

# Analyse de 160 fiches de recueil d'information sur l'utilisation en vie réelle d'une nouvelle forme de BHD (*Buprénorphine Haut Dosage*), Orobupré© Florian COCOGNE, Aurélie ROUSSEAU, Stéphanie CLAVERANNE Bourg-en-Bresse (01)

## Introduction

La spécialité Orobupré© a été mise sur le marché en France en novembre 2018, près de 2 ans après la mise sur le marché au Royaume-Uni de ce médicament sous le nom d'Espranor©. Sur un segment déjà bien occupé par les spécialités Subutex© et Suboxone© ainsi que les génériques de Subutex©, Orobupré© avait pour ambition de prendre une place à partir de 2 avantages mis en avant par la firme (Ethypharm) :

- le confort de prise, notamment par rapport à l'inconfort de la prise sublinguale décrite par de nombreux usagers,
- un gain potentiel de biodisponibilité en lien avec une absorption plus rapide, elle-même en lien avec la dissolution du lyophilisat en 15 secondes contre 10 minutes pour les formes sublinguales.

Il faut préciser qu'Orobupré n'est pas un générique. C'est ce qu'on appelle un médicament hybride, dont l'AMM repose en partie sur l'AMM du médicament de référence, en l'occurrence Subutex©, mais avec la possibilité de se présenter sous une galénique différente et des propriétés pharmacocinétiques autres. Subutex© ne peut donc pas être substitué par Orobupré© en pharmacie d'officine, sans une prescription du médecin.

Par ailleurs, ce marché de la buprénorphine haut dosage présente 2 caractéristiques qui le rendent singulier :

- Le médicament de référence, Subutex©, a résisté de façon spectaculaire à l'arrivée des génériques, pourtant promus par des délégués médicaux, ce qui est inhabituel pour un générique. Et, également, à l'arrivée de Suboxone©, annoncée par la firme elle-même, comme le médicament qui devait remplacer Subutex©. La réalité est que Subutex© reste toujours en tête des ventes, loin devant les génériques (*répartition 80-20, alors que la norme est plutôt l'inverse*) et Suboxone© est restée un médicament confidentiel pour des raisons déjà largement exprimées (1, 2).
- Le médicament de référence, ainsi que ses génériques, qui présentent les mêmes propriétés pharmacocinétiques (*bioéquivalence*) affichent dans leur RCP une biodisponibilité peu connue et, surtout, variable : « Par voie sublinguale, la biodisponibilité absolue de la buprénorphine est mal connue, mais a été estimée entre 15 et 30 % » (3).

Sur ce deuxième point, les études de pharmacocinétique nous renseignent finalement très peu sur la pratique clinique, celles-ci étant réalisées dans des contextes de recherche plus que de vie réelle (4). Selon celles-ci, et l'analyse qu'en ont fait les Autorités de Santé, ANSM et HAS (5), Orobupré© n'est pas interchangeable avec Subutex© et ses génériques, étant donné le manque de précision de la bioéquivalence estimée entre le lyophilisat orodispersible et les comprimés sublinguaux.



Comment en aurait-il pu en être autrement avec un comparateur (Subutex©) dont la biodisponibilité est mal connue et variable, du simple au double, de 15 à 30% ! Selon les études, la biodisponibilité était jugée comparable, ou non. Une supra-biodisponibilité de 30% en faveur d'Orobupré© était établie dans l'étude de Reed et al. (4).

Il était donc intéressant de disposer d'une étude en vie réelle pour analyser la bioéquivalence entre comprimés sublinguaux de buprénorphine et lyophilisats orodispersibles en vie réelle ainsi que pour vérifier la revendication d'un meilleur confort de prise.

La mise sur le marché d'Orobupré© s'est accompagnée de la diffusion de fiches de recueil d'information dans le cadre des Mesures Additionnelles de Réduction du Risque qui accompagnent la mise sur le marché de nouveaux médicaments.

La firme a recueilli 160 de ces fiches de recueil et elle a mis à notre disposition une analyse brute des données saisies par les médecins qui ont rempli ces fiches. Les données ont fait l'objet d'un traitement par la Société Clin-Experts. L'équipe rédactionnelle a entrepris une discussion de ces résultats et les a transmis à l'équipe de la pharmacie du Centre Hospitalier de Bourg-en-Bresse.

D'autres informations utiles pour les cliniciens qui accompagnent les usagers de drogue recevant un médicament de substitution ont pu également être recueillies (*mésusage, modalités de prise...*).

Ces fiches ont été remplies par des médecins de ville ou des médecins de CSAPA, ou encore de services hospitaliers (ELSA, services d'addictologie...).

## Résultats

### *La population étudiée au travers de l'analyse de ces fiches*

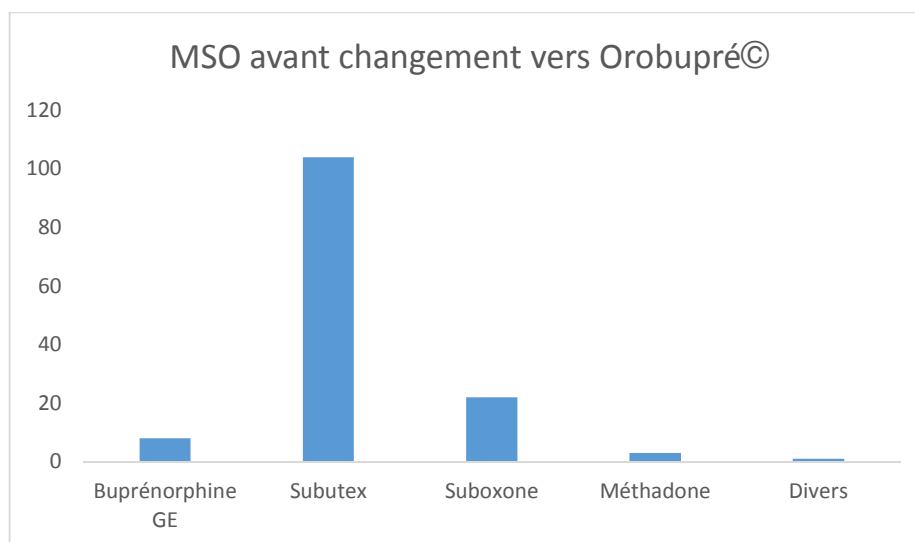
La moyenne d'âge est de 40 ans avec une fourchette très large, allant de 19 à 65 ans.

La population féminine est de 26,9 %, conforme à la répartition homme/femme habituellement retrouvée pour une population de patients bénéficiant d'un Médicament de Substitution Opiacée (5).

### *MSO précédents*

87% des patients de l'étude recevaient un MSO avant le changement vers Orobupré depuis en moyenne 4 ans et demi. Comme attendu, le médicament précédent le plus présent est Subutex© pour les patients concernés, soit 139 sur les 160 patients

Il y a 21 patients sans MSO précédent, soit primo-accédant à un MSO, soit dans le cadre d'une addiction à un antalgique opioïde. C'est le cas pour 5 patients.



### *Modalités de prise*

Un peu moins de 2 patients sur 3 (62,1%) prennent leur MSO précédent en monoprise ce qui semble être conforme à la norme plus qu'au dogme de la monoprise.

Ils sont 80% à adopter la monoprise après le passage à Orobupré©.

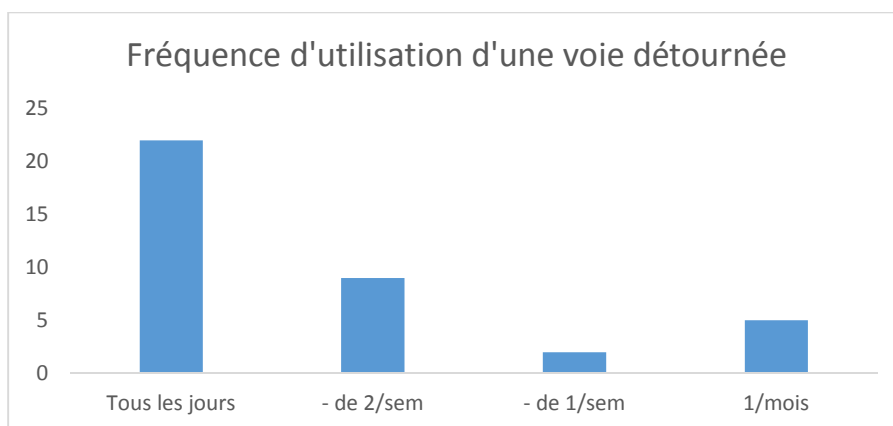
### **Mésusage**

Pour les 139 patients déjà sous MSO, il est relevé 30% de détournement de voie d'administration du MSO précédent.

Pour 30 patients sur les 42 concernés, il s'agit d'une utilisation par voie nasale (*sniff*) et plus du quart de ces 42 patients injectent leur traitement.

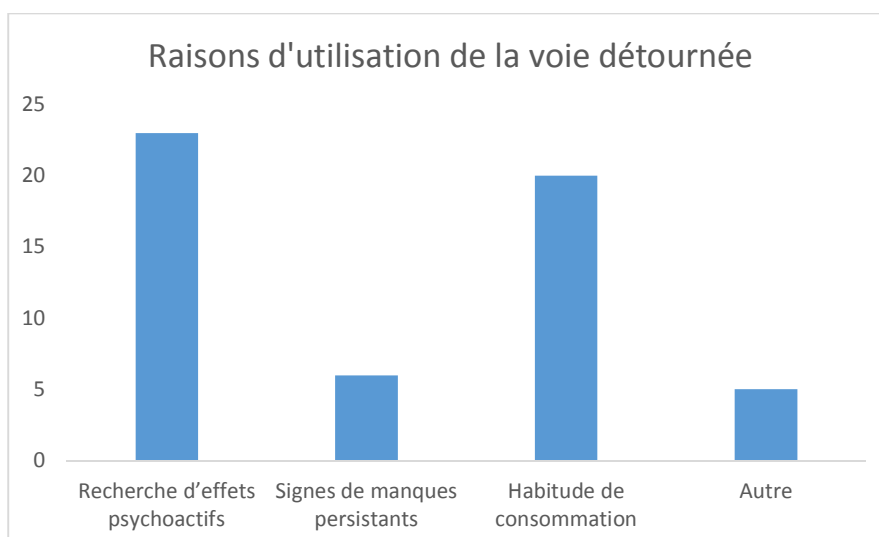
La fréquence de ces détournements est quotidienne pour un peu plus de la moitié des 42 patients (56,4%).

Pour les autres, le détournement de voie d'administration est plus occasionnel, allant de 2 fois par semaine (23%) à une fois par mois (2,6%).



Les raisons évoquées pour ce mésusage sont multiples et peuvent se cumuler.

Mais **la recherche d'effets psychoactifs** arrive en tête.

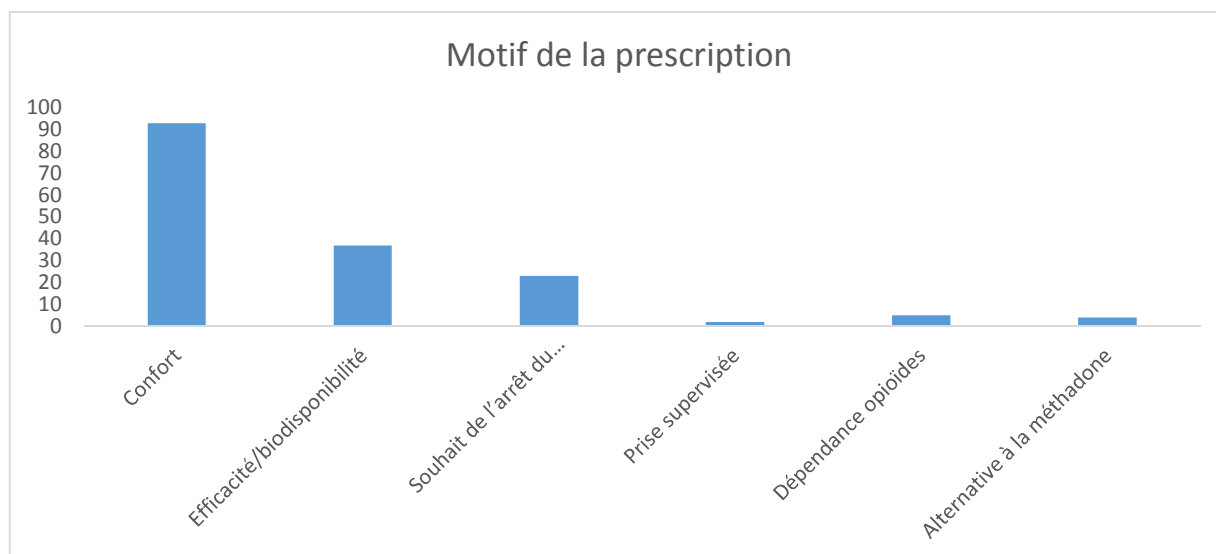


**Après la mise sous Orobupré©, 3 patients vont détourner leur traitement, par voie veineuse. Parmi les 160 patients, aucun n'a mentionné une prise d'Orobupré© par sniff versus 30 avec le MSO précédent.**

### **Mise en place du traitement**

Dans près de 3 cas sur 4, la prescription émane d'une proposition du prescripteur. La demande du patient pour Orobupré© n'est survenue que dans 19 cas.

Les motivations conduisant à la mise en place d'un traitement par Orobupré© sont de plusieurs natures et ont été regroupées dans 6 catégories.

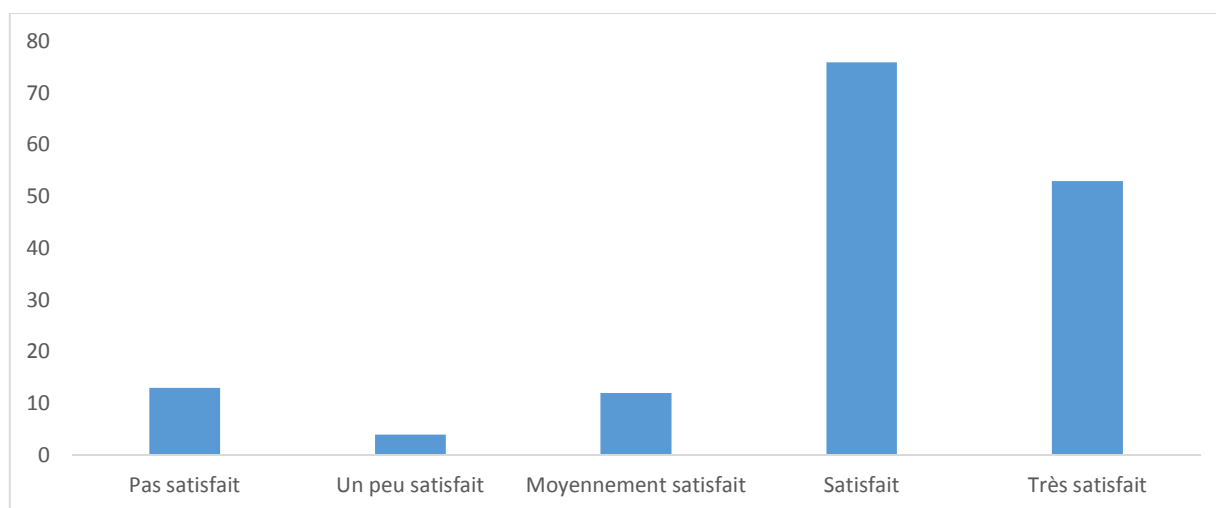


**Le confort de prise apparaît comme la motivation principale (60% des raisons évoquées par le médecin prescripteur ou les patients).**

La recherche d'une meilleure efficacité, sous-tendue par un gain potentiel en biodisponibilité est évoquée 37 fois, représentant près d'un quart (23,9%) des motifs à l'origine de la mise en place du traitement. Le souhait de renoncer au mésusage est la 3<sup>ème</sup> raison citée.

### Satisfaction

**81 % des patients expriment une satisfaction (satisfait et très satisfait) sur le traitement Orobupré.** Seuls, 13 patients n'en sont pas satisfaits.

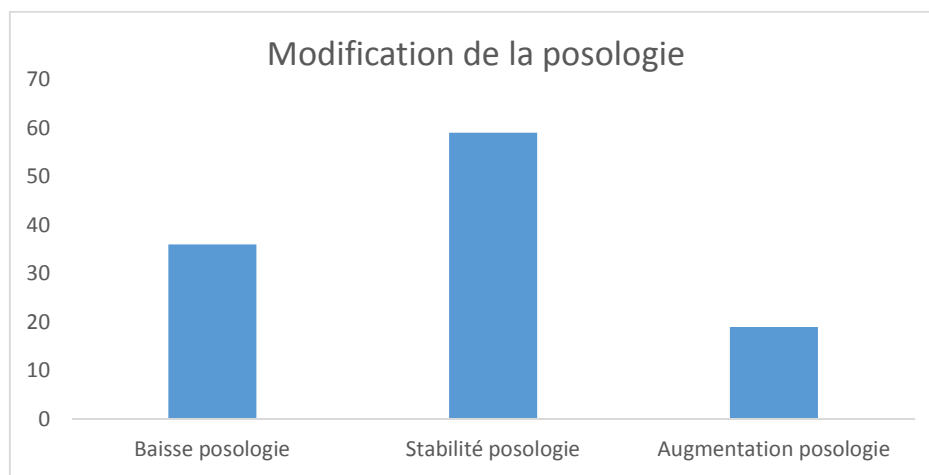


*Dans la sous-population de sniffeurs avant la mise en place d'Orobupré, 1 seul d'entre eux n'est pas satisfait.*

*Dans la grande majorité des cas (93%), 27 patients sont satisfaits ou très satisfaits, probablement en lien avec l'arrêt effectif de la pratique du sniff.*

## Posologie

La posologie pour les 114 patients renseignés (*précédent MSO par buprénorphine versus posologie Orobu<sup>pré</sup> après adaptation*) varie peu. Après adaptation du traitement Orobu<sup>pré</sup>®, elle est en moyenne de 9,6 mg/jour, Elle baisse de 0,7 mg/jour par rapport à la posologie moyenne de buprénorphine avant le switch.



## Discussion

Cette étude, inscrite dans un Plan de Gestion des Risques (PGR) accompagnant la mise sur le marché d'Orobu<sup>pré</sup>®, permet d'observer dans la vie réelle les conditions de mise en œuvre de ce nouveau MSO et de recueillir différentes informations.

Au cours des décennies passées, l'âge moyen des patients sous MSO relevé dans ce type d'étude n'a cessé d'augmenter. En particulier, avec des patients âgés de plus de 50 ans désormais plus nombreux et recevant un traitement depuis plus de 20 ans.

Mais il y a aussi et toujours des patients jeunes, dans la vingtaine, qui tirent la moyenne vers les 40 ans. La durée moyenne de traitement est de 4 ans et demi.

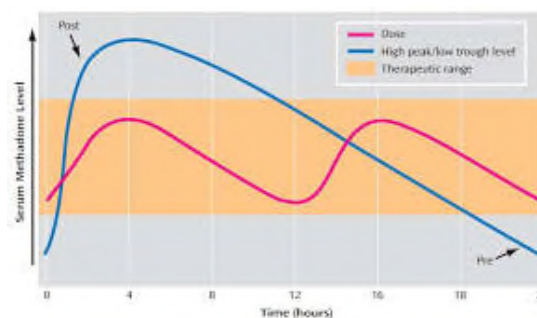
Comme attendu, dans la grande majorité des cas, le MSO antérieur prescrit était le Subutex®, reflétant comme évoqué ci-avant, la position dominante de ce médicament depuis sa mise sur le marché en février 1996. La firme a, par ailleurs, été condamnée en 2017 en cassation pour des pratiques visant à entraver la mise sur le marché de ses concurrents génériques (6). Mais, la résistance de Subutex à sa concurrence a d'autres ressorts évoqués dans l'article récent de Robinet et al. (7).

Quoi qu'il en soit, 3 patients sur 4 sont sous Subutex® avant le passage à l'Orobu<sup>pré</sup>®.

Le faible nombre de patients sous méthadone s'explique par le fait que patients comme médecins se sont concentrés sur des 'switchs' buprénorphine, sublingual versus orodispersible. Si les changements de médicaments, méthadone vers buprénorphine ou l'inverse sont possibles, ils se présentent moins au quotidien.

Mais, pour autant, ils peuvent survenir dans des contextes spécifiques, comme par exemple le mésusage (*injecteurs de BHD vers méthadone*) ou un allongement de l'espace QT pouvant nécessiter un switch de la méthadone à la buprénorphine.

Concernant les modalités de prise, le constat n'étonnera pas les cliniciens habitués à composer avec les prises multiples pour beaucoup de patients. Ici, dans cette série, un quart des patients prend son MSO précédent en biprise avec, on peut l'imaginer, une sous-déclaration. La monoprise est un dogme qui a accompagné l'avènement des MSO, même si celui-ci a été discuté il y a déjà quelques années (8). Ils sont plus nombreux à s'astreindre à la monoprise après la mise en place du traitement par Orobupré© (80% vs. 62%). Mais c'est probablement un effet lié à la mise en place récente d'un nouveau traitement.



Il y a probablement de bonnes raisons cliniques et pharmacocinétiques de prendre une biprise de méthadone ou de buprénorphine, notamment pour éviter un pic trop élevé quelques heures après la prise.

Dans le traitement de la douleur, les antalgiques méthadone et buprénorphine sont prescrits le plus fréquemment en 3 prises par jour, voire plus souvent. Mais les dogmes ont la vie dure.

Celui de la monoprise pour les MSO s'est construit sur des modalités de délivrance supervisée, notamment dans les Centres Méthadone où les heures d'ouverture ne permettaient qu'une délivrance par jour, souvent uniquement le matin. A cela s'est rajouté le concept addictologique empirique d'une prise par jour thérapeutique venant rompre le cycle infernal des multiprises quotidiennes.

Concernant le mésusage mesuré dans cette série de patients, il est représenté principalement par la pratique du sniff (30 patients sur 42 qui détournent le traitement de sa voie d'administration). Comme l'injection, cette pratique est aussi ancienne que la mise sur le marché des MSO, en particulier de Subutex© au milieu des années 90. Si elle est moins stigmatisante que l'injection, elle n'est pas sans risque comme le montrent les messages et les outils de Réduction des Risques diffusés auprès des sniffeurs par les Caarud notamment. Les risques d'infection sont réels et elle maintient les usagers dans un contexte d'usage de drogues plus que de traitement.

Cette pratique du sniff de la buprénorphine peut être le reflet d'habitudes de consommation pour les drogues en général, appliquées au MSO. Mais, dans de nombreux cas bien décrits sur les blogs d'usagers, il peut s'agir de contourner la voie sublinguale, jugée contraignante (*temps de dissolution très long*), désagréable (*goût*) et moins efficace. En effet, le sniff permet d'améliorer la biodisponibilité très faible (*et variable*) de la buprénorphine en voie sublinguale.

L'utilisation d'Orobupré© pour des sniffeurs de Subutex© a déjà fait l'objet d'un article dans la Flyer (9).

Dans cette étude, les sniffeurs de buprénorphine renoncent à la pratique du sniff, probablement parce que c'était leur intention de départ. A l'instar des injecteurs de buprénorphine qui passent à la méthadone pour arrêter leur pratiques d'injection, il semblerait que la demande d'Orobupré©, ou la proposition du médecin, puisse être une solution pour ceux qui souhaitent cesser leur pratique du sniff.

Concernant les motifs de la prescription, cette étude nous apprend que c'est la recherche d'un confort de prise qui motive la mise en place d'un traitement par Orobupré© (60% des motifs de prescription évoqués par les patients ou les médecins, ou les 2) avant la recherche d'une meilleure efficacité-biodisponibilité ou le souhait de renoncer au mésusage.

Quoi qu'il en soit, Orobupré© semble répondre aux attentes des patients qui évaluent le traitement comme très satisfaisant dans 33,5% des cas, satisfaisant dans 48,1% des cas. Seuls, 8,2% des cas ne sont pas satisfaits du traitement.

On peut suggérer que cet excellent résultat soit lié à un biais de désirabilité, mais il n'est pas exclu qu'il soit le fait d'une véritable amélioration du confort de prise lié à la vitesse très rapide de dissolution (15 secondes).

En outre, une amélioration de la biodisponibilité pour certains pourrait se caractériser par un mieux-être et la possibilité de renoncer, de ce fait, à la pratique du sniff. Cela dit, cette amélioration très sensible du confort de prise est rapportée systématiquement dans la pratique quotidienne et aussi sur les blogs d'usagers (10).

Par contre, le gain potentiel de biodisponibilité n'apparaît pas significatif dans cette étude. Moins en tous cas que comme il a déjà été décrit pour des patients qui ont pu passer par exemple de 16mg de Subutex® à 8 mg d'Orobupré® (11). Mais ce recueil d'informations n'était pas configuré pour mettre en lumière cet aspect du traitement.

## Conclusion

Plus de 20 ans après l'arrivée de Subutex, en février 1995, le marché de la buprénorphine haut dosage a été marqué par le maintien du princeps en situation hégémonique.

Mais, durant toute cette période, aucune amélioration n'a été apportée sur un aspect dont très vite pourtant les usagers se sont plaints, à savoir l'inconfort de la prise sublinguale de buprénorphine.

Cette nouvelle formulation a le mérite, pour ceux qui ont franchi le pas, d'améliorer très sensiblement le confort de prise, notion certes subjective mais recoupant des contraintes de temps de prise, de goût et de biodisponibilité. Cette amélioration sensible s'est traduite par un taux très élevé de satisfaction.

A cet égard, et dans l'attente d'autres formes dont il faudra déterminer quelle est leur place respective (7), cette option Orobupré® semble avoir sa place dans la panoplie MSO à la disposition des patients avec des difficultés avec les opioïdes, prescrits ou illicites, et les médecins qui les prennent en soins.

Compte-tenu du fait que les comprimés d'Orobupré® ne sont pas sécables, il serait souhaitable de disposer de dosages intermédiaires (4 mg, 1 mg, 0,4 mg) pour que des patients avec une posologie autre que multiple de 2 ou 8 mg puisse avoir accès à ce traitement.

*Avec le soutien de l'équipe rédactionnel du Flyer*

**Liens d'intérêt : les auteurs de cette publication n'ont aucun lien financier avec la firme qui commercialise Orobupré®. La firme a fourni gracieusement le traitement des fiches de recueil, produit par la Société Clin-Experts avec laquelle les auteurs n'ont aucun lien d'intérêt.**

-----  
Dans le cadre de cet article, nous avons également souhaité faire part de l'introduction d'Orobupré® au Centre Pénitentiaire de Bourg-en-Bresse. Nous décrivons ci-dessous la phase préparatoire avant la mise en place effective des traitements par MSO.

## Initiation d'un traitement par OROBUPRE au Centre Pénitentiaire de Bourg en Bresse Rôle de l'équipe pharmaceutique

Une nouvelle forme de buprénorphine était très attendue par le personnel soignant du centre pénitentiaire de Bourg-en-Bresse, personnel détaché du Centre Hospitalier. En effet, dans le cadre d'une délivrance supervisée quotidienne, il est impossible de retenir le patient le temps de la dissolution totale de la buprénorphine sous sa forme sublinguale. Au bout de quelques minutes, le patient sort, comprimé en bouche, laissant place à de possibles mésusages et trafics.

Orobupré© présente une réelle opportunité de pouvoir sécuriser la délivrance, en lien avec sa dissolution ultra rapide, en 15 secondes. Nous avons estimé que la préparation au switch pouvait être une phase importante pour assurer l'acceptation du changement auprès des patients et des soignants. Le pharmacien a bien sûr un rôle primordial dans cette phase.

Ainsi, nous avons commencé à former les équipes soignantes par une présentation orale rappelant les caractéristiques de cette nouvelle formulation et par la mise à disposition de fiches d'équivalence de doses entre la buprénorphine sublinguale et Orobupré©. Des fiches de bon usage du médicament ont été réalisées afin que l'ensemble du personnel soignant délivre une information complète et identique au patient.

Des fiches informatives sur les principaux signes de manque et de surdosage ont également été diffusées afin de les repérer facilement lors du switch.

Nous avons, par la suite, effectué des entretiens individuels avec les 20 détenus concernés par le changement de forme. Lors de ces entretiens, nous avons déterminé leur profil de consommation et nous leur avons délivré des informations adaptées (*langue, niveau socio-culturel..*) pour le bon usage. Ces entretiens avaient également pour objectif d'optimiser la prise en soin des patients et de renforcer la collaboration avec les équipes médicales.

**Le switch a eu lieu le 9 février 2020.** Un article dans le prochain Flyer rendra compte de nos résultats quant à la satisfaction des patients et du personnel soignant par rapport à la buprénorphine sublinguale.

### ***Bibliographie***

1. C. Lançon et al. Buprénorphine, avec ou sans naloxone ? Le Flyer 72, septembre 2018. [https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/bhd\\_vs\\_BHD\\_NAL.pdf](https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/bhd_vs_BHD_NAL.pdf)
2. E-dito n°3, Le Flyer, 15 juillet 2014 Médicaments et addictions, les tops et les flops des années passées et à venir ! <https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/e-dito-3-medicaments-et-addictions-top-flop.pdf>
3. RCP Subutex©, site de l'ANSM. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223085.htm>
4. Kylie Reed et al. Switching between lyophilized and sub-lingual buprenorphine formulations in opioid-dependent patients: Observations on medication transfer during a safety and pharmacokinetic study. HARCP mai 2018 [https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/switching-between-lyophilized-and-sublingual-buprenorphine-formulations-in-opioid-dependent-patients-observations-on-medication-transfer-during-a-safety-and-pharmacokinetic-study\(d4d008e9-4b5b-4dfd-ab7e-a7c99dd3af4d\).html](https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/switching-between-lyophilized-and-sublingual-buprenorphine-formulations-in-opioid-dependent-patients-observations-on-medication-transfer-during-a-safety-and-pharmacokinetic-study(d4d008e9-4b5b-4dfd-ab7e-a7c99dd3af4d).html)
5. OPEMA 2015. [http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette\\_resultats\\_opema\\_2015.pdf](http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_resultats_opema_2015.pdf)
6. <https://www.actualitesdudroit.fr/browse/affaires/droit-economique/4571/affaire-du-subutex-la-cour-de-cassation-confirme-l-entente-entre-le-laboratoire-pharmaceutique-et-son-fournisseur>
7. S. Robinet et al. Buprénorphine, de nouvelles formes arrivent à la conquête de Bupréland !! Le Flyer 70, février 2018. <https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/bupreland.pdf>
8. B. Adinoff. Divided Doses for Methadone Maintenance. AJP, mars 2018. [https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2007.07121944?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2007.07121944?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed)
9. J. Hurstel et al. Buprénorphine Haut Dosage sniffée : Intérêt du passage à la forme Orobupré©. Le Flyer 77, février 2019. <https://www.rvh-synergie.org/documents/Buprenorphine-HD-sniffee-Orobupre.pdf>
10. <https://www.psychoactif.org/forum/t39169-p1-Orobupre-nouvelle-buprenorphine-orodispersible.html>
11. J. Bara et al. Buprénorphine, de nouvelles formes arrivent à la conquête de Bupréland !! Saison 2 : Orobupré©. Le Flyer 75, mai 2019. [https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/Bupreland\\_acte\\_2\\_Orobupre.pdf](https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/Bupreland_acte_2_Orobupre.pdf)