de ces EI était similaire entre deux groupes. La majorité des EI était de sévérité légère à modérée. Un cas de nausées sévères a été reporté à 0,3% dans chacun des groupes.

Un événement indésirable grave considéré non lié au traitement a été rapporté pour un patient dans chaque groupe.

Au cours de la phase en ouvert, avant le « switch », le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) a été plus important dans le groupe ZUBSOLV (23,8%) que dans le groupe buprénorphine (16,3%). Cependant, le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement indésirable lié au traitement a été similaire. Un cas sévère a été rapporté dans le groupe ZUBSOLV.

Aucun décès n'a été rapporté au cours des 2 phases de l'étude.

► Etude OX219-007

Au cours de la phase en double aveugle, le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) lié au traitement a été légèrement plus important dans le groupe buprénorphine (24,5%) que dans le groupe ZUBSOLV (20,6%). Les EI les plus fréquents (avec une incidence supérieure à 5%) ont été des troubles gastro-intestinaux (12,6%) avec des nausées (7,7%), des maux de tête (5,8%), de façon similaire entre les deux groupes et des troubles psychiatriques avec des insomnies (7,1% dans le groupe sous buprénorphine et 2,6% dans le groupe ZUBSOLV). La majorité des EI était de sévérité légère à modérée. Un événement indésirable grave considéré comme non lié au traitement a été rapporté pour un patient dans le groupe ZUBSOLV. Il s'agissait d'une acidocétose diabétique.

Au cours de la phase ouverte, 96 patients (33%) ont rapporté des événements indésirables. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) lié au traitement a été plus important dans le groupe buprénorphine (20,9%) que dans le groupe ZUBSOLV (16,3%). Des événements graves ont été rapportés pour 2 patients (0,7%) dans le groupe buprénorphine, mais aucun cas n'a été considéré comme lié au traitement. Il s'agissait d'un cas de tentative de suicide et d'un cas de bactériémie suite à une pyélonéphrite.

Aucun décès n'a été rapporté au cours des 2 phases de l'étude.

8.3.1.2 Etude OX219-008 : phase d'extension des études OX219-006 et OX219-007

L'objectif principal de cette étude multicentrique, en ouvert, issues des deux études précédentes, était d'évaluer la tolérance à long terme de ZUBSOLV (24 semaines). Les principaux critères de jugement secondaires ont porté sur l'efficacité de ZUBSOLV en termes de maintien sous traitement des patients, des effets du traitement sur les symptômes de sevrage, sur le craving des opioïdes. Aucun calcul de la taille de l'échantillon n'a été calculé. Tout patient ayant été inclus dans l'étude OX219-006 ou OX219-007 et n'ayant pas considéré un risque suicidaire au cours des trois derniers mois pouvait être inclus.

► Résultats descriptifs

Un total de 665 patients ont suivi cette étude, 475 patients issus de l'étude OX219-006 et 190 patients issus de OX219-007. Parmi ces patients, 292 ont terminé l'étude et 373 ont été retirés de l'étude au bout de 92,7 jours en moyenne.

L'âge moyen était 36,8 ans. La durée de la dépendance était en moyenne 7,9 ans. La majorité des patients était des hommes caucasiens.

L'exposition moyenne au traitement était de 111,1 jours. Parmi les 665 patients, 38,8% ont eu un événement indésirable dont 10,7% considéré comme lié au traitement. Les EI plus fréquents ont été des céphalées (3,2%) et de la constipation (3%). Les principaux EI liés au traitement (avec une fréquence au moins supérieure à 5%) étaient des troubles gastro-intestinaux (4,8%) majoritairement consécutifs à une constipation (2,9%). Un cas de dépression sévère ayant conduit à l'arrêt du traitement a été rapporté. Au total, 14 patients (2%) ont arrêté le traitement suite à des effets indésirables comme la fatigue, des vomissements, une dépression et de constipation.

Il y a eu deux décès, un dû aux effets de l'héroïne et l'autre dû à une maladie cardiovasculaire. Ces cas ont été rapportés à la fin de l'étude ou après plus de 3 jours après la dernière dose de traitement et ont été considéré comme non lié au traitement.

8.3.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables décrits à la rubrique 4.8 du RCP de SUBZOLV correspond à celui du produit de référence SUBOXONE.

« Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment observés durant les études cliniques pivots ont été la constipation et des symptômes fréquemment associés au sevrage (c.-à-d. insomnie, céphalée, nausée, hyperhidrose et douleur). Certains cas de convulsions, de vomissements, de diarrhées, de valeurs augmentées de la fonction hépatique ont été considérés comme graves. »

Les effets indésirables signalés sont issus de la surveillance post-commercialisation et des effets indésirables rapportés dans les études cliniques pivots dans lesquelles 342 patients sur 472 (72,5 %) ont rapporté des effets indésirables.

A noter que comme précisé dans le RCP, en cas de mauvais usage du médicament par voie intraveineuse, certains effets indésirables sont attribués à la mauvaise utilisation plutôt qu'au médicament. Ceux-ci incluent des réactions locales, parfois septiques (abcès, cellulite), une hépatite aiguë potentiellement grave et d'autres infections aiguës comme la pneumonie ou l'endocardite. Chez les patients ayant une pharmacodépendance marquée, la première administration de buprénorphine peut produire un syndrome de sevrage du médicament similaire à celui induit par la naloxone.

8.3.3 Données issues du PGR

Un Plan de Gestion des Risques (PGR) a été mis en place pour ZUBSOLV en novembre 2017 (version 1.0 du 10/11/2017).

Les risques importants identifiés sont :

- Surdosage fatal ;

- Insuffisance respiratoire sévère (mécanisme de décès par surdosage) ;
- Utilisation chez les patients souffrant d'alcoolisme / de delirium tremens ;
- Mésusage et/ou abus (injection / voie intranasale / usage pédiatrique) ;
- Hépatique, effets hépatiques, utilisation chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ;
- Dépendance ;
- Syndrome de sevrage ;
- Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement (effets sur le nouveau-né et le nourrisson) ;
- Dépression du système nerveux central (effets sur la capacité de conduite) ;
- Réactions allergiques ;
- Différences de posologie entre ZUBSOLV et d'autres formulations de buprénorphine indiquées dans le traitement de substitution aux opiacés.

Les risques importants potentiels sont :

- Utilisation chez les patients souffrant de blessure à la tête et d'augmentation de la pression intracrânienne ;
- Œdème périphérique.

Les informations manquantes sont :

- Patients âgés > 65 ans ;
- Enfants < 15 ans.

08.4 Résumé & discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription de ZUBSOLV, qui est un médicament hybride dont l'AMM repose en partie sur les résultats d'essais cliniques du médicament de référence, la SUBOXONE, à base de buprénorphine et de naloxone commercialisée sous deux dosages différents en 2/0,5 mg et 8/2 mg. Pour ZUBSOLV, sont mis à disposition des dosages complémentaires, plus faibles à 0,7/0,18 mg, 1,4/0,36 mg, 2,9 /0,71 mg, 5,7/1,4 mg, et plus forts à 8,6/2,1 mg et 11,4/2,9 mg. Les deux traitements sont des comprimés sublinguaux, et sont tous deux indiqués dans le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes.

En tant que médicament hybride avec une formulation nouvelle, l'efficacité et la tolérance de ZUBSOLV reposent sur les données disponibles de la spécialité SUBOXONE, des données d'études pharmacocinétiques, des études cliniques de non infériorité et une étude de suivi sur 24 semaines.

L'étude principale de bioéquivalence (étude OX219-014), réalisée chez des volontaires sains, a comparé deux niveaux de dosages : ZUBSOLV 11,4/2,9 mg à SUBOXONE 16/4 mg et ZUBSOLV 2,9/0,71 mg à SUBOXONE 4/1 mg (les autres dosages ayant été exonérés d'études par l'EMA). , Les limites de l'intervalle de confiance ayant été compris entre 80% et 125%, la bioéquivalence a été démontrée entre ZUBSOLV 2,9/0,71 mg et SUBOXONE 16/4 mg. Les résultats ont été cependant non statistiquement significatifs pour le dosage plus faible avec une exposition à la buprénorphine suite à l'administration de ZUBSOLV d'environ 20% plus faible que suite à celle de SUBOXONE (ratio C_{max} = 81,2 (IC 90% [77,77 ; 88,94])).

D'autre part, les résultats ont mis en évidence un temps de dissolution médian plus faible avec ZUBSOLV 11,4/2,9 mg (8,5 minutes) qu'avec SUBOXONE 16/4 mg (16,2 minutes).

Les résultats d'efficacité sont issus de deux études cliniques de non infériorité, randomisées, (les études OX219-006, OX219-007) qui ont inclus un total de 1 068 patients dépendant aux opioïdes.

Dans l'étude OX219-006, la non-infériorité de ZUBSOLV a été démontrée dans la population en Per Protocol, sur les co-critères de jugement principaux selon l'ordre suivant :

- Le taux de patients ayant maintenu la prise du traitement à **J15** chez les patients ayant pris ZUBSOLV par rapport aux patients ayant pris **SUBOXONE**; la borne inférieure de l'intervalle de confiance ayant été supérieure à la marge pré-définie (-10%),
- Le taux de patients ayant maintenu la prise du traitement à **J3** (fin de la phase d'induction en comparaison à la buprénorphine seule) chez les patients ayant pris ZUBSOLV par rapport aux patients ayant pris **de la buprénorphine seule** ; la borne inférieure de l'intervalle de confiance ayant été supérieure à la marge pré-définie (-10%),

Dans l'étude OX219-007, la non-infériorité de ZUBSOLV par rapport à **la buprénorphine seule** n'a pas été démontrée sur le critère de jugement principal à J3, la borne inférieure de l'IC95% de la différence entre les deux groupes étant inférieure à -10%, en analyse Per Protocol.

Ces études cliniques ont été réalisées aux Etats-Unis avec les spécialités SUBOXONE commercialisées aux Etats-Unis dont la formulation diffère de celle européenne uniquement par un agent de coloration. Au vu des caractéristiques des patients similaires à ceux traités en France, les résultats peuvent être transposables à la population traitée en France.

A noter que les schémas thérapeutiques ont spécifié une phase d'induction comparant ZUBSOLV à la buprénorphine. Ce schéma particulier est dû au fait que l'AMM initiale octroyée par la FDA¹⁹ en 2013 limitait l'indication dans l'entretien du traitement de pharmacodépendance aux opioïdes chez les patients ayant eu au préalable une phase d'induction avec de la buprénorphine seule. Depuis 2013, le libellé de l'AMM aux Etats-Unis est aussi large que celui de l'AMM en France autorisant la prescription de ZUBSOLV dès l'induction du traitement.

L'étude OX219-008 a évalué la tolérance à long terme de ZUBSOLV. Les principaux événements indésirables liés au traitement, avec une fréquence au moins supérieure à 5%, étaient des troubles gastro-intestinaux (4,8%) majoritairement consécutifs à une constipation (2,9%).

Il y a eu deux décès à la fin de l'étude, un dû aux effets de l'héroïne et l'autre dû à une maladie cardiovasculaire. Ces cas ont été considérés comme non liés au traitement. Au total, 14 patients (2%) ont arrêté le traitement suite à des événements indésirables comme la fatigue, des vomissements, une dépression et de constipation.

Aucune étude clinique n'a évalué les dosages à 0,7/0,18 mg et 2,9/0,71 mg cependant aucun problème de tolérance n'a été mis en évidence aux Etats-Unis depuis leur commercialisation en 2015. De plus, ces options de dosages sont nécessaires pour une bonne prise en charge et le profil de tolérance est cohérent avec celui de SUBOXONE.

Discussion :

Les avantages présentés de ZUBSOLV sont une meilleure biodisponibilité (avec une exposition aux métabolites de 20% à 30% plus faible sous ZUBSOLV que sous SUBOXONE), une dissolution rapide et une acceptabilité améliorée par l'atténuation de l'amertume du traitement. Ces caractéristiques peuvent représenter une option utile autant pour les usagers que pour les équipes soignantes lors notamment d'une prise supervisée. De plus, la mise à disposition de dosages complémentaires répond à un besoin clinique permettant notamment l'arrêt progressif des traitements, le maintien éventuel de patients stabilisés à des posologies inférieures à 2 mg par jour et minimisant le risque de rechute. Néanmoins, cette formulation nécessite des précautions d'utilisation par rapport aux autres spécialités à base de buprénorphine, notamment SUBOXONE car ZUBSOLV n'est pas interchangeable avec d'autres formulations de médicaments à base de buprénorphine en comprimés sublinguaux. Les posologies et les doses sont différentes pour un patient donné, ce qui nécessite une vigilance particulière de la part des cliniciens. De plus, il n'est actuellement pas possible d'apprécier dans quelle mesure ZUBSOLV pourrait réduire ou augmenter le mésusage (injection et trafic) dont fait l'objet la buprénorphine en France.

D'autre part, la portée des résultats est limitée par les points suivants :

¹⁹ FDA. AMM ZUBSOLV. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204242s000lbl.pdf

- Le calendrier de recueil des critères de jugement à très court terme alors que l'intérêt du traitement substitutif réside dans son observance à moyen terme (a minima) et à long terme (dans l'idéal) ;
- Les schémas d'études complexes, ne permettant pas d'avoir une comparaison simple et interprétable ;
- L'absence d'étude d'un avantage de cette présentation en compensation de la réduction d'efficacité consentie pour conclure à la non infériorité, ce d'autant que l'effet de la différence de goût sur le maintien de la substitution eu pu être étudié ;
- le schéma thérapeutique prenant en compte une phase d'induction ne permet pas d'avoir des groupes comparables ; de plus la comparaison à J3 peut sembler prématuré sur le plan clinique et pharmacologique au regard de la durée d'action de la buprénorphine,

Sur la base des données d'efficacité et de tolérance et des traitements déjà disponibles dans la prise en charge de la pharmacodépendance aux opioïdes, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de ZUBSOLV sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des patients. En conséquence, ZUBSOLV apporte une réponse partielle au besoin de santé médical à disposer d'alternatives thérapeutiques efficaces et qui amélioreraient l'adhérence tout en réduisant le risque de mésusage.

08.5 Programme d'études

Aucune activité spécifique additionnelle de pharmacovigilance n'est prévue dans le cadre du plan de pharmacovigilance.

L'étude de phase II OX219-011 dont le protocole est en discussion avec la FDA aura pour but d'évaluer la tolérance cardiaque (en particulier les effets sur le QT) de ZUBSOLV par rapport à la méthadone.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

Deux agonistes des récepteurs μ aux opiacés sont utilisés en France dans le cadre d'un traitement de substitution aux opiacés :

- la méthadone, classée comme stupéfiant dont la prescription ne peut être instaurée que dans un CSAPA ou un établissement de soins,
- la buprénorphine haut dosage (BHD) sous la forme de SUBUTEX (médicament princeps) et ses génériques ou sous la forme de SUBOXONE (association BHD/naloxone), dont la prescription ne peut être instaurée par des médecins de ville.

Le choix du traitement substitutif aux opiacés doit être fait au cas par cas. Les différences de règles de prescription et les disparités dans l'offre de soins influent encore beaucoup sur ce choix du médicament de substitution aux opiacés par les patients et les prescripteurs. Cependant, la méthadone serait plus particulièrement adaptée en cas de :

- dépendance sévère,
- difficultés à renoncer à l'injection,
- comorbidité psychiatrique,
- polyconsommation (alcool, BZD, cocaïne),
- situation de grande précarité sociale,
- patients pour lesquels un traitement antalgique morphinique est nécessaire.

La buprénorphine, par le faible risque d'overdose qui lui est associé et son cadre de prescription plus souple, est un traitement de première intention. Néanmoins, son effet opiacé partiel peut

induire une moindre stabilisation chez certains patients. L'amertume et le temps de dissolution peuvent parfois être considérés comme un inconvénient.

Le bénéfice thérapeutique de l'association BHD/naloxone est un moyen thérapeutique supplémentaire, principalement en primo prescription de BHD, chez un patient injecteur informé des particularités et des limites du médicament et souhaitant disposer d'une telle aide médicamenteuse. Cependant, l'association à la naloxone n'empêche pas le mésusage.

Les patients sous traitements de substitution aux opiacés diffèrent dans leur perception de ces traitements, entre médicaments et drogues. L'usage détourné est davantage marqué pour la buprénorphine que pour la méthadone, plus rarement injectée, dont le mode de dispensation est plus contrôlé, mais dont le mésusage peut provoquer des overdoses, avec une incidence des décès nettement plus élevée qu'avec la buprénorphine.

Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

ZUBSOLV est un traitement de 1^{ère} intention de la pharmacodépendance aux opioïdes chez les patients adultes et adolescents âgés de plus de 15 ans ayant accepté d'être traités pour leur addiction, au même titre que SUBOXONE, son médicament de référence, et la buprénorphine.

Ce médicament doit s'intégrer dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

La Commission souligne que, bien que ZUBSOLV ait une meilleure biodisponibilité que SUBOXONE, un temps de désintégration plus rapide et un goût mentholé, aucune étude clinique n'a documenté un intérêt de ZUBSOLV par rapport à SUBOXONE en termes d'amélioration de l'observance ou de la qualité de vie.

Néanmoins, étant donné le temps de dissolution relativement plus rapide et la mise à disposition d'un panel de dosages plus large que pour SUBOXONE, ZUBSOLV peut permettre un confort d'utilisation et peut représenter une option utile autant pour les usagers que les équipes soignantes lors d'une prise supervisée (en milieu carcéral par exemple).

Enfin, la CT rappelle la non interchangeabilité entre ZUBSOLV et SUBOXONE et souligne le risque de confusion entre ces deux médicaments. Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

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

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► La dépendance aux opiacés expose à des symptômes de tolérance pharmacologique, des manifestations de sevrage et à toutes les conséquences psycho-comportementales et sociales de la perte du contrôle de la consommation. De par leur puissance addictive, ces substances exposent à des risques de surdose mortelle. La pratique d'injections expose à des risques de contaminations infectieuses (infection HIV et hépatite C). La prévalence de troubles psychiques concomitants est très élevée.

► ZUBSOLV est un traitement substitutif de la dépendance avérée aux opiacés.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

► Au même titre que les spécialités à base de buprénorphine et de naloxone en comprimés sublinguaux, est un traitement de première intention. Ce médicament doit s'intégrer dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la pharmacodépendance aux opiacés en termes de comorbidités psychiatriques, de complications somatiques et de conséquences sociales sévères,
 - l'incidence des complications somatiques telles que des overdoses ou des infections virales liées aux modalités d'usage chez les patients dépendants aux opiacés injectables,
 - du besoin médical et de santé publique dans l'amélioration de la prise en charge de la toxicomanie, des conséquences délétères de l'injection I.V. de ces drogues et du possible usage détourné des traitements de substitution,
 - l'absence de démonstration du bénéfice de cette nouvelle présentation sur la qualité de vie,
- la Commission considère que, bien que le sevrage de la dépendance aux opiacés présente un intérêt pour la santé publique, ZUBSOLV n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à ses alternatives.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZUBSOLV est important dans l'indication de l'AMM.

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

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les résultats des deux études cliniques de non infériorité ayant comparé ZUBSOLV à SUBOXONE (son médicament de référence) et à la buprénorphine seule,
 - l'intérêt pratique de cette formulation en raison de sa désintégration plus rapide et un meilleur goût par rapport à la SUBOXONE, sans donnée clinique permettant d'étayer un avantage en termes de qualité de vie ou d'observance,
- la Commission considère que les spécialités ZUBSOLV n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SUBOXONE.**

010.3 Population cible

Selon le rapport de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) de Février 2018²⁰, le nombre de bénéficiaires d'une délivrance de médicaments de substitution aux opiacés s'est stabilisé depuis ces 6 dernières années et est environ de 180 000 personnes dont 30 000 dans les centres de soins, d'accompagnement, et de prévention en addictologie (CSAPA), dans les structures hospitalières et en prison. La buprénorphine, hors association avec la naloxone, reste le traitement le plus fréquent chez environ deux tiers des patients.

Parmi les prescriptions en ville en 2016, environ 150 000 personnes ont bénéficié d'un remboursement de médicaments de substitution aux opiacés²¹, 63% des bénéficiaires ont reçu de la buprénorphine à haut dosage, soit environ **95 000 personnes**.

²⁰ Tableau de bord « traitement de substitutions aux opiacés ». Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), Février 2018.

²¹ Données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'Assurance maladie (EGB), 2016.

La population de ZUBSOLV peut plus spécifiquement être celle pour lesquelles un mésusage est anticipé ou constaté et les patients incarcérées.

Parmi les sujets fréquentant les Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), les traitements agonistes de la dépendance aux opioïdes (méthadone et buprénorphine) représentent les produits présentant le problème le plus important ou motivant la prise en charge chez 2,6% d'entre eux, soit environ 7500 personnes par an, avec une hausse du sniff et de l'inhalation de la buprénorphine et une baisse de son injection.

En détention, environ 8% des détenus bénéficient un jour donné d'un traitement agoniste de la dépendance aux opioïdes (soit environ 5 600 personnes) (Enquête PREVACAR, 2008-2009). Approximativement 60% d'entre eux bénéficient d'un traitement par buprénorphine (soit environ 3 300 personnes).

Cependant, dans le cadre d'une prise en charge à long terme du patient, il est important que l'éventail des traitements disponibles en milieu carcéral et en ville reste le même. De plus, la supervision des traitements ne peut pas se substituer à une prise en charge globale.

Estimation

La population cible de ZUBSOLV est celle des sujets dépendants aux opiacés débutant ou continuant un traitement par buprénorphine haut dosage en France, soit environ 100 000 personnes.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Les conditionnements en boîte de 28 comprimés ne sont pas adaptés aux conditions de prescription, selon l'indication, la posologie et la durée de traitement, et de délivrance fractionnée de 7 jours. Elles contraignent au déconditionnement systématique pour respecter la règle du fractionnement par 7 jours.

En conséquence, la Commission demande la mise à disposition en ville et à l'hôpital d'un conditionnement en boîte de 7 comprimés conformément aux conditions de prescription et de délivrance dans les meilleurs délais.