



# LE BULLETIN DU CEIP

CENTRE MIDI-PYRENEES D'EVALUATION ET D'INFORMATION SUR LA PHARMACODEPENDANCE



## **CONTROVERSE : FALLAIT-IL ATTRIBUER UNE AMM À UN GENÉRIQUE DE LA BUPRENORPHINE ?**



La commercialisation de la buprénorphine « haut dosage », comme médicament de substitution, en France en 1996 (sous le nom de Subutex®) et aux USA en 2002, a assurément amélioré la prise en charge des sujets dépendants aux opiacés. Elle a permis notamment la réduction d'usage des drogues illicites chez de nombreux patients, une resocialisation de beaucoup d'entre eux et une diminution du nombre de décès par overdose dans notre pays.

Depuis avril 2006, est apparu sur le marché un générique du Subutex®: la buprénorphine Arrow®, comprimés sub-linguaux (aux mêmes dosages de 0,4, 2 et 8 mg). Ses indications sont identiques à celles du Subutex® avec une prise en charge réservée aux adultes et adolescents de plus de 15 ans volontaires pour recevoir un traitement de substitution dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

***Cet octroi d'AMM a conduit à un certain nombre de discussions au sein du CEIP de Toulouse.***

***Nous avons essayé de les transcrire ci-dessous. N'hésitez pas à nous donner votre avis.***

### **NON : J.L. MONTASTRUC**

Comme indiqué ci-dessus, les bénéfices apportés par la buprénorphine depuis sa mise sur le marché sont indéniables : ce médicament a permis de sauver de nombreuses vies de sujets pharmacodépendants tout en assurant leur retour dans un milieu socialisé. Cependant, on parle moins souvent des risques et mésusages liés à ce médicament opiacé. Rappelons ici les effets indésirables de la buprénorphine de type morphinique : constipation, céphalées, nausées et vomissements, troubles du sommeil, hypersudation...ou encore, chez les utilisateurs réguliers d'héroïne ou de morphine, le risque de

syndrome de sevrage après administration de buprénorphine (expliqué par ses propriétés d'agoniste partiel des récepteurs opioïdes  $\mu$ ). Ces effets indésirables comprennent aussi un risque hépatique (peut-être du à la chute tensionnelle) et aussi de dépression respiratoire, parfois létale (surtout en association avec les benzodiazépines). En fait, le danger majeur de la buprénorphine a trait à sa possibilité d'usage détourné. Selon l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies, la part détournée concernerait 6 à 40% du Subutex® délivré en France. Certains affirment que la majorité de la buprénorphine consommée en France l'est dans un cadre détourné avec des risques infectieux et nécrotiques (voire même cardiaques) graves.

Dans ces conditions, que devons-nous attendre d'un générique de la buprénorphine ? Les premières questions ont trait à la ***véritable bioéquivalence du générique***. On connaît les difficultés concernant tout générique en général : le générique n'est jamais identique au princeps en terme de biodisponibilité. Un générique d'un produit à marge étroite comme la buprénorphine peut donc faire courir un risque certain (type surdosage opiacé, dépression respiratoire...). Le générique est-il strictement bioéquivalent ? ou seulement globalement bioéquivalent ? Les deuxièmes interrogations concernent ***le problème du détournement et des auto-injections*** : le générique présente-t'il une garantie réelle de supériorité dans ce domaine par rapport au Subutex® ? Est-on sûr que le générique ne sera pas une source supplémentaire de trafic ? Que se passera-t-il dans la rue lors de l'association en usage détourné Subutex® + générique ? Certains répondent en indiquant que ce générique sera moins cher dans la rue et réduira le trafic de Subutex®. Pour nous, le générique multipliera, assurément, par deux l'offre d'usage détourné et

donc les risques. Un générique d'un médicament dangereux est toujours trop dangereux !

En l'absence de réponses validées dans la vraie vie à ces questions, toute mise à disposition d'un générique du Subutex® nous semble prématurée. Il vaut mieux faire porter nos efforts de surveillance, de formation et d'information sur le seul princeps, déjà si difficile à bien prescrire.

### OUI : M. LAPEYRE-MESTRE

Depuis plusieurs années, la France a développé un programme d'utilisation des médicaments génériques, dans le cadre d'un objectif de maîtrise des dépenses de santé. Depuis 2000, l'utilisation des médicaments génériques s'est développée significativement, puisque leur consommation a presque doublé. Dans ce contexte général, comment justifier la mise sur le marché d'une forme générique de buprénorphine ? :

1. Comme pour tout médicament générique, la buprénorphine Arrow® présente un prix de vente inférieur à celui de la spécialité Subutex® permettant de faire passer le *coût* du traitement journalier pour un patient traité par 8 mg de buprénorphine de 3,17 euros à 2,67 euros avec le générique. Cette « économie » est à la fois non négligeable pour le patient mais également pour l'Assurance Maladie et la collectivité. Il faut rappeler que, au cours des dernières années, le Subutex® a occupé la 17ème place de l'ensemble des médicaments remboursés par l'Assurance Maladie.

2. L'existence d'une forme générique pourra permettre aux médecins de *prescrire éventuellement en DCI*, et au pharmacien de substituer si le patient est d'accord. Cette approche, promue pour l'ensemble des médicaments et rationalisant à la fois la prescription et la prise des médicaments par les patients, pourrait permettre de diminuer l'attraction du nom de marque (« Sub », « B8 », etc...). Bien que l'on prête aux sujets dépendants une connaissance pharmacologique des médicaments, ils sont plus sensibles à la « marque », comme n'importe quel

consommateur. Lorsque existait sur le marché un générique du Rohypnol® (flunitrazépam RPG®, disparu en 2002), nous n'avons pas retrouvé de notifications de détournement d'usage du générique dans les différents indicateurs des CEIP (enquête OSIAP, OPPIDUM, notification spontanée). De même, pour le zolpidem, les notifications de ce médicament concernent quasi exclusivement la spécialité Stilnox® elle-même, alors que ses génériques représentaient plus d'un tiers des ventes de ce médicament en 2004.

3. On peut craindre que la mise sur le marché d'une nouvelle forme générique d'un médicament entraîne *une augmentation de l'utilisation de ce produit*. La commercialisation d'un générique de la fluoxétine Prozac® en octobre 2001, n'a pas été suivie d'une augmentation des données de vente de l'ensemble des spécialités à base de fluoxétine, et ce n'est pas le seul exemple. Pour la buprénorphine, on peut en plus s'inquiéter d'un risque plus important de détournement d'usage. Cependant, si on ne peut aujourd'hui prédire ce que sera l'évolution de l'utilisation de la buprénorphine générique au cours des prochains mois, l'existence d'un plan de gestion des risques dès la mise sur le marché du médicament permettra peut être de réagir plus vite qu'avec le Subutex®.

4. À l'heure où certains mettent en avant, sans raison objective, le risque d'une diminution de l'accessibilité de la buprénorphine en cas de classement comme stupéfiant, il faut au contraire souligner que l'existence d'un générique de la buprénorphine ne pourra que favoriser *l'accès aux médicaments* de substitution des populations les plus démunies. Ceci est vrai en France avec une économie substantielle faite par la collectivité sur l'usage de ce produit, mais aussi dans d'autres pays (Europe ou ailleurs) n'ayant pas forcément les moyens d'un accès de masse à un médicament permettant d'obtenir des résultats positifs dans la prise en charge de la substitution de la dépendance aux opiacés.

Comme pour le Subutex®, les risques d'abus et de mésusage de la buprénorphine générique existent. La mise sur le marché de la buprénorphine Arrow® s'est accompagnée d'un courrier spécifique vers les médecins prescripteurs et les pharmaciens d'officine leur rappelant les conditions de prescription et de délivrance de la buprénorphine dans le cadre de la prise en charge de la dépendance aux opiacés. Cette information a aussi pour objectif de rappeler encore que **toute connaissance de détournement d'usage, d'abus ou d'effets indésirables liés à ce type d'usage chez les patients traités par buprénorphine** doit faire l'objet de notification, soit aux centres d'Evaluation et d'Informations sur les Pharmacodépendances, soit aux centres Régionaux de Pharmacovigilance.

Nous vous rappelons qu'en dehors des périodes d'enquête, tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave ou inattendu, notamment suspecté lors de la présentation d'une ordonnance falsifiée, doit être déclaré obligatoirement au CEIP (Décret du 31 mars 1999). N'hésitez pas à nous contacter au 05 62 26 06 90 ou à nous envoyer vos observations par courrier, ou fax : 05 61 25 51 16 , ou e-mail :

[ceip.toulouse@cict.fr](mailto:ceip.toulouse@cict.fr)

Site Internet <http://www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr>