

COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

*Compte-rendu de la 91^{ème} réunion du 17 février 2011
Adopté à la réunion du 21 avril 2011*

1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS	3
2. QUORUM	3
3. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU 17 DECEMBRE 2010	3
4. POINT SUR LE SUIVI RENFORCE DU SUBUTEX® (BUPRENORPHINE) ET DE SES GENERIQUES ..	4
5. EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DEPENDANCE DU RIVOTRIL® (CLONAZEPAM)	18
6. PRESENTATION DU PROJET DE RECOMMANDATIONS GALENIQUES VISANT A LIMITER LE DETOURNEMENT DE LA VOIE D'ADMINISTRATION.....	24

LISTE DES PARTICIPANTS

ÉTAIENT PRÉSENTS

MEMBRES DE LA COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

Mme RICHARD représentant le Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé,

M. BELLO, représentant le Directeur Général de la Santé,

M. LARREGLE, représentant le Directeur Général des Douanes et Droits Indirects,

Mme PFLETSCHINGER, représentant le Président de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie,

Mme CANARELLI, représentant le Directeur de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies,

Mme GUILLEMER, représentant le Directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail,

M. RAULT, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins,

Mme DURAND, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens,

M. JULIEN, représentant le Directeur des Sports,

- En qualité de personnalités choisies en raison de leur compétence en pharmacologie : M. MALLARET (Président), M. THIRION (Vice-Président),
- M. BORDET (membre titulaire), M. LAGIER (membre titulaire), Mme LAPEYRE-MESTRE (membre titulaire)
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge des addictions : M. BINDER (membre titulaire), M. QUESTEL (membre suppléant n'ayant pas voix délibérative), M. MAGNIN (membre titulaire), M. KAMMERER (membre suppléant n'ayant pas voix délibérative),
- En qualité de psychiatre : M. BAILLY (membre titulaire),
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge de la douleur : M. SERRIE (membre titulaire), Mme COLLIN (membre suppléant n'ayant pas voix délibérative),
- En qualité de toxicologue analyste : M. PEPIN (membre titulaire),
- En qualité de pharmacien hospitalier : M. BEAUVÉRIE (membre titulaire),
- En qualité de représentant de l'Académie de Pharmacie : M. LAMARCHE (membre titulaire),
- En qualité de représentant des producteurs de matières premières stupéfiantes ou psychotropes : Mme AVRIL (membre titulaire).

PARTICIPAIENT À LA RÉUNION

Dans le cadre du point 3 :

Mme CHOLLEY (CNAMTS), M. SANZOY (MILDT), M. COLLIN (Afsasps), Mme SAUSSIÉ (Afsasps),

Les représentants des laboratoires Biocodex, Biogaran, Eg Labo, Grünenthal, Expanscience, Labopharm, Méda Pharma, Sandoz, Thérabel Lucien Pharma et Zydus France.

Dans le cadre du point 4 :

Mme CHOLLEY (CNAMTS), M. SANZOY (MILDT), Mme FRAUGER (CEIP de Marseille), Mme SALAZAR (Afsasps)

Dans le cadre du point 5 :

M. SANZOY (MILDT), M. LE BOISSELIÉ (CEIP Caen)

SECRETARIAT DE LA COMMISSION

M. COLLIN, Mme FABREGUETTES, Mme MESSINA, Mme STIRNWEISS.

ÉTAIENT EXCUSÉS

M. GÉNY, représentant le Chef de l'Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants,

Mme ARDITTI, représentant le réseau de Toxicovigilance,

Mme DORLÉAC, représentant le Directeur général de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services,

M. CARON, Président de la Commission nationale de pharmacovigilance,

M. DELILE, Mme GIBAJA, Mme JOLLIET, M. KARILA, Mme LASSALE, M. LAVAL, M. MAGNIN,

M. MONTASTRUC, M. POLOMENI, M. QUENEAU, M. ROBINET, Mme SIBENALER, Mme THEVENOT.

M. VALETTE-VALLA, représentant le Directeur des Affaires Criminelles et des Grâces

ÉTAIENT ABSENTS

Mme SALOMON, représentant la Directrice générale de l'Offre de Soins,

Mme STOROGENKO, représentant le Directeur général de l'Action Sociale,

À

1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

Pas de conflits d'intérêts majeurs déclarés parmi les membres présents.

2. QUORUM

Après vérification du quorum, le Président ouvre la séance.

3. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU 17 DECEMBRE 2010

Le compte-rendu de la réunion du 17 décembre 2010 est adopté à l'unanimité des membres présents, sous réserves des modifications suivantes :

- Page 6 : Paragraphe « Commentaires de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes » : remplacer la phrase « A ce titre, elle est donc détectée dans les contrôles antidopage. » par « « A ce titre, elle est susceptible d'être détectée par les contrôles anti-dopage. »
- Page 16 : Paragraphe « Avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes », modifier la dernière phrase comme suit «La CNSP recommande la création du groupe de travail sur la substitution injectable de la dépendance aux opiacés qui devra définir les conditions de cette expérimentation scientifique ».

4. POINT SUR LE SUIVI RENFORCE DU SUBUTEX® (BUPRENORPHINE) ET DE SES GÉNÉRIQUES

Pour l'examen de ce dossier, la Présidence de la CNSP a été assurée par le Pr. Thirion, Vice-Président de la CNSP. La présentation était assurée par le Dr M. Mallaret.

1. Bilan 2010 du suivi national d'addictovigilance

Le suivi national d'addictovigilance des spécialités à base de buprénorphine haut dosage a été confié au CEIP de Grenoble.

- Présentation du rapporteur

Historique et objectif du suivi national

Le Subutex®, forme princeps de la buprénorphine haut dosage (BHD), est commercialisé depuis 1996. L'arrivée des génériques sur le marché s'est faite 10 ans plus tard, avec :

- Le laboratoire Arrow® : fin mars 2006 (0,4, 2 et 8 mg) et début du mois de novembre 2008 (1, 4 et 6 mg).
- Le laboratoire Merck® (Mylan®) : fin du mois d'avril 2007 (0,4, 2 et 8 mg) et début du mois de décembre 2008 (1, 4 et 6 mg).
- Les laboratoires Biogaran, Teva et Sandoz : entre décembre et mars 2010 (0,4, 1, 2, 4, 6 et 8mg)

L'objectif principal de ce suivi national est d'apprécier l'impact de la commercialisation des génériques sur l'utilisation et le profil de sécurité de la buprénorphine haut dosage (effets indésirables rapportés, mésusage, détournement, pharmacodépendance).

Il est ainsi important d'apprécier le degré de sous-déclaration¹ et de savoir si les patients bénéficiant de Subutex® ont le même profil de co-morbidité, de sévérité de la dépendance, de risque de détournement de la voie d'administration, de mésusage et/ou de trafic que ceux qui reçoivent les formes génériques de la BHD.

Il faut également préciser que le nombre de patients traités par buprénorphine haut dosage (BHD) est difficile à déterminer car les posologies utilisées varient beaucoup d'un patient à l'autre. De plus, une proportion non négligeable des patients prendrait de la BHD de façon intermittente.

En théorie, plusieurs éléments peuvent faire supposer un abus préférentiel du princeps par rapport aux génériques :

- la préférence des patients pour une marque,
- la taille des comprimés (comprimés plus gros, donc plus faciles à écraser pour le princeps),
- des comprimés qui seraient plus facilement solubles,
- la différence des excipients.

Matériel et Méthode

Le suivi national, réalisé pour l'année 2010, fait état de 230 cas rapportés dont 146 cas provenant des déclarations aux CEIP, 38 cas de la banque nationale de pharmacovigilance et 46 cas de la pharmacovigilance industrielle. Sur ces 230 cas, plus de 90 % se rapportent à la forme princeps (soit 211 cas), les 19 autres cas correspondant aux génériques ou sont non précisés par le notificateur.

Pour rappel, le bilan de suivi précédent réalisé du 1^{er} janvier 2007 au 30 septembre 2009 (soit sur une durée de 33 mois) avait abouti au recueil de 519 notifications spontanées parmi lesquelles 62,2 % se rapportaient au Subutex® (n=323) et 26 % à un des deux génériques disponibles sur le marché à cette période.

Données 2010 du suivi national

Parmi ces 230 notifications, on distingue plusieurs types d'événements ou d'effets indésirables signalés :

- **82 cas de mésusage** (36 % des cas). Parmi ces 82 cas, la majorité se rapporte au Subutex® (n=66) et concerne le plus souvent des problèmes liés à une injection (intra-veineuse voire intra-artérielle ou intra-musculaire). Des complications infectieuses et/ou non infectieuses sont essentiellement observées avec la forme princeps (29 cas, versus aucun pour les formes génériques).

¹ Relatifs aux effets indésirables et au niveau de dépendance éventuel. Les notificateurs ne savent d'autre part pas toujours de quelle forme il est question dans les déclarations (princeps ou générique).

Au cours du bilan précédent 259 cas de mésusages avaient été signalés (ce qui correspondait à la moitié des cas notifiés).

- **28 cas de sevrage** dont 15 chez l'adulte soit environ 12 % de l'ensemble des évènements ou effets indésirables dont 11 sont associés à un mésusage. Dans 5 des cas est retrouvée la notion d'interaction médicamenteuse (dont 2 avec Revia®, 2 avec la morphine et 1 avec la méthadone). Par ailleurs, sept sevrages néonataux ont été notés et des sevrages sont survenus lors du *switch* princeps/générique (5 cas dont 3 avec la forme Arrow® et 2 avec Teva®) ou générique-générique (1 cas : passage de la forme Arrow® à Teva®). Au cours du bilan précédent, 77 cas de sevrages (adultes, néonataux, *switch*) avaient été signalés (ce qui correspondait à l'époque à environ 14 % des cas notifiés).
- **11 cas de surdosage** (soit un peu moins de 5 % des cas) dont 4 chez des enfants,
- **4 cas de dépendance primaire,**
- **1 cas de cytolysse hépatique** (versus 6 lors de l'évaluation précédente).

Données des outils des CEIP

- Enquête OPPIDUM 2009 et OPEMA 2008

Profil des patients

Selon les données OPPIDUM, les patients traités par buprénorphine générique sont un peu plus jeunes que les patients traités par Subutex® (moyenne d'âge de 32,1 ans pour Buprénorphine Mylan® et Buprénorphine Arrow® confondus versus 34,7 pour Subutex®).

Par ailleurs, la posologie journalière moyenne est inférieure pour les spécialités génériques (respectivement 7,3 mg pour les génériques versus 9 mg pour le Subutex®).

Ces données sont confirmées par celles de l'enquête OPEMA 2008 : l'âge moyen était de 35,4 ans pour les patients traités par Subutex® et de 33,2 ans pour les patients traités par un générique. La posologie journalière moyenne était de 8,8 mg/j pour le Subutex® et 7,1 mg/j pour les génériques.

Voie d'administration et mésusage par voie intraveineuse

Les patients traités par Subutex® ont plus souvent recours à une autre voie que la voie sublinguale (92 % versus 98 % pour ceux bénéficiant des génériques). Si les patients sont hors protocole, qu'ils reçoivent la forme princeps ou générique ils ne sont que la moitié (49 %) à utiliser la voie orale, 46 % utilisant la voie nasale et 16 % la voie intraveineuse.

Dans l'enquête OPPIDUM 2009, pour la période des 7 jours précédant l'enquête, la fréquence d'injection du Subutex® est de 9%, alors que celle des génériques est de 4 %². Dans le suivi du PGR, il semble exister comme l'année précédente une « sur-représentation » des injecteurs de Subutex® notifiés en raison des complications cliniques.

Mode d'obtention

Selon les données OPPIDUM 2009, 6% des patients sous Buprénorphine génériques ne l'obtiennent pas par prescription médicale, contre 10 % pour Subutex®. Le Subutex® était d'autre part obtenu hors prescription pour 11% des patients suivis en médecine générale (OPEMA 2008) contre 3% pour les génériques.

Selon les données de l'OFDT issues du dispositif TREND (Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues), le comprimé de Subutex® 8mg serait vendu en 2008 5 euros au marché noir, alors que le prix du comprimé de BHD générique serait inférieur, signant là encore un détournement préférentiel du princeps.

- Enquête OSIAP

Selon les dernières données OSIAP, en 2009, sur un total de 225 ordonnances suspectes collectées, 42 ont été falsifiées dont 3 pour obtenir de la BHD soit 7 % d'entre elles.

- Enquête DRAMES

En 2007 12 décès associés à la prise de buprénorphine sont dénombrés sur les 192 décès déclarés en France chez les sujets dépendants. Parmi ces 12 cas, la buprénorphine était la seule substance retrouvée pour 4 décès. En 2008, 27 décès étaient associés à la prise de buprénorphine parmi les 217 cas de décès rapportés. La buprénorphine était la seule substance psychoactive retrouvée dans 3 des 27 cas.

² Quelle que soit la forme de BHD reçue, l'injection pour les patients en protocole thérapeutique est de 7 % en 2009, prévalence stable par rapport aux années précédentes (7 % en 2008 et 8 % en 2007)

En 2009, 40 décès ont été associés à la prise de buprénorphine parmi les 260 cas de décès rapportés dont 3 cas sans autre substance retrouvée.

En 2010, 31 cas de décès (13 % des notifications) dont 28 en association avec d'autres substances et 3 cas sans autre substance associée (sauf THC dans 2 cas). Ces données DRAMES 2010 sont préliminaires.

Littérature récente internationale relative aux complications liées au mésusage de la BHD

Des publications récentes dans la littérature internationale font état de complications en lien avec l'injection intra-artérielle de BHD avec en particulier des cas de livedo (Schneider et coll. Arch Dermatol. 2010 : 208-9) mais aussi possiblement d'infarctus osseux multiples (Laroche M et coll. J rhumatol. 2009 ; 36 : 2369-70). Un autre article s'est intéressé aux facteurs de risques pouvant expliquer les complications liées aux mésusages de BHD (Whitley et coll. J of substance abuse 39 (2010) : 51-57).

Un article s'est intéressé à la délivrance en France des génériques de BHD en officine (Julians-Minou G. et coll. Thérapie 65 (3), 2010) et un autre aux indicateurs qui pourraient être utilisés pour analyser l'efficacité des mesures de contrôle du détournement de BHD (Pauly et coll. Drug and alcohol dependence, vol 113, n°1, 2011). Des observations de complications infectieuses en lien avec un mésusage de BHD (Subutex®) ont également été publiées (Grau D et coll. Revue de médecine interne, vol 31 (3), 2010). A noter également qu'en France, un cas de complication cutanée post-injection d'un générique a été rapporté par le CEIP de Nantes en 2011.

Discussion et conclusion

Comme pour le bilan précédent, les données des CEIP sont très informatives du fait de leur nombre et de leur degré de précision. Une sous-notification de la part des cliniciens, étayée par des publications récentes, est toutefois rapportée comme relativement importante.

- Le ratio en termes de volumes de vente entre le princeps et les génériques reste stable depuis 2009 (70 % / 30 %). Une diminution des notifications des « switch » (dans le sens princeps-génériques) est toutefois rapportée même s'ils persistent.
- Comme dans le bilan précédent, c'est le Subutex® qui de plus serait utilisé par des sujets dépendants ou « détourneurs ». Les cas de mésusages et d'effets indésirables sont en effet principalement signalés avec le princeps, même si l'injection de génériques a également été rapportée dans une moindre mesure (données de pharmacovigilance, données OPPIDUM et OPEMA3).
- Concernant le « voie nasale » de BHD, il est toujours observé de manière importante, en particulier chez les sujets considérés comme étant en dehors de tout protocole de soins (Résultats OPPIDUM 2009). Des cas d'administration de BHD par « voie nasale » sont également rapportés dans la littérature tout comme dans le dispositif TREND.
- Les données préliminaires de DRAMES semblent, quant à elles, montrer une augmentation des cas où le Subutex® semble responsable du décès seul ou associé à d'autres substances.

Ainsi, l'ensemble de ces outils permet de montrer la persistance des complications liées majoritairement à l'abus et l'injection du Subutex®. Il convient de croiser les différentes sources de notifications quantitatives disponibles : données de pharmacovigilance⁴, outils des CEIP, étude des données de l'Assurance maladie (Données de l'EGB⁵, échantillon représentatif CNAMTS/OFDT) et de recourir aux indicateurs déjà pré-établis (indicateurs de détournement et de polyprescription⁶). Une étude particulière sur la part de sujets « intermittents » dans l'année et depuis 2005 pourrait être effectuée à partir des données de l'EGB.

La poursuite du plan national d'Assurance Maladie relatif au détournement de BHD est primordial (nomadisme médical et dosages > 32 mg/J). Il serait également important de focaliser la surveillance sur des sujets bénéficiant uniquement de la forme 8 mg de BHD (probablement *via* une enquête spécifique ou un plan de gestion de risque). Il serait également intéressant de quantifier le recours à cette forme dans les régions à forte déviation d'utilisation de BHD (Ile-de-France, PACA et Alsace).

Il est rappelé également qu'une communication vers les professionnels de santé et les patients pour les informer sur les effets indésirables de la BHD et sur le bon usage de ce médicament est indispensable. Un

³ Il n'est toutefois pas retrouvé de cas d'ordonnances falsifiées (enquête OSIAP) se rapportant aux formes génériques de BHD contrairement à ce qui est observé pour la forme princeps.

⁴ Il serait également intéressant d'analyser les données des CAP-TV (1 décès d'un enfant de 3 ans avait en particulier été notifié en 2007 et une intoxication accidentelle avait été rapportée en 2010 avec la BHD)

⁵ Echantillon généraliste de bénéficiaires

⁶ Indicateurs appliqués aux données de l'Assurance maladie

Compte-rendu de la réunion de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 17 février 2011
Adopté à la réunion du 21 avril 2011

document intitulé « Mise au point sur la BHD » et réalisé par l'Afssaps, en collaboration avec un groupe d'experts, est en phase de finalisation. Elle sera prochainement diffusée aux professionnels de santé.

Certains points, déjà approuvés par la CNSP et le groupe « Traitement de substitution aux opiacés » (TSO) de la DGS sont particulièrement importants :

- Le **recours à l'avis d'un spécialiste en addictologie** pour des **posologies journalières de BHD supérieures à 16 mg**.
- La **prescription et la délivrance hebdomadaires de BHD, au cours du premier mois de traitement**, pour réduire les complications initiales et pour favoriser une meilleure prise en charge du patient.
- Enfin le **suivi national** doit être continu en raison du risque différé d'abus et de dépendance avec les génériques et de la mise sur le marché possible d'autres génériques à galénique attractive pour les abuseurs.

Commentaires de la CNSP

Les membres soulignent à nouveau le problème de la sous-notification importante des cas d'abus et de pharmacodépendance graves. La CNSP devrait débattre sur la problématique de la sous-notification et engager une réflexion permettant d'inciter les professionnels à déclarer.

Le Vice-Président propose d'inscrire à l'ordre du jour d'une prochaine CNSP, cette problématique afin de réfléchir à la manière de promouvoir la notification spontanée.

2. Les excipients des différentes formes et leur toxicité

Le tableau suivant présente, pour les différentes formes de BHD existantes, la liste des différents excipients.

	Excipients solubles					Excipients insolubles				
	Lactose	Mannitol	Acide citrique	Citrate de sodium	Povidone K30	Stéarate de magnésium	Silice anhydre	Talc	Sodium stéaryl fumarate	Amidon de maïs
Subutex® Schering-Plough	X	X	X	X	X	X				X
Buprénorphine Arrow®- Biogaran®- Mylan®- Sandoz®- Téva®	X	X	X	X	X	X	X	X		X

Les excipients insolubles sont à l'origine de différents effets toxiques :

- Silice colloïdale anhydre : risque de fibrose pulmonaire (silicose) en cas d'inhalation prolongée ou lors de prises intraveineuses
- Talc : risque d'occlusion des vaisseaux avec hypertension artérielle pulmonaire, fibrose pulmonaire voire rétinopathie au talc en cas de prise par voie intraveineuse ou d'inhalation.
- Amidon de maïs : risque de *livedo reticularis* (cf. article de Potier A et coll., 2007)
- Stéarate de magnésium : probablement à l'origine du syndrome de Popeye
- Sodium stéaryl fumarate : aucune toxicité n'a été pour le moment rapportée avec cet excipient

Concernant les comprimés dosés à 8 mg, la forme princeps contient le plus d'excipients solubles dans l'eau⁷ (328 mg au total soit 82,09 % d'excipients solides) que les autres formes et en particulier celle de Biogaran® (60,5 mg soit 55 %). La forme BHD 8 mg Sandoz® comporte également des excipients très solubles dans l'eau en particulier le mannitol, l'acide citrique et le citrate de sodium.

⁷ Les excipients solubles sont : le lactose monohydrate, le mannitol, le povidone K30, l'acide citrique et le citrate de sodium.

Compte-rendu de la réunion de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 17 février 2011

Adopté à la réunion du 21 avril 2011

Concernant les excipients insolubles, il ressort que la forme princeps est celle qui en contient le plus en poids (63 mg) devant la forme Sandoz® (45 mg). En termes de teneur par contre, elles sont plus fortes et identiques pour les 4 formes génériques (Arrow®, Merck Mylan®, Teva®, Biogaran® : 37 %), que pour le Subutex® (15,7 %) et Sandoz® (11,2 %). Après chauffage, les excipients insolubles persistent surtout pour les formes génériques et moins pour le princeps.

Au vu de l'ensemble de ces données, il apparaît que la forme 8 mg est davantage vendue en termes de volume et de pourcentage. Ceci peut s'expliquer par le fait que les patients les plus sévèrement dépendants soient plus facilement traités par la forme princeps de la BHD mais également que cette forme soit l'objet d'un détournement plus important, ce qui semble être une hypothèse très plausible. En effet, ces résultats montrent également que la solubilité de la forme Subutex 8 mg est importante (du fait de l'importance des excipients solubles) et ce d'autant que le poids et le pourcentage des excipients insolubles de cette forme diminuent après chauffage. Il ressort également que la toxicité des excipients est toujours d'actualité au vu des résultats rapportés. Il semble donc nécessaire d'axer le suivi à venir plus spécifiquement sur deux formes posant particulièrement problème : celle de Subutex® 8 mg et celle du BHD Biogaran® 2 mg.

3. Données de l'Assurance maladie sur les traitements de substitution de la dépendance aux opiacés – Présentation des données en l'absence des laboratoires

La Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) présente le bilan des actions menées dans le cadre de son plan d'action initié en septembre 2004. Ce plan a pour finalité d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients toxicomanes sous traitement de substitution aux opiacés (TSO) et de contrôler les consommateurs suspects d'abus ou de détournement.

- Plan d'action de l'Assurance maladie

Le suivi des données de remboursements du régime général de l'assurance maladie est effectué semestriellement depuis 2004, suite à la mise en œuvre d'un plan d'action national, selon les modalités suivantes :

- Sélection des personnes ayant des remboursements de médicaments contenant de la buprénorphine haut dosage (BHD) laissant supposer un mésusage, (notamment consommation de posologies élevées, pratique du nomadisme médical, existence de coprescriptions).
- Convocation des assurés par le médecin conseil et établissement d'un protocole de soins avec le médecin traitant désigné.
- Suivi des consommations et actions contentieuses menées en cas de non observance du traitement préconisé ou d'emblée en cas de fraude avérée.

Ce plan a été renforcé en 2007, intégrant des actions de contrôle coordonnées à l'encontre de professionnels de santé.

L'article L.162-4-2 du code de la sécurité sociale (CSS) et l'arrêté du 1er avril 2008 précisant les substances devant faire l'objet des mesures prévues par l'article L.162-4-2 précité, ont été appliqués à compter du deuxième semestre 2008.

- Données concernant la Buprénorphine Haut Dosage (BHD)

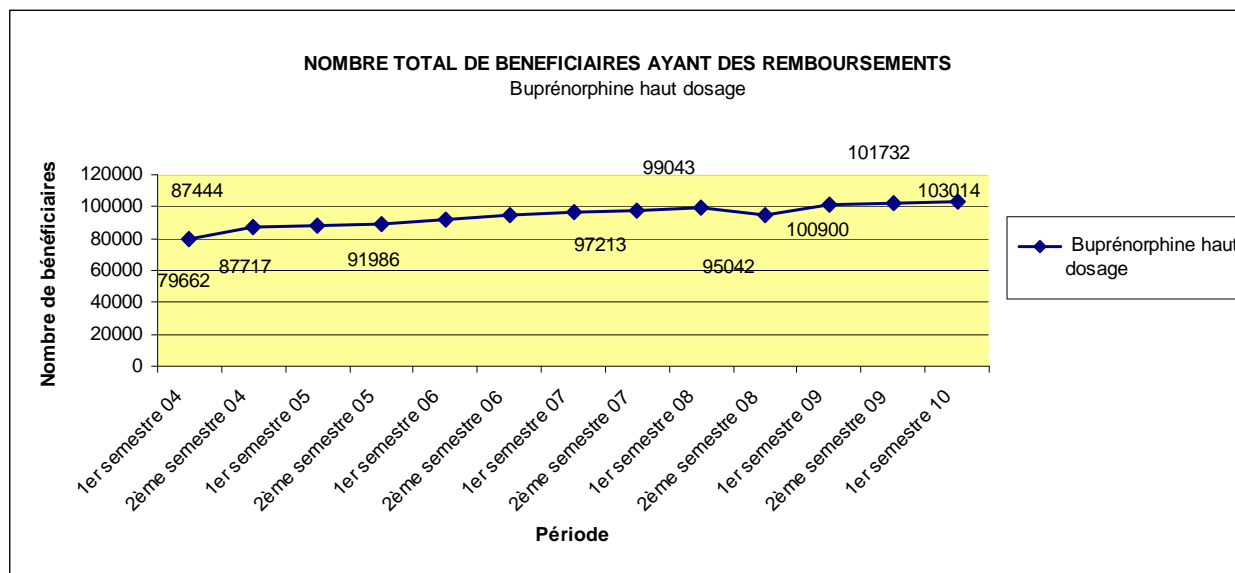
Ce suivi montre une augmentation de 29,6% du nombre d'assurés ayant eu au moins une prescription de BHD entre 2004 et 2010, soit une augmentation du nombre de personnes sous BHD de plus de 23 352 personnes en 6 ans. L'effectif des personnes ayant eu des remboursements de BHD par le régime général de l'Assurance Maladie était de 103 014 personnes au cours du 1er semestre 2010.

La répartition du nombre de personnes ayant des remboursements de BHD est inégale selon les régions : si l'Île de France, le Nord Pas de Calais et la région Rhône-Alpes représentent entre 8% et 12% des effectifs totaux, les régions Lorraine, Languedoc-Roussillon et Alsace se caractérisent par un nombre important de bénéficiaires sous BHD au regard de la population couverte dans ces régions.

Les posologies journalières moyennes (PJM) de BHD calculées sur le premier semestre 2010 et rapportées à la période de prescription se répartissent ainsi sur l'ensemble des effectifs :

- 70,0 % : PJM inférieures à 16mg/j
- 10,0% : PJM comprises entre 16 et 32 mg/J
- 1,5 % : PJM supérieures à 32mg/j

- exclusion des personnes ayant moins de 3 prescriptions durant la période pour ce calcul : 18,5%.



Le pourcentage de personnes ayant des posologies journalières moyennes supérieures à 32 mg est passé de 2,3% à 1,5%, sur la France entière entre 2004 et 2010, démontrant un effet certain des actions de contrôle. Ce pourcentage reste élevé dans trois régions de France bien qu'en nette régression : il s'agit de l'Ile de France, de PACA et de l'Alsace.

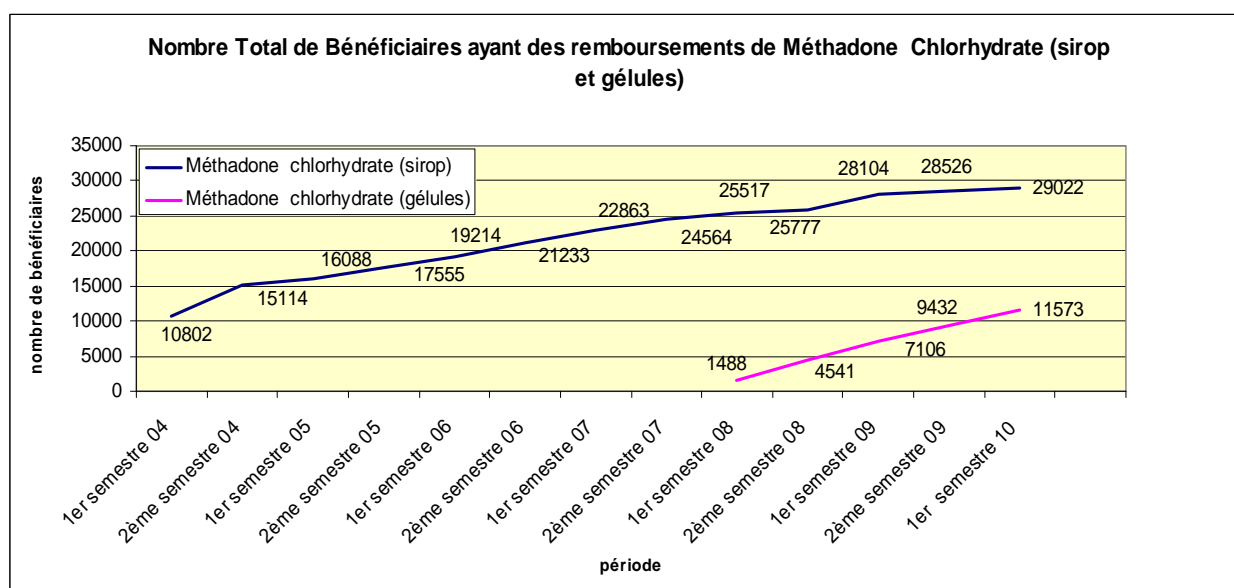
- Données concernant la méthadone

Depuis le 2 mai 2008, la méthadone est disponible sous forme de gélule. Pour bénéficier de cette forme gélule, les patients concernés doivent être traités depuis au moins un an par le sirop de méthadone et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives.

La prescription initiale est réservée aux Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou aux hôpitaux disposant de services spécialisés dans les soins aux toxicomanes. Cette primo prescription a une validité de 6 mois. Dans l'intervalle, le renouvellement peut être fait par tout médecin.

Il est à noter que les remboursements de méthadone sirop et méthadone gélules ont été dénombrés de façon séparée. De ce fait, les bénéficiaires, dont le traitement a été modifié au cours de l'année par passage à la forme gélule, sont dénombrés deux fois, ce qui modifie le suivi des dénombrements par les bases de données. Au 1er semestre 2010, le nombre total de bénéficiaires ayant des remboursements de méthadone sirop était égal à 29 022.

Les personnes ayant eu des remboursements de méthadone gélule étaient au nombre de 11 573.



4. Présentation des données 2010 de l'Assurance Maladie à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) – Présentation des données en l'absence des laboratoires

Ce travail est présenté dans le cadre de la convention tripartite de partenariat Afssaps-OFDT-CNAM établie en 2009, et dont l'objectif est d'améliorer le dispositif de suivi des tendances de consommation des médicaments pouvant être l'objet d'un usage détourné, à partir des données de l'assurance maladie. Cette convention s'inscrit dans le plan gouvernemental sur les drogues et les toxicomanies 2008-2011.

Cette présentation s'est focalisée sur l'utilisation de la buprénorphine haut-dosage (BHD), princeps et génériques, pour l'année 2010 chez 959 patients traités, à partir des données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie. L'EGB est un échantillon au 1/97^{ème} du système national d'information inter-régime de l'assurance maladie (SNIIRAM), dont l'avantage permet un suivi des individus pour une durée de 20 ans, qu'ils aient perçus ou non un remboursement de soin.

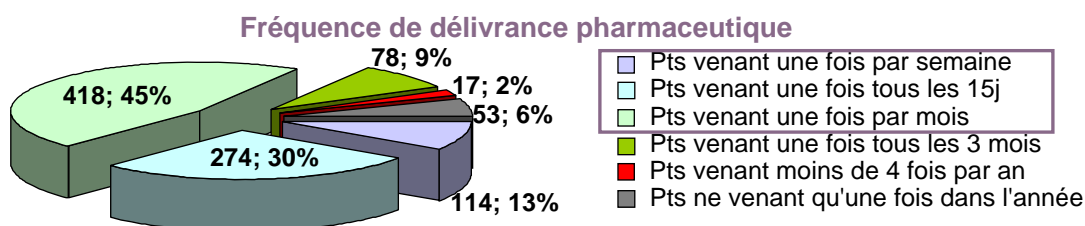
Les principaux résultats sont les suivants :

1. Caractéristiques démographiques des patients

- Les patients sous BHD en 2010 sont majoritairement des hommes (76%), relativement jeunes (36.8 ± 8.8 ans).
- Les hommes sont significativement plus âgés que les femmes (respectivement 37.3 ± 8.8 ans vs. 35.2 ± 8.8 ans, $p < 0,005$), et sont moins bénéficiaires de la CMU-complémentaire que les femmes (35.8% vs. 47.4%).

2. Fréquence de délivrance pharmaceutique, estimée par la fréquence des remboursements

Parmi les 959 patients, 806 soit 85% viennent au moins une fois par mois dans une pharmacie (au moins un remboursement par mois), dont 114 patients (12%) se présentent toutes les semaines. La posologie médiane de ces patients (Pts) est de 7.8 mg par jour, 150 d'entre eux (19%) ayant une posologie estimée de plus de 16 mg par jour.



3. Répartition des traitements génériques ou princeps au cours de l'année 2010

- Concernant les habitudes de consommations de la BHD, les patients bénéficiant d'un traitement se divisent en 3 groupes : patients n'ayant que des remboursements de Subutex* (50%), patients n'ayant que des remboursements de génériques de la BHD (25%) et patients ayant à la fois des données de remboursement de génériques (25%).

En comparaison aux patients sous Subutex®, les patients sous génériques sont plus jeunes (36.4 ± 9.0 vs. 38.0 ± 8.4 ans), bénéficient plus de la CMU-complémentaire (69% vs. 59%) et la dose moyenne journalière estimée est plus faible (6.4 mg vs. 10.9 mg). Parmi les patients ayant des remboursements à la fois de génériques et de Subutex®, 13% d'entre eux ont un passage du princeps vers le générique (et n'alternent pas).

4. Initiation d'un traitement par BHD en 2010

- L'incidence d'initiation de traitement par BHD en 2010 est de 110 patients (69 par Subutex® et 41 par générique).

5. Co-prescriptions en 2010

- Les principales prescriptions en 2010 associées à une prescription de BHD sont : les benzodiazépines et apparentés (70% des patients), le paracétamol (plus de 90% des patients), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (55% des patients), les antibiotiques (bétalactamines : plus de 30% des patients) et les antidépresseurs (plus de 25%). Pour près de 10% des patients, les spécialités associant le paracétamol et la

codéine, le dextropropoxyphène et le tramadol, le tramadol seul, l'acide fusidique pommade et les anti-histaminiques sont retrouvées.

Sept patients (0.9%) ont bénéficié d'un remboursement concomitant de méthadone et de BHD. Quinze patients ont bénéficié de remboursement de BHD et d'analgésiques centraux opiacés pendant l'année 2010, dont 5 de manière concomitante.

En conclusion, cette étude a permis d'appréhender les modes de consommations de la BHD ainsi que les principales co-prescriptions, pour l'année 2010. L'EGB est un outil important pour le suivi des consommations des médicaments pouvant être détournés.

5. Présentation des études réalisées par les laboratoires (Schering-Plough / Mylan / Arrow)

Contexte

Actuellement, six laboratoires pharmaceutiques commercialisent la Buprénorphine Haut-Dosage (BHD) dans le cadre du traitement substitutif de la dépendance aux opiacés. Un plan de gestion des risques liés à l'utilisation de ce traitement a été mis en place par l'Afssaps en 2006.

Une étude évaluant les conditions d'utilisation en situation réelle de la BHD a alors été demandée aux deux premiers laboratoires commercialisant le générique ; le laboratoire Arrow ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) fin janvier 2006 et le laboratoire Mylan en avril 2006, ainsi qu'au laboratoire commercialisant le Subutex®. Entre 2006 et 2009, le Laboratoire Schering-Plough a réalisé l'étude OPUS-R, le laboratoire Arrow a réalisé l'étude EMABuP et le Laboratoire Mylan l'étude PRELUDE. En 2008, 3 nouveaux laboratoires ont commercialisé un générique de la BHD, les laboratoires Biogaran, Sandoz et Téva.

Compte tenu de la part croissante des génériques dans le traitement de substitution aux opiacés (environ 30% en 2010, données CNAMTS), et de la mise sur le marché à venir de deux nouveaux génériques, l'Afssaps a demandé à tous les laboratoires qui commercialisent ou qui vont commercialiser de la buprénorphine de se réunir et de mettre en place une étude commune portant sur les conditions réelles d'utilisation de la BHD et de l'impact de la mise à dispositions des génériques sur le mésusage de ce médicament. La société REGISTRAT-MAPI a été chargée par l'Afssaps de mettre en place le protocole de cette étude, en tenant compte des points forts méthodologiques des études déjà réalisées auparavant.

Présentation de l'étude OPUS-R (laboratoire Schering) : étude Observationnelle Prospective sur l'Utilisation en Situation Réelle de Subutex® ou de son générique.

L'objectif principal est d'étudier le profil d'évolution des comportements de mésusage (injection, voie nasale, fractionnement des posologies, modification des posologies prescrites, association avec des psychotropes) des patients sous Subutex®.

Les objectifs secondaires sont :

- d'étudier l'impact des comportements de mésusage sur le bilan clinique des patients traités initialement par Subutex®, ou son générique de BHD (Laboratoire Arrow),
- de décrire les effets indésirables liés aux traitements substitutifs survenus durant la période de suivi dans l'étude.

Méthode

Cette étude a été effectuée entre juin 2007 (1ère inclusion) et février 2010 (fin de la période de suivi du dernier patient) et les résultats ont été présentés à l'Afssaps en Juillet 2010.

Les médecins enquêteurs prenant en charge des toxicomanes ont été tirés au sort à partir de la base de données CEGEDIM, avec répartition des médecins en fonction du nombre de patients en traitement de substitution dans leur patientèle (petits, moyens et « gros » prescripteurs) et 1 groupe de médecins exerçant en centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA).

- 360 médecins généralistes investigateurs ont participé, dont 343 médecins libéraux stratifiés suivant l'importance de leur patientèle sous traitement par la buprénorphine et 17 médecins exerçant dans un centre de soins spécialisé.

- 1 307 patients ont été inclus et suivis sur une période de 12 mois (J0, M6 et M12) au moyen de 3 questionnaires destinés au médecin et de 3 auto-questionnaires remplis par le patient.

Résultats

L'analyse des questionnaires médecins montre que 40,9% des patients ont « mésusé » tout au long de l'étude. Les patients dont le mésusage a été rapporté au cours d'une ou de deux visites représentent respectivement 20,9% et 17,1% de la population totale. 20,3% des patients ne pratiquent pas le mésusage. Le suivi des patients au cours des 3 visites (J0, M6 et M12), en dépit d'une méthodologie difficilement explicable (pas de « chaînage » des données patients au cours des 3 visites), montre que la probabilité de décrire des patients ne pratiquant pas le mésusage augmente au cours du temps (Odds ratio⁸ : 1,6 à M6 et 1,8 à M12).

L'analyse des questionnaires patients montre que le mésusage le plus fréquent concerne les patients qui associent leur traitement à des psychotropes, avec à J0 55,6% de patients qui pratiquent ce mésusage, ce taux diminuant au cours du suivi. Le deuxième type de mésusage le plus fréquent est le fractionnement des posologies prescrites, avec 54,9% de patients qui fractionnent à J0. Ce taux de fractionnement reste stable durant l'observatoire.

Les modifications de posologies constituent le troisième type de mésusage le plus rapporté, avec 41,7% de patients le pratiquant à J0 ; Toutefois, une diminution de ces modifications de posologies est observée durant le suivi de l'étude. Les injections, la voie nasale et la revente ou le don de traitement représentent des taux plus élevés que ceux décrits à partir des questionnaires médecins, avec 11,6% de patients qui s'injectent le traitement, 16,1% qui le prennent par voie nasale et 6,9% qui le revendent ou le donnent.

En conclusion, les comportements de mésusage ne sont pas différents entre Subutex[®] et Buprénorphine ARROW à J0 à M6 et à M12 (fractionnement, modification des posologies et association à des psychotropes).

Présentation de l'étude EMABuP (laboratoire Arrow génériques) : étude nationale prospective sur les Mésusages et Abus de la Buprénorphine, princeps et générique, auprès des Pharmaciens d'officine.

L'objectif principal est de mesurer les abus et mésusages liés à l'utilisation de la buprénorphine (princeps ou générique).

Les objectifs secondaires sont :

- de mettre en avant une éventuelle différence significative de fréquence de mésusage entre le Subutex[®] et la Buprénorphine Arrow[®].
- de connaître les conditions de délivrance de la BHD et les difficultés éventuelles que les pharmaciens rencontrent pour la délivrance de BHD de façon générale et pour la substitution du Subutex[®] par la Buprénorphine Arrow[®].

Méthode

Etude prospective menée auprès de 400 pharmaciens d'officine incluant 1 200 patients recevant un traitement de substitution à base de BHD.

- Sélection des pharmacies : à partir des fichiers prospect 2005 et le fichier client Arrow 2006 (400 pharmacies).
- Inclusion des 2 premiers patients se présentant à la pharmacie avec une ordonnance de BHD.

L'étude EMABuP s'est déroulée de mars à novembre 2007. Au total, 275 questionnaires pharmaciens (1318 pharmacies sollicitées) et 777 questionnaires patients (515 patients sous Subutex[®] et 262 patients sous Buprénorphine Arrow[®]) ont été complétés. Les principaux résultats relatifs au mésusage sont résumés dans le tableau suivant :

	Subutex [®] n=515		Buprénorphine Arrow [®] n=262	
Voie d'administration hors AMM				
Achat de seringues (S)	9%		1%	
Traces d'injection (NS)	5%		2%	
Suspicion d'injection (S)	Forte	Probable	Forte	Probable
	12%	17%	3%	5%
Suspicion de voie nasale (S)	Forte	Probable	Forte	Probable
	3%	11%	1%	3%
Prise de doses inappropriées				

⁸ Odds ratio : est le rapport de 2 probabilités complémentaires : la probabilité p de survenue d'un événement (« risque ») divisée par la probabilité (1-p) que cet événement ne survienne pas (« non risque »).

Chevauchement non validé d'ordonnances (NS)		5%		3%
Suspicion de majoration des doses (S)	Forte	Probable	Forte	Probable
	10%	25%	3%	18%
Consommation d'autres produits				
Suspicion de prises médicamenteuses non contrôlées médicalement ou de produits illicites (S)	Forte	Probable	Forte	Probable
	8%	18%	3%	10%
Suspicion de consommation concomitante d'alcool (S)	Forte	Probable	Forte	Probable
	12%	26%	5%	15%
Trafic				
Suspicion de don et revente (S)	Forte	Probable	Forte	Probable
	6%	21%	3%	5%

Résultats

L'introduction du générique, selon cette étude, n'a pas majoré les pratiques de mésusages, abus et trafic. Les mésusages ont été moins fréquents avec la Buprénorphine Arrow® qu'avec le Subutex®.

Ce sont plutôt les patients compliants, dans une dynamique de bon usage, qui se voient prescrire la buprénorphine générique ou qui acceptent la substitution.

Présentation de l'étude Prélude (laboratoire Mylan) : étude en conditions réelles des prescriptions, délivrances et mésusages de la BHD

L'objectif principal est d'évaluer l'importance du mésusage de la BHD générique et du Subutex®

Les objectifs secondaires sont :

- D'évaluer les conditions réelles de prescription et de délivrance de la BHD générique et du Subutex®.
- D'évaluer les conséquences sur le mésusage de la mise à disposition d'un générique de Subutex®.

Méthode

Etude observationnelle, prospective, transversale menée auprès de 219 pharmacies représentatives de l'ensemble des pharmacies françaises en termes de répartition régionale.

Les données ont été recueillies auprès du pharmacien et également auprès du patient de manière anonyme (2 questionnaires).

Un tirage au sort a été effectué à partir des pharmacies d'un panel représentatif d'officines (n=2 062) ayant le potentiel en terme d'inclusion (i.e. la pharmacie délivrait de la BHD générique et du Subutex® et prenait en charge au moins 2 patients réguliers sous BHD générique ou Subutex® par mois, n=459). Les 459 pharmacies ont été sollicitées pour participer à l'étude.

574 patients qui recevaient une délivrance de BHD générique ou de Subutex® à la pharmacie, qui acceptaient de participer et qui étaient en mesure de compléter seuls un auto-questionnaire (AQ).

Résultats

L'étude PRELUDE s'est déroulée de mars à septembre 2008. 574 patients ont été inclus dans l'étude parmi lesquels 566 ont complété un AQ (98,6%). La moitié d'entre eux a reçu de la BHD générique et l'autre moitié du Subutex®.

	Buprenorphine générique N=268	Subutex® N=262
Données démographiques		
Sexe masculin	76,7%	76,9%
Age moyen (années)	34,5	35
Ancienneté moyenne de suivi du patient dans l'officine dans le cadre du traitement substitutif à la toxicomanie (années)	3,3	3,7
Ancienneté moyenne de la prise de BHD (années)	3,6	5,1
Posologie moyenne journalière de BHD (mg)	6,8	8,4
Consommation d'autres produits		
Co-prescription de benzodiazépine	24,8%	29,9%

Dans plus de 90% des cas, le médecin prescripteur de la benzodiazépine (association déconseillée) était le même que celui ayant rédigé l'ordonnance de BHD. Les benzodiazépines étaient principalement prescrites comme traitement de l'anxiété.

Mésusage

Dans cette étude, la proportion de mésusage ne diffère pas significativement entre les patients recevant de la buprénorphine GNR ou le Subutex®. De plus, quel que soit le type de mésusage rapporté (chevauchement d'ordonnances, nombre de prises journalières, fractionnement de dose, consommations de produits illicites, voie d'administration autre que sublinguale, achat en dehors du circuit pharmaceutique), la différence entre le groupe Subutex® et le groupe BHD générique n'était statistiquement pas significative.

	Buprénorphine générique N=262	Subutex® N=268
Au moins un comportement de mésusage (NS)	83,1%	87,1%
Traces d'injection le jour de l'inclusion (NS)	8,3%	9,4%
Achat de seringues (NS)	8,5%	12,1%
Administration par voie intraveineuse (NS)	11,6%	12,8%
Administration par voie nasale (NS)	15,1%	14,3%
Suspicion de chevauchement d'ordonnances (S)	34,5%	45,7%
Dose journalière consommée > 16mg (NS)	2,3%	1,9%
Consommation de drogues (NS)	32,4%	33,7%
Revente de BHD (NS)	9,8%	9,4%

Les comportements de mésusage observés dans l'étude sont similaires à ceux déjà décrits dans la littérature, malgré un échantillon de patients présentant quelques différences avec les populations d'autres études antérieures (patients ayant un niveau socio-économique plus élevé).

6. Présentation du protocole de l'étude commune en conditions réelles des prescriptions, délivrances et mésusages de la Buprénorphine Haut-Dosage (Registrat-Mapi)

Du fait de la mise sur le marché d'un nombre croissant et important de génériques du Subutex®, l'Afssaps a demandé à l'ensemble des laboratoires génériqueurs et du laboratoire exploitant le princeps, la réalisation d'une étude commune sur l'utilisation de ces spécialités en conditions réelles. Cette étude sera conduite par un prestataire de services : la société REGISTRAT-MAPI. Elle devrait débuter au décours du dernier trimestre 2011 et pourrait être reconduite régulièrement. Les résultats, une fois validés par l'Afssaps, seront publiés sur le site internet de l'Afssaps.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le mésusage de la Buprénorphine HD (BHD) générique et du Subutex®

Les objectifs secondaires sont :

- d'évaluer les conditions réelles de prescription et de délivrance de la BHD générique et du Subutex®,
- d'évaluer les conséquences sur le mésusage de la mise à disposition de génériques de Subutex®

Le mésusage est caractérisé si au moins un des critères suivants est présent :

- Dose journalière > 16 mg (donnée pharmacien)
- Plus d'une prise par jour (donnée pharmacien)
- Durée de prescription sur l'ordonnance > 28 jours
- Présence dans les co-consommations actuelles et/ou antérieures de Méthadone ou d'analgésiques morphiniques de palier III
- Présence de traces d'injections le jour de l'inclusion
- Patient ayant déjà demandé au pharmacien de lui vendre des seringues
- Identification de chevauchements d'ordonnance de BHD
- Soupçon ou preuve d'ordonnances falsifiées

- Présence de : lésions ou infection au site d'injection, de septicémie ou d'overdose
- Dose journalière consommée > 16 mg (donnée patient)
- Plus d'une prise par jour (donnée patient)
- Consommation de BHD en dehors du circuit pharmacie
- Patient ayant déjà revendu de la BHD
- Voie d'administration différente de « Comprimé sous la langue »
- Prise de BHD pour un usage autre que celui de traitement de substitution aux opiacés
- Patient ayant rencontré un problème suite à la consommation de BHD parmi : infection au point d'injection, abcès, gonflement ou œdème, nécrose de la peau, thrombose veineuse, hématome(s), surdosage ou nécrose des voies nasales
- Consommation d'au moins un produit parmi : Cannabis/Marijuana, héroïne, cocaïne, LSD, amphétamines, ecstasy, crack, méthadone, kétamine ou opium.

Méthode

Étude pharmaco-épidémiologique, observationnelle, prospective, transversale et multicentrique conduite sur un échantillon représentatif de pharmacies françaises, incluant 250 pharmacies et 1000 patients.

Seront inclus sous réserve de l'obtention de l'accord des patients :

- les 2 premiers patients se présentant à l'officine, dans leur ordre de visite, pour lesquels le pharmacien délivre la BHD générique ;
- les 2 premiers patients se présentant à l'officine dans leur ordre de visite, pour lesquels le pharmacien délivre du Subutex®.

Pour chaque patient inclus, le pharmacien complètera une fiche d'observation et de délivrance et remettra au patient un auto-questionnaire que celui-ci complètera seul, à l'officine, en toute confidentialité.

Le recrutement des 250 pharmacies sera effectué à partir du panel Registrat-Mapi (2000 pharmacies représentatives des pharmacies françaises). Les pharmacies sont présélectionnées puis tirées au sort lorsqu'elles délivrent au moins une spécialité de BHD générique et du Subutex® et qu'elles prennent en charge au moins 2 patients réguliers sous BHD générique ou Subutex® par mois.

Les critères d'inclusion sont :

- Patient sous traitement par BHD générique ou Subutex® depuis au moins 3 mois
- Patient faisant l'objet d'une délivrance de Subutex® ou de BHD générique (naïf de traitement ou non par Subutex®) à l'officine
- Patient à qui le pharmacien a déjà délivré de la BHD (générique ou Subutex®) au moins une fois dans les 3 derniers mois
- Patient acceptant de participer à l'étude
- Patient apte à compléter l'auto-questionnaire

Les critères de non-inclusion sont :

- Patient vu pour la première fois par le pharmacien dans le cadre de la prise en charge de sa toxicomanie,
- Patient refusant de compléter l'auto-questionnaire.

Commentaires de la Commission en présence des laboratoires

- En premier lieu, les membres s'interrogent sur l'exploitation des études réalisées par les différents laboratoires. L'Afssaps a émis un avis défavorable concernant la publication des résultats des trois études qui sera levé une fois les trois études terminées, ce qui est le cas à ce jour. Les laboratoires peuvent désormais publier leurs résultats sous réserve d'un accord préalable de l'Afssaps.

Quant à l'Afssaps, elle publiera prochainement sur son site internet, les résumés de ces études.

- Par ailleurs, plusieurs points du protocole présentés par la société REGISTRAT-MAPI sont soumis à discussion. Il s'agit de :

- La définition du mésusage
- La définition des sous-groupes de patients participant à l'étude
- L'étude des co-prescriptions
- La constitution d'un registre d'inclusion

Il apparaît pour les membres de la commission que le critère de jugement principal de cette étude doit être revu de manière fondamentale car il est insuffisamment défini actuellement.

L'étude telle que présentée par REGISTRAT-MAPI ne permettrait pas en effet de conclure sur les différences de mésusage de la BHD princeps par rapport aux génériques en raison des critères trop différents retenus dans la définition actuelle du mésusage, et pourrait conduire à des conclusions erronées. De plus, il ne s'agit pas dans cette étude de reconduire les différents travaux déjà effectués par les laboratoires ayant déjà réalisé une étude de suivi de la BHD dans les conditions réelles d'utilisation.

Cette étude doit se focaliser sur le mésusage. Le principal problème de santé publique de la buprénorphine est lié à l'injection intraveineuse, ou de manière plus générale au détournement de la voie d'administration pour laquelle il est commercialisé. Aussi, la question que se pose l'Afssaps dans le cadre du plan de gestion des risques de cette substance est de savoir s'il existe une différence de « mésusage » de la buprénorphine chez les patients utilisant la buprénorphine princeps ou générique (tous génériques confondus) dans les conditions réelles d'utilisation, sachant que l'on dispose maintenant de plus de 4 ans de commercialisation des génériques.

L'Afssaps et les experts du groupe de travail « Plan de Gestion des Risques et études pharmaco-épidémiologiques (PGR-PEPI) » ont signalé, lors de la réunion du 5 juillet 2010, que la méthodologie de l'étude « Prélude » du laboratoire Mylan (questionnaires pharmacien et patient) est la plus pertinente pour répondre à cette question. Pour cette étude commune, il est préférable de conserver le questionnaire patient, qui reste le point fort méthodologique de l'étude du laboratoire Mylan. Ce type de méthodologie fera l'objet de sous-déclarations, mais ce biais est bien connu et reste acceptable dans la plupart des études observationnelles réalisées aujourd'hui. De plus, l'anonymat du questionnaire patient, directement rempli à la pharmacie, dans un espace confidentiel, scellé après avoir été rempli et directement envoyé à la CRO permet de limiter les déclarations erronées du patient et d'améliorer l'exactitude de réponse aux questions.

Il ne devrait pas ressortir de critères subjectifs dans les questionnaires de cette étude, notamment aucune part de « suspicion », aussi bien sur le questionnaire patient que celui destiné aux pharmaciens. Les informations recueillies concernant le mésusage seront associées au questionnaire patient. Il ne doit pas revenir au professionnel de santé de « suspecter » une injection (traces...), mais cela doit être objectivé par la déclaration du patient. De même le critère trafic et revente est un critère difficile à intégrer dans le cadre de cette étude.

Le dernier point abordé concerne les co-prescriptions associées à la buprénorphine. Les co-prescriptions doivent être maintenues dans le recueil des données de l'étude, mais ne rentreront pas dans la définition du critère de mésusage. Multiplier les sous-analyses ne permettra pas de mettre en évidence des différences entre les 2 groupes de patients, du fait de la diminution de puissance statistique et de l'éloignement de l'objectif principal de cette étude. Le questionnaire pharmacien sera le point clé concernant les habitudes de prescriptions et de délivrances de la BHD et constituera l'un des objectifs secondaires de cette étude.

De même, la consommation de substances illicites (notamment le cannabis, l'héroïne) ne peut pas être intégrée dans le critère principal de jugement de cette étude. Ces co-consommations seront recueillies de manière descriptive et ne rentreront pas dans le critère principal de cette étude.

Le point concernant la constitution d'un registre n'a pas été discuté au cours de la séance, il sera revu en présence des experts lors de la prochaine réunion PGR-PEPI du mois d'avril 2011.

Commentaires de la Commission en l'absence des laboratoires

Les membres de la CNSP saluent la mise en place d'une telle étude commune et l'implication de la CNSP dans la validation du protocole. Toutefois, ils s'interrogent sur le caractère indépendant ou non de cette étude. L'Afssaps rappelle qu'elle a demandé aux laboratoires de financer cette étude commune qui sera réalisée par une CRO (Clinical Research Organization).

Le protocole sera validé par l'Afssaps par le biais de ses évaluateurs internes et ses différentes instances et groupes de travail. Un comité scientifique sera mis en place et comprendra un ou plusieurs représentants de l'agence. Les laboratoires ne seront pas intégrés dans ce comité.

Avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

Le critère de jugement principal de l'étude devrait être recentré sur le « détournement de la voie d'administration ». Cette information sera recueillie auprès du patient. Le questionnaire pharmacien sera complémentaire, pour étudier les habitudes de prescription et de délivrance de la BHD.

Ce critère principal devra être beaucoup moins composite par rapport à la définition présentée en séance par la société REGISTRAT-MAPI. Les analyses statistiques porteront sur ce point.

Quant aux autres variables composant initialement le critère principal, celles-ci seront évaluées en tant que critères secondaires (évaluation des conditions réelles de prescription et de délivrance). Il s'agit des critères caractérisant :

- L'abus : dose journalière > 16mg, plus d'une prise par jour, chevauchement d'ordonnances, falsifications, à partir des 2 questionnaires ;
- Les co-prescriptions associées : analgésiques opiacés, méthadone, benzodiazépines, autres médicaments du système nerveux central.

5. EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DEPENDANCE DU RIVOTRIL® (CLONAZEPAM)

1. Actualisation de l'enquête officielle d'addictovigilance

I. Contexte

Le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Marseille a présenté une actualisation des données d'abus, de dépendance et d'usage détourné du clonazépam, suite à une augmentation des signalements de suspicion de trafic de clonazépam en 2010 aux CEIP. Ces signalements provenaient de pharmaciens d'officine ou de différentes institutions [Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens (CROP), Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales (DRASS) /Agence Régionale de Santé (ARS)].

De plus, en octobre 2010, l'ARS de Champagne-Ardenne a fait état d'une suspicion de trafic de clonazépam vers l'Algérie au CEIP de Nancy et à l'Afssaps. En effet, un individu, se présentant comme un médecin psychiatre exerçant en Algérie, a souhaité commander 200 boîtes de Rivotril®, comprimés.

Le trafic de clonazépam a été pour la première fois évoqué à Marseille en 2008. Puis en juillet 2009, c'est la région d'Aquitaine qui a été confrontée à cette problématique. La Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales (DRASS) Aquitaine avait alors sensibilisé les pharmaciens de la région par une lettre informant d'un risque de demande potentiellement abusive de Rivotril® émanant de prescripteurs hors Union Européenne (UE).

Par ailleurs, un signalement de l'ARS Basse Normandie en mai 2010 au CEIP de Caen et en novembre 2010 à l'ensemble des ARS ainsi qu'à l'Afssaps, a informé également de la mise en évidence de vente irrégulière de quantité importante de clonazépam avec forte présomption de trafic.

II. Rappel

1. Description du Rivotril®

Le Rivotril® (clonazépam) se présente sous formes de :

- comprimé quadriséable dosé à 2 mg (boîte de 28 comprimés),
- solution buvable dosée à 2,5 mg/ml, (flacon de 20 ml),
- solution à diluer injectable, dosée à 1 mg/ml, (ampoule de 1 ml).

Les formes orales sont indiquées dans le traitement de l'épilepsie soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique. La solution injectable est indiquée dans le traitement d'urgence de l'état de mal épileptique. Le clonazépam est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses.

2. Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes du 26 avril 2007

Le Rivotril® fait l'objet d'une enquête officielle d'addictovigilance depuis 2006. Les résultats, présentés à la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (CNSP) en 2006 puis en 2007, avaient montré, d'une part, une forte proportion de la prescription en dehors des indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et d'autre part, un usage détourné chez des toxicomanes, ainsi qu'un usage à des fins de soumission chimique.

Sur proposition de la CNSP, un plan national de gestion des risques (PGR) avait alors été mis en place, comprenant notamment :

- la réduction de la taille du conditionnement des comprimés (de 40 à 28 comprimés, mis sur le marché en juin 2008) ;
- la mise à disposition d'un modèle unitaire hospitalier (août 2008) ;
- la diffusion d'une lettre aux prescripteurs sur le bon usage, suivie d'une étude d'impact réalisée par le laboratoire (juin 2008);
- la modification de la galénique de la solution buvable, afin de limiter le risque de soumission chimique (en cours);
- la mise en place d'une étude de prescription chez les usagers de drogues en médecine de ville.

La CNSP avait également souhaité une modification des conditions de prescription et de délivrance (prescription sur ordonnance sécurisée et une durée maximale de prescription limitée à 4 semaines). Cette proposition n'avait toutefois pas été retenue par la Commission d'AMM du 12 juillet 2007.

3. Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes du 18 février 2010

Une actualisation des données de l'enquête officielle a été présentée lors de la CNSP du 18 février 2010.

Les données issues des différentes enquêtes des CEIP et de l'analyse de la base de données de l'Assurance Maladie en région PACA-Corse avait confirmé l'existence de l'usage détourné du Rivotril®. Il a été noté que le clonazépam tenait une place particulière par rapport aux autres benzodiazépines. En effet, certains de ses indicateurs de détournement sont proches de ceux du flunitrazépam. Par ailleurs, ces enquêtes avaient montré que le clonazépam restait en grande majorité prescrit en dehors des indications de l'AMM.

La CNSP avait alors proposé une limitation de la durée de prescription à 12 semaines comme le prévoit l'article R.5132-21 du Code de la Santé Publique. Cette décision est entrée en application par l'arrêté du 12 octobre 2010.

La prescription des spécialités à base de clonazépam sur ordonnance sécurisée n'avait en revanche pas été souhaitée par la CNSP en raison de la crainte d'un report sur d'autres benzodiazépines. Les membres avaient préféré une approche globale des conditions de prescription de cette classe avec une prescription sur ordonnance « sécurisée » pour l'ensemble des spécialités concernées. Ce d'autant plus, que dans le cadre du plan gouvernemental de lutte contre les drogues et la toxicomanie 2008-2011, une étude sur la généralisation de la prescription sur ordonnance « sécurisée » à tout ou partie des médicaments est prévue.

III. Trafic d'ordonnances

En 2010, une augmentation importante des signalements aux CEIP d'ordonnances suspectes est observée par rapport à 2009 (39 contre 15 signalements). Le nombre de régions concernées a également augmenté avec 10 territoires sur 13 concernés par une suspicion de trafic en 2010. Les CEIP de Lyon, Poitiers et Clermont-Ferrand pour l'instant n'ont pas eu de signalements.

Ces signalements ne correspondent pas forcément à une ordonnance suspecte collectée dans le cadre d'OSIAP mais également à des notifications spontanées collectées par le réseau des CEIP. Ces notifications peuvent faire référence à plusieurs ordonnances et émanent de pharmaciens, du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens, de l'Inspection Régionale de la Pharmacie (IRP) et des ARS.

1. Typologie des patients et des prescripteurs

Deux types de prescripteurs ont été identifiés. Dans le premier cas, les ordonnances émanent d'un médecin résidant au Maghreb, généralement en Algérie. Une enquête de l'Inspection Régionale de Pharmacie (IRP) de Basse Normandie a montré que certains prescripteurs étaient inconnus du Conseil National Algérien de l'Ordre des Médecins.

Dans le deuxième cas, il s'agit d'ordonnances émanant d'un médecin résidant en France pour un patient étranger.

Le patient ne souhaite généralement pas bénéficier d'un remboursement.

2. Caractéristiques des ordonnances

La forme pharmaceutique la plus répandue dans les ordonnances suspectes est la forme comprimé. Il s'agit généralement d'un traitement long (d'une durée de 3 à 6 voire 12 mois) et d'un nombre important de boîtes (10,18, voire 40 boîtes).

Différents critères de suspicion ont été décrits. Le plus souvent, il s'agit de la mise en évidence de la falsification et de fautes d'orthographe. Certaines ordonnances mentionnaient également « valable uniquement à l'étranger », « départ pour l'étranger » ou encore « respecter les doses prescrites ». Certains patients ont indiqué au pharmacien qu'ils ne pouvaient pas se procurer cette spécialité dans leur pays.

IV. Données des CEIP

1. Données OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)

De 2001 à mai 2010, 123 ordonnances falsifiées mentionnant le Rivotril® ont été recueillies dans le cadre de l'enquête OSIAP. Le taux d'apparition du clonazépam a fortement augmenté depuis 2007. Les ordonnances sont dans 32,5% des ordonnances falsifiées et dans 10,6% des ordonnances volées. Les sujets sont majoritairement des hommes (59%) et d'âge moyen de 38,8 ans.

Parmi ces 123 ordonnances, 12 ordonnances émanent d'un médecin étranger (soit 9,8%) :

- 7 ordonnances en 2009, (sur 31 ordonnances mentionnant le clonazépam). Ces ordonnances ont été recueillies par le CEIP de Paris (5), le CEIP de Nancy(1) et le CEIP de Toulouse (1).
- De janvier à mai 2010, 5 ordonnances (sur 11 ordonnances). Ces ordonnances ont été collectées par le CEIP de Nantes, de Nancy, de Grenoble et de Montpellier.

Les critères de suspicion des 12 ordonnances ont été une prescription non conforme dans 9 des cas, des fautes d'orthographe dans 2 cas. Des quantités inadéquates et une falsification ont également été décrites.

2. OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)

Le pourcentage de notifications concernant le Rivotril® a augmenté jusqu'en 2004 avant de se stabiliser. En 2008, 135 notifications ont été recueillies (soit 1,9% de la totalité des notifications) contre 116 en 2009. L'évolution de la part du clonazépam parmi les benzodiazépines reste relativement stable (10,5% en 2007, 9,7% en 2008 et 9,5% en 2009).

Il est à noter que le clonazépam est le 3^{ème} médicament ayant la part d'obtention illégale la plus élevée (34%). En 2009, trois consommations par voie intraveineuse (IV) et une par voie nasale ont été signalées. Le Rivotril® est consommé à une dose supérieure à la posologie maximale recommandée dans l'AMM dans 8% des cas et en association avec de l'alcool dans 41% des cas.

Les notifications concernent un signalement d'abus et de dépendance dans 77% des cas. Par ailleurs, une souffrance à l'arrêt est signalée dans 53% des cas.

3. OPEMA (Observatoire des Pharmacodépendances en Milieu Ambulatoire)

En 2009, 10 sujets (1,6%) rapportent avoir consommé du clonazépam (contre 7 (1,7%) en 2008) : deux ont obtenu le clonazépam par « deal » (contre 0 en 2008), trois en consomment à des doses supérieures à la posologie maximale recommandée par l'AMM. La majorité des sujets (6 sur 10) en font un usage dans le cadre d'abus et de dépendance. Comme en 2008, un sujet signale une consommation concomitante d'alcool.

Il est à noter qu'un sujet signale l'utiliser dans un cadre de sevrage au Rohypnol®.

4. Enquête nationale sur la soumission chimique

Concernant le clonazépam, au cours de l'enquête 2009, 5 cas de soumission chimique ont été signalés (soit 12% des cas parmi les benzodiazépines), 12 en 2008 (39%), 23 en 2007 (41%) et 21 (19%) entre avril 2005 et décembre 2006.

5. DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)

Aucun cas n'a été notifié en 2008 et en 2009.

6. Nots (Notifications spontanées)

Les notifications font principalement état de nomadisme, de l'obtention par deal (un signalement concerne des patients ayant initié leur traitement à l'étranger), des demandes de sevrage, des quantités de consommation importante et des prises par voie injectable. A noter également que le CEIP de Nantes a signalé dans le cadre d'un cas marquant plusieurs signalements d'injection de la forme buvable de clonazépam. Parmi les signalements du CEIP de Bordeaux, plusieurs proviennent de la Réunion et de Mayotte. Parmi les signalements en provenance de la Réunion, certains font part de consommation de clonazépam en milieu scolaire.

V. Autres données

1. Chiffres de ventes en officine

La forme solution buvable est la forme la plus délivrée en officine. Le nombre de boîtes vendues a présenté une augmentation importante entre 1998 et 2007.

2. Données des douanes

Une saisie de 9 000 comprimés a été signalée en novembre 2010 dans le nord de la France.

3. Données Office Central pour la répression du Trafic Illicite de Stupéfiants (OCTRIS) (base OSIRIS)

Sur le plan national, le trafic de rue de clonazépam est particulièrement important, notamment à Paris. Le clonazépam fait partie des trois médicaments les plus vendus sur le marché illicite. Il est saisi le plus souvent avec du Subutex® et du Rohypnol®.

Le clonazépam est principalement obtenu par nomadisme médical et par vol ou achat d'ordonnances.

En 2010, 2 876 comprimés ont été saisis lors de 24 saisies, 2 168 comprimés lors de 29 saisies en 2009, 43 623 comprimés lors de 41 saisies en 2008 et 178 comprimés lors d'une saisie en 2007.

Sur le plan international, les données mentionnent une filière active d'exportation entre la France et le Maroc. Deux saisies ont été effectuées au Maroc en 2010 (14 356 comprimés et 7 560 comprimés). Cette enquête conduirait à démasquer des trafiquants français chargés de collecter du Subutex® et du Rivotril® en France.

4. Veille internet

Des articles ont été publiés dans différents journaux, notamment Le Quotidien de la Réunion, La Provence, Le Parisien, El Watam et l'Expressiondz. Ces articles mentionnent un problème d'abus, de dépendance et d'usage détourné à la Réunion, à Mayotte, au sein des pays du Maghreb (Algérie, Tunisie et Maroc) ainsi qu'en Turquie et à Madagascar.

5. Données du laboratoire

Le laboratoire Roche n'a eu connaissance que d'un seul cas de suspicion de contrefaçon pour Rivotril®, comprimé. Ce signalement remonte à 2008 et émanait de l'Algérie.

Concernant les ordonnances suspectes, le laboratoire souligne que son Service d'Information Médicale et Pharmaceutique reçoit régulièrement des appels liés aux ordonnances suspectes de Rivotril®. Par ailleurs, il a été souligné que la filiale France a cessé l'exportation du Rivotril® depuis 2007 en Afrique. Cette activité a été reprise par la maison mère en Suisse, et ne concerne actuellement que les exportations au Kenya, en Namibie, au Sénégal et au Zimbabwe.

Le laboratoire Roche a demandé l'abrogation de l'AMM de Rivotril® en Algérie. Ainsi, aucune vente à l'exportation vers ce pays n'a été effectuée par le laboratoire depuis 2008 (2007 pour la solution buvable et 2008 pour la forme comprimé). Le laboratoire justifie ce choix par des motifs commerciaux.

Le retrait des spécialités Rivotril® du marché peut expliquer l'intensification du trafic vers ces pays.

VI. Conclusion et proposition du rapporteur

Les données actualisées issues des outils des CEIP confirment le détournement d'usage du clonazépam en France, ainsi que l'existence d'un trafic, notamment vers les pays du Maghreb. Ce trafic a été signalé dans 10 des 13 territoires géographiques couverts par les CEIP. La forme galénique faisant le plus l'objet de trafic est la forme comprimé.

Cette problématique a donné lieu localement à la sensibilisation de plusieurs institutions (DRASS, ARS et Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens).

Par ailleurs, l'utilisation majoritairement hors-AMM de cette spécialité est à nouveau soulignée.

Le rapporteur propose dans le cadre de la suspicion de trafic, de rédiger des informations pratiques destinées aux pharmaciens sur le comportement à adopter vis-à-vis d'une ordonnance en provenance d'un prescripteur hors UE, ainsi que d'informer l'ensemble des institutions de l'existence de ce trafic.

Concernant l'usage détourné, l'abus, la dépendance et la prescription hors-AMM, le rapporteur propose de saisir le groupe de travail sur les médicaments de neurologie, psychiatrie, anesthésie et antalgie (GNTNPA) de l'Afssaps.

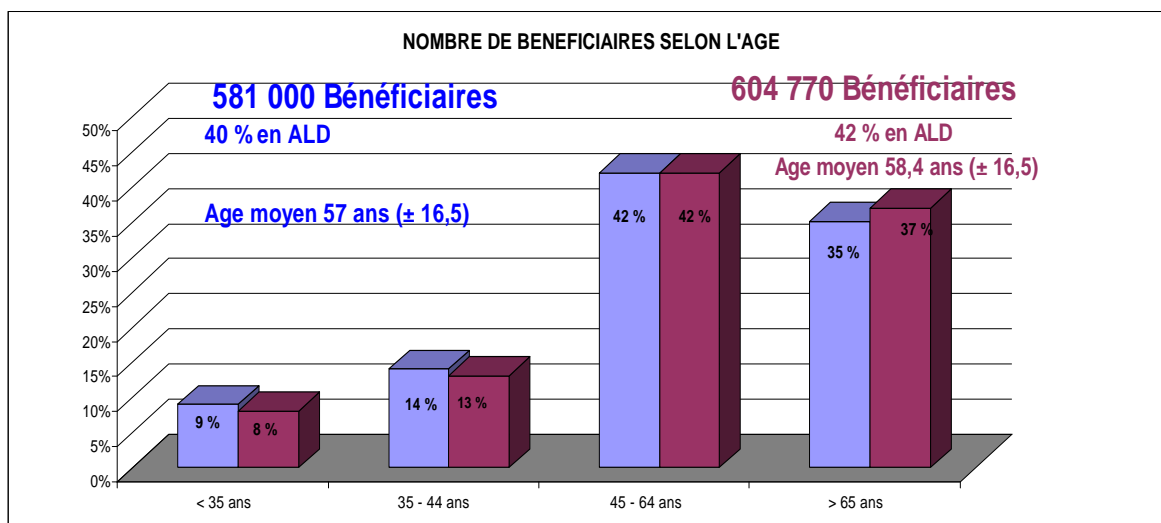
2. Présentation des données 2010 de l'Assurance Maladie

Au premier semestre de 2010, 604 770 bénéficiaires du régime général de l'Assurance Maladie ont reçu au moins une prescription de Rivotril® ; leur âge moyen est de 57 ans et 42% d'entre eux bénéficient du régime d'Affection de longue Durée (ALD).

- **Caractéristiques des bénéficiaires**

La comparaison des caractéristiques des bénéficiaires ayant eu des remboursements de Rivotril® entre 2006 et 2010 ne montre pas d'évolution sensible.

- **Bases de remboursement du régime général (2ème semestre 2006 / 1er semestre 2010)**



- **Posologies – modalités de prescription**

Le pourcentage de bénéficiaires n'ayant eu qu'un prescripteur pour le clonazépam au cours du semestre est de 85,7%.

Parmi les bénéficiaires d'un remboursement de Rivotril®, 1,7% ont eu recours à 3 prescripteurs, 0,3% à 4 prescripteurs et 0,07% à 5 ou plus.

La posologie quotidienne moyenne observée est de 0,95 mg/j,

La moitié des posologies est inférieure à 0,54 mg/j et 5% sont supérieures à 3 mg/j.

La répartition des posologies quotidiennes moyennes est explicitée dans le schéma suivant :

Répartition des bénéficiaires selon la POSOLOGIE QUOTIDIENNE MOYENNE (2006 – 2010)				
	2006		2010	
< 1 mg/jour	249 434	42,9%	417 684	69,1 %
1 à 2 mg/jour	231 683	39,9 %	131 288	21,7 %
2 à 3 mg/jour	59 155	10 %	28 462	4,7 %
3 à 4 mg/jour	21 918	3,8 %	12 837	2,1 %
4 à 7 mg/jour	13 970	2,5 %	10 844	1,8 %
> 7 mg/jour	4 991	0,9 %	3 484	0,6 %

L'article L. 162-4-2 du Code de la Sécurité Sociale qui prévoit plusieurs mesures applicables à certains soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'usage (nom du pharmacien inscrit sur l'ordonnance,

établissement d'un protocole de soins prévu par l'article L. 324-1 du Code de la Sécurité Sociale en cas d'usage détourné ou abusif constaté par les services du contrôle médical) pourrait être une mesure permettant de réduire le mésusage.

La représentante de la CNAMTS a souligné que cette mesure avait permis de réduire le mésusage, l'usage détourné ou abusif des substances inscrites, notamment le flunitrazépam. .

Toutefois, le pourcentage estimé de détournement à partir des posologies moyennes est inférieur à 1%, cette mesure serait difficile à mettre en œuvre pour l'ensemble des patients consommateurs.

Avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

Les membres de la Commission jugent que la réactualisation des données concernant l'abus, le détournement, la dépendance, le trafic et l'usage hors-AMM de la spécialité Rivotril® confortait la nécessité de mettre en place des mesures supplémentaires.

Les membres de la Commission émettent cependant des réserves sur la proposition d'inscrire le clonazépam sur la liste établie par l'arrêté du 1^{er} avril 2008 (Cf 2.) compte tenu du nombre élevé de patients bénéficiant d'un traitement sous Rivotril® et dont la plupart ne détourne pas le médicament. Il a été souligné que la proposition de la CNAM pourrait être intéressante pour le suivi et la surveillance des patients ayant une consommation abusive de clonazépam. Cette proposition pourra être envisagée ultérieurement en cas d'inefficacité des mesures entreprises.

Par ailleurs, dans le cadre du plan gouvernemental de lutte contre les drogues et la toxicomanie 2008-2011, la réalisation d'une étude sur la généralisation de l'utilisation d'ordonnance sécurisée pour la prescription de tout psychotrope était actuellement prévue. Toutefois, même si une telle étude était conduite, les résultats ne pourraient être publiés avant 2 ans. En revanche, afin de limiter le trafic de Rivotril®, il semblerait nécessaire de demander dès à présent la prescription systématique de ces spécialités sur une ordonnance sécurisée.

La seconde problématique soulevée est la délivrance par les pharmaciens d'officine d'ordonnances émanant de prescripteur étranger. Il n'existe pas de textes législatifs ou réglementaires qui mentionnent clairement si le pharmacien peut délivrer ou non une sur présentation d'une ordonnance émanant d'un prescripteur étranger. La jurisprudence du Conseil d'Etat n'a pas non plus tranché la question. Aussi, la Direction Générale de la Santé (DGS) sera interrogée sur cette problématique.

La représentante du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens a rappelé toutefois que la délivrance de médicament sur une ordonnance faxée est interdite, et qu'il incombe au pharmacien de s'assurer de la qualité du prescripteur ainsi que de faire une analyse pharmacologique de l'ordonnance. Par ailleurs, le pharmacien a pour obligation de refuser d'honorer une ordonnance lorsque cette dernière le conduirait à aller à l'encontre des principes de déontologie.

Les membres de la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes sont favorables :

- à la prescription systématique des spécialités à base de clonazépam administrées par voie orale et injectable sur ordonnance sécurisée (Vote : 12 pour, 5 contre et 1 abstention).
- à l'unanimité des membres présents, à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités « RIVOTRIL 2 mg, comprimé quadrisécable », « RIVOTRIL 2,5 mg/ml, solution buvable en goutte » et « RIVOTRIL 1 mg/1 ml, solutions à diluer injectables en ampoules ». La Commission d'AMM sera sollicitée en ce sens.
- à une communication de l'Afssaps sur la problématique du trafic de Rivotril® destinée aux Agence Régionale de Santé, au Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens et au Conseil National de l'Ordre des Médecins.

La proposition d'inscrire le clonazépam sur la liste de l'arrêté du 1^{er} avril 2008 n'a pas été retenue. La Commission se garde cependant la possibilité d'étudier à nouveau cette proposition, notamment en cas d'inefficacité des mesures proposées.

6. PRESENTATION DU PROJET DE RECOMMANDATIONS GALENIQUES VISANT A LIMITER LE DETOURNEMENT DE LA VOIE D'ADMINISTRATION

Le projet des recommandations galéniques visant à limiter le détournement de la voie d'administration est présenté par Reynald Le Boisselier (CEIP de Caen), membre du groupe de travail « Recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments » et travaillant au CEIP de Caen.

Contexte et objectifs

Le développement d'un médicament est réalisé dans le but de répondre à des objectifs thérapeutiques. Cependant, une fois commercialisé, le médicament peut être utilisé dans des conditions différentes de celles stipulées par le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) en cas de détournement.

Plusieurs modalités de détournement pour lesquelles les propriétés galéniques jouent un rôle primordial ont été identifiées par l'Afssaps ; parmi celles-ci, la recherche d'effets positifs correspondant à l'utilisation d'un médicament psychoactif hors de sa voie d'administration. Les autres modalités de détournement sont l'usage détourné à des fins de soumission chimique et le détournement accidentel du fait de formes galéniques attractives.

Les recommandations relatives à la limitation du détournement de la voie d'administration des médicaments portent sur l'adaptation des caractéristiques pharmacotechniques des médicaments tout en :

- conservant les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments,
- étant compatible avec les effets thérapeutiques recherchés,
- ne compromettant pas l'observance des patients.

Ces recommandations doivent être simples et générales. Elles doivent bénéficier d'une mise en œuvre facilitée tout en laissant aux industriels la liberté d'innover et d'entreprendre.

Recommandations relatives au détournement de la voie d'administration pour obtenir des effets positifs

Quels sont leurs champs d'application ?

Les médicaments⁹ concernés sont les suivants :

- Médicaments en cours de développement et pour lesquels un risque potentiel d'usage détourné a été identifié
- Tout médicament commercialisé pour lequel un risque potentiel d'usage détourné de la voie d'administration a été identifié

Quelles sont les classes pharmaco-thérapeutiques concernées ?

Les recommandations s'appliquent aux substances actives présentant les propriétés pharmacologiques recherchées dans le cadre de l'abus et du détournement de la voie d'administration. Les classes pharmaco-thérapeutiques entrant dans le champ considéré sont principalement les médicaments ayant un potentiel d'abus et de pharmacodépendance, qu'il soit avéré ou suspecté notamment :

- Les traitements de substitution aux opiacés
- Les antalgiques
- Les anxiolytiques (benzodiazépines et autres)
- Les hypnotiques
- Les anesthésiques
- Les sédatifs
- Les antihistaminiques

⁹ Est entendu par médicament la forme princeps comme la forme générique
Compte-rendu de la réunion de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 17 février 2011
Adopté à la réunion du 21 avril 2011

Quelles sont les formes pharmaceutiques concernées ?

Les recommandations sont applicables à toute forme pharmaceutique administrée par voie orale ou buccale telles que définies à la Pharmacopée Européenne à l'exception des formes injectables exclues de ces recommandations.

Quels sont les objectifs de ces recommandations relatives au détournement de la voie d'administration ?

Il s'agit de rechercher le développement de formes pharmaceutiques dont les propriétés s'opposent à celles recherchées par les usagers qui utilisent des altérations physiques ou chimiques des formules pour augmenter l'effet ou avoir une apparition de l'effet plus rapide. La forme la plus exposée au détournement est ainsi la forme très dosée à libération immédiate et sans excipient ou principe actif autre.

Les usagers peuvent également altérer les formes orales en les écrasant (étape indispensable pour la voie nasale, l'injection, la soumission chimique), en les dissolvant (injection et soumission chimique) et en gérant la viscosité de la solution obtenue (problématique surtout pour l'injection où les volumes sont faibles).

Ceci doit se faire tout en maintenant les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques compatibles avec l'usage thérapeutique et sans compromettre l'observance des patients.

Quels sont les moyens de ces recommandations relatives au détournement de la voie d'administration ?

Les différents axes de modification de la galénique d'un médicament en vue de limiter son détournement peuvent ainsi agir sur :

- La modification du conditionnement du médicament (limitation des doses totales disponibles)
- La résistance à la modification physique de la forme pharmaceutique (ex: la modification de la dureté d'un comprimé peut augmenter sa résistance à l'écrasement ou la modification de la viscosité peut rendre l'injection plus difficile)
- L'ajout de substances dissuasives lors du détournement (ex: adjonction d'un gélifiant au contact d'un liquide ou ajout de substances modifiant les caractères organoleptiques d'un médicament)
- La modification de la pharmacologie du médicament considéré (solutions galéniques modifiant la pharmacocinétique, développement de prodrogues nécessitant une transformation enzymatique pour devenir actives, ajout d'antagonistes ou de séquestrants)

Commentaires de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

Ce travail permet d'apporter des pistes très intéressantes pour le développement de formes pharmaceutiques psychoactives pour lesquelles il existe un risque d'usage détourné.

Un des membres souligne l'importance de considérer la notion d'éthique dans ces recommandations. Il est en effet essentiel d'évaluer la dangerosité des mesures galéniques qui pourraient être sélectionnées pour une formulation en cas d'usage détourné de la voie d'administration. A titre d'exemple, il est nécessaire d'évaluer le risque de thrombose d'une spécialité destinée à la voie orale en cas d'injection intraveineuse au regard de sa formulation.

Ce projet de recommandations sera examiné par le groupe de travail pharmaceutique, puis par la Commission d'AMM.