## WEBINAIRE

## Mise à jour sur les nouvelles formulations de buprénorphine

Vendredi, 7 mai 2021

CPMD

Communauté de pratique médicale en dépendance



### Communauté de pratique médicale en dépendance



Un réseau de médecins possédant une pratique majoritaire en dépendance ou un fort intérêt pour le domaine

Accès à diverses formes d'activités de formation médicale continue et de partage d'expertise

http://Cpmdependance.ca



## Divulgation de conflits d'intérêt potentiels

### Comité scientifique et organisateur

Direction scientifique : Dre Marie-Ève Goyer (STMU Hôpital Notre-Dame): Aucun conflit

- Dr David Barbeau (GMF-U des Faubourgs):
   Aucun conflit
- Dre Violaine Germain (CRD-Québec):
   Aucun conflit
- Dre Alexandra Hamel (Clin. Quartier Latin):
   Comité aviseur, conférencière, Gilead, Viiv,;
   Conférencière, Merck, depuis 2016.

- Dre Iskra Pirija (CHUM): Aucun conflit
- Dre Annie-Claude Privé (CRD-Jonquière):
   Aucun conflit
- Dre Christine Robin (CRD-Estrie): Aucun conflit
- Kathy Tremblay (IUD): Aucun conflit

# ATTÉNUATION DES SOURCES POTENTIELLES DE PARTIALITÉ

#### SANS OBJET

 Les compagnies pharmaceutiques qui produisent les formulations de buprénorphine que nous allons aborder ne sont aucunement impliquées dans ce webinaire.

## Déroulement

- Mises à jour de la littérature de la dernière année (p. 6)
   Dre Marie-Ève Goyer
- Implants: Retour sur les expériences de la dernière année (p. 33)
   Dr Nicolas Demers
- <u>Utilisation de la formulation en injectable en communauté</u> (p. 59)
   Dr Pierre-Olivier Dufresne
- Film et injectables : Retour sur les expériences du Service correctionnel du Canada (p. 82)

Dre Geneviève Côté

Questions et échanges entre les conférenciers et les participants



Buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade<sup>MC</sup>) et implants de buprénorphine (Probuphine<sup>MC</sup>): Mise à jour de la littérature de la dernière année

Buprénorphine-naloxone film (Suboxone<sup>MC</sup>):

Messages clés

Un webinaire produit par la Communauté de pratique médicale en dépendance (CPMD) avec la participation de l'Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance

Présenté par **Dre Marie-Ève Goyer,** MD, MSc., directrice scientifique de l'Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance et cheffe adjointe des services spécifiques, CCSMTL

## Divulgation de conflits d'intérêts potentiels

Aucun conflit d'intérêt

## Plan de la présentation

- 1. Mise à jour sommaire de la littérature de la dernière année sur les **implants** de buprénorphine (Probuphine<sup>MC</sup>)
  - revue de la littérature à venir
- 2. Mise à jour sommaire de la littérature de la dernière année sur la buprénorphine **injectable** à libération prolongée (Sublocade<sup>MC</sup>)
  - revue de la littérature à venir
- 3. Messages clés sur le **film** de buprénorphine-naloxone (Suboxone<sup>MC</sup>)
- 4. Période de questions



## Méthodologie de recherche

- D'où est-on parti?
  - Présentation CPMD décembre 2019
- Recherche sommaire de la littérature
  - Bases de données interrogées: PubMed, Cochrane Library
  - Mots clés: « buprenorphine » et « implants »
  - Dates d'inclusion: 2019-2021
  - Comparateurs: buprénorphine, méthadone, placebo
  - Types d'articles: Méta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études quasi expérimentales, études de cohortes observationnelles (prospective et rétrospective)
- Articles trouvés
  - 38 articles générés
  - 2 articles retenus (1 analyse risques/bénéfices, 1 étude pilote non randomisée)

# Systematic benefit-risk assessment for buprenorphine implant: a semiquantitative method to support risk management (Osborne, 2020)

Design de l'étude	Analyse risques/bénéfices - Benefit-Risk Action Team (BRAT) framework	
Objectif	Évaluer le profil risques/bénéfices des implants de buprénorphine en comparaison avec la buprénorphine sublinguale, en vue de l'approbation par l'Agence européenne des médicaments	
Population	Patients adultes cliniquement stables qui ne nécessitent pas plus de 8mg/jour de buprénorphine sublinguale	
Intervention	Implants de buprénorphine	
Comparateurs	Buprénorphine sublinguale	
Issues de traitement	Bénéfices: utilisation d'opioïdes, risque de mésusage et de détournement, rétention en traitement, convenance, qualité de vie.  Risques: détérioration des implants, migration/implants manquant, infection à l'insertion/retrait, réaction allergique.	
Études retenues	3 essais cliniques randomisés de phase 3, en double aveugle (N=309)	

# Systematic benefit-risk assessment for buprenorphine implant: a semiquantitative method to support risk management (Osborne, 2020) - Suite

- Bénéfices principaux :
  - Risque réduit d'utilisation d'opioïdes illicites (RD=0.09, 95%CI 0.01 à 0.17) = différence de 9%
  - Risque réduit de mésusage et diversion (ROR=0.13, 95%Cl 0.02 à 0.94) = 87% moins de mésusage
  - Observance et commodité améliorées (RD=0.20) = 20% de + de rétention
  - Mesures de qualité de vie améliorées (RD=0.03) = 3% de différence dans les QALYs
- Risques principaux:
  - Risque d'infection à l'insertion/retrait (RD=0.08, 95% CI 0.03 to 0.12) = 8% + risque infection
  - Bris de l'implant (RD=0.01, 95%CI 0.00 à 0.02) = 1% bris
  - Migration de l'implant/implant manquant (RD=0.01, 95% CI 0.00 to 0.02) = 1%
  - Réaction allergique liée à l'implant (RD=0.07, 95%CI 0.03 à 0.11) = 7% + allergie
- Conclusion: La balance des bénéfices cliniques suggère un profil risques/bénéfices favorable
- Limites : Des données plus poussées issues de l'utilisation « sur le terrain » sont nécessaires pour une surveillance continue du profil risques/bénéfices

## The effects of buprenorphine depot implants on patient sleep and quality of life: findings from a mixed-methods pilot trial (Lynch, 2019)

Design de l'étude	Étude pilote, à méthodes mixtes, non randomisée	
Objectif	Incorporer des mesures objectives et subjectives pour examiner si les implants de buprénorphine altèrent le sommeil et la qualité de vie des patients	
Population	Patients stables avec buprénorphine sublinguale (N=15)	
Protocole	Buprénorphine SL 30 jours, puis implants de buprénorphine 60 jours	
Durée de l'étude	90 jours (au total, 6 mois entre le 1 <sup>er</sup> et le dernier patient recruté)	
Collecte de données	Autoévaluation jour 1, puis jour 30, 60, et 90; Port d'un actimètre au poignet pendant 90 jours (mesure qualité du sommeil); Et 5 patients au hasard ont complété un court entretien qualitatif au jour 90	

## The effects of buprenorphine depot implants on patient sleep and quality of life: findings from a mixed-methods pilot trial (Lynch, 2019) - Suite

- Selon les données d'actimétrie, la qualité du sommeil est restée constante avant et après le passage aux implants de buprénorphine (IB)
- Selon les mesures par équivalents métaboliques (METs), pas de différence observée dans les niveaux objectifs de sommeil et d'énergie avant et après le passage aux IB
- Selon l'autoévaluation des patients:
  - > Pas de changement notable lié à la qualité du sommeil ou au niveau d'énergie
  - > Pas d'effet négatif perçu sur le sommeil et le niveau d'alerte en comparaison à la BUP-SL
- Entre 30 et 90 jours, le nombre de patients qui ont défini leur qualité de vie comme étant "très bonne" a constamment augmenté (données d'actimétrie pourtant non changées)
- Selon les données des entretiens qualitatifs, l'amélioration perçue de la qualité de vie suite au passage aux IB serait due à une libération d'une dose stable de BUP, à une diminution de la stigmatisation, au fait de se sentir « normal », et à une routine quotidienne stable liée au changement de rituel de médication (absence de médication quotidienne)
  - Voir tableau diapo suivante pour détails.
  - = Les différences observées entre les données d'actimétrie et la perception des patients suggèrent que le bénéfice de passer aux IB serait plutôt un gain psychosocial dû à l'ajustement de la routine quotidienne, plutôt qu'un gain physiologique dû à un sommeil et un niveau d'énergie améliorés.

## The effects of buprenorphine depot implants on patient sleep and quality of life: findings from a mixed-methods pilot trial (Lynch, 2019) - Suite

**Table 4.** Qualitative themes and quotes from randomized patient interviews (n = 5).

**Qualitative Theme** Participant Quote

#### Stabilized Dose Delivery

- Reduced "achiness"
- Perceived increase in energy
- Elevated mood

#### Stabilized Daily Routine

• Morning routine not dependent on medication schedule

#### Regained Sense of "Normalcy"

- No longer feeling "like an addict"
- Removed conscious act of "ingesting substance to feel better"

- Reduced stress of daily planning

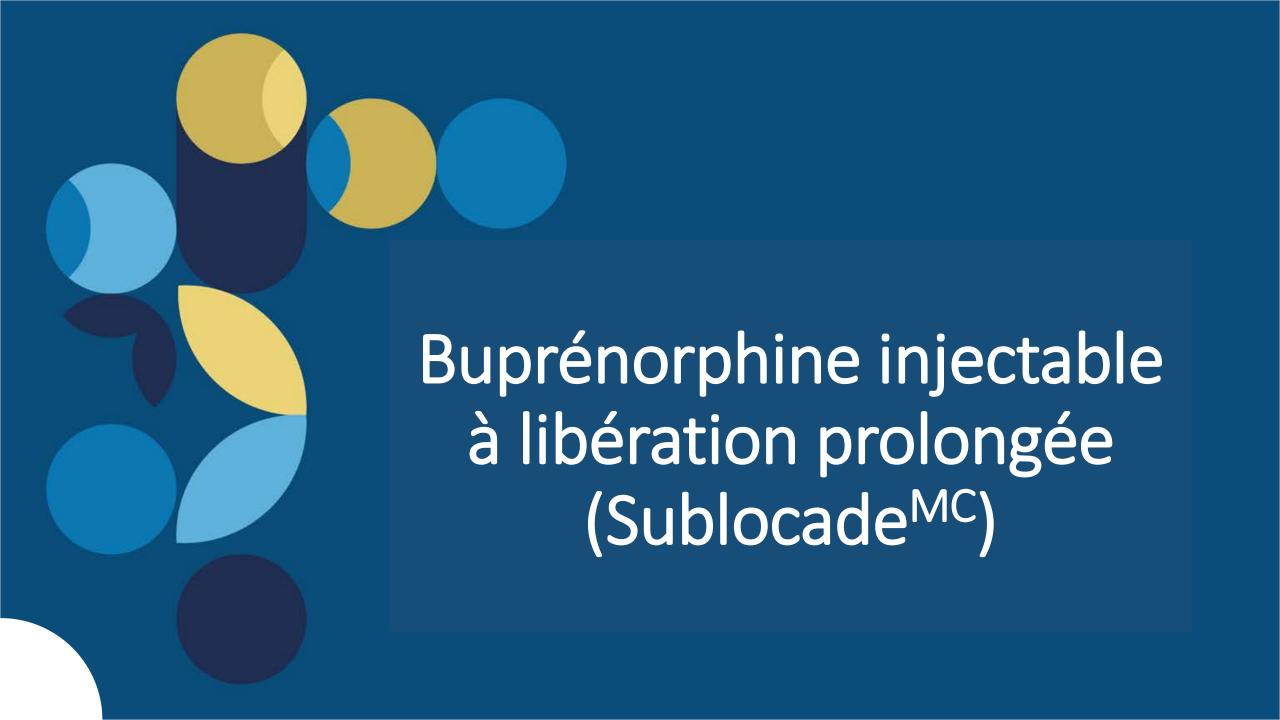
#### From "Maintenance" to "Progress"

- Experience of MAT becomes less overt
- Enhanced quality of life due to reduced stigma

- "I liked the fact that it was constant with the [sublingual] strips I felt a change at a certain point in the day, whereas with the implant it was a steady feed, there were no changes or up and downs. I didn't notice any difference during the day while it did what it did, whereas with the strips I would get an achy feeling around 5 PM every
- "I used to come home tired, but now I feel energized, like I can do things around the house."
- "I feel more energized, or more 'up', on a regular basis—I think it did elevate my mood."
- "I don't have to worry about that morning routine where I need to take my medicine, where I can make sure I take it, I can just go about my normal, everyday life where I don't think about it."
- "I mean, I didn't have to do anything, that's what made it nice, versus [taking the sublinqual] strips in the morning, it was nice not having to do that as part of my routine every day."
- "I like that I specifically don't have to worry about taking it, I don't have to worry about getting a prescription, when I travel I don't have to worry about having the prescription with me, it's just there, and then I just forget that I'm even on anything."
- "Within a couple days it was like I'd never used in my life. I felt back to normal ... I don't have to wake up or take anything. It's been a Godsend ... "
- "There's really no comparison [between BI and SL BPN], it's much better, at least for me. It makes me feel a little more normal than I did, like I don't feel like I have to take anything."
- "[The implant has been] the absolute best thing suboxone [tablets], nothing ever worked for me. I like the fact that it's just there [and] I don't notice it."
- "I used to not want to leave the house to go to work in the morning and now I wake up and feel I can get all the things I need done [for the day] ... '

## Case reports

- Recurrent Use of Implantable Buprenorphine (Campbell, 2019)
  - > Parcours de Mr A.
  - Faits intéressants: a reçu 7 sets d'IB consécutifs, possibilité de complémenter avec BUP-SL au besoin
- Buprenorphine Implant Removal 7 Years Postinsertion: A Case Report (Frost, 2019)
  - > Cas d'une personne dont le suivi s'est arrêté en raison d'une incarcération
  - Faits intéressants: implants peu détériorés après 7 ans, étaient toujours palpables sous la peau, ont pu être retirés avec la méthode standard recommandée



## Méthodologie de recherche

- D'où est-on parti?
  - Présentation CPMD juillet 2020
- Recherche sommaire de la littérature
  - Bases de données interrogées: PubMed, Cochrane Library
  - Mots clés: « extended release », « prolonged release », « depot », « injectable », « buprenorphine »
  - Dates d'inclusion: 2020-2021
  - Comparateurs: buprénorphine, méthadone, placebo
  - Types d'articles: Méta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études quasi expérimentales, études de cohortes observationnelles (prospective et rétrospective).
- Articles trouvés
  - 108 articles générés
  - 4 articles retenus (1 étude qualitative, 3 études secondaires Indivior)

## Patient-Reported Outcomes, Experiences and Satisfaction with Weekly and Monthly Injectable Prolonged-Release Buprenorphine (Parsons, 2020)

Design de l'étude	Étude qualitative
Objectif	Documenter les issues de traitement rapportées par les patients durant un traitement de BUP injectable à libération prolongée, dans le but de guider les futurs processus de décision
Population	Personnes avec un TAO traitées par BUP injectable à libération prolongée (N=20)
Protocole	Entretiens structurés, guidés par un pair
Durée de l'étude	Entretiens d'une durée de 33 min en moyenne
Collecte de données	Entretiens transcrits, codés et analysés utilisant une catégorisation itérative

## Patient-Reported Outcomes, Experiences and Satisfaction with Weekly and Monthly Injectable Prolonged-Release Buprenorphine (Parsons, 2020) - Suite

#### Satisfaction générale:

> 93% des participants ont rapporté vouloir continuer le traitement en raison de sa commodité, son efficacité, ses issues de traitement positives, et son apport vers une stabilité

#### Efficacité:

- > 71% des participants ont rapporté une diminution du *craving*, une augmentation de la clarté de l'esprit, et une liberté à ne pas devoir aller en pharmacie quotidiennement ou à prendre de la médication
- > 71% des participants ont perçu l'efficacité dans la première semaine de traitement
- 29% des participants ont rapporté des effets indésirables (maux de dents, insomnie, constipation, déshydratation)
- > 21% ont rapporté ne pas se sentir bien les premiers jours

## Patient-Reported Outcomes, Experiences and Satisfaction with Weekly and Monthly Injectable Prolonged-Release Buprenorphine (Parsons, 2020) - Suite

#### Commodité du traitement

- Les participants ont nommé une routine facilitée, et un risque plus faible de rater un rendez-vous pour l'administration du traitement
- > 79% préfèrent l'injection sous-cutanée plutôt que la BUP-SL
- > 21% ont rapporté un inconfort mineur à l'injection

#### Rétablissement

- > 57% ont rapporté une amélioration de leur consommation d'alcool et de drogues
- > 71% ont rapporté une amélioration de leur soins personnels (self-care)
- ➤ 64% ont rapporté une amélioration de leur relations familiales et amicales en raison de la levée des limitations liées aux traitements précédents
- ➤ 43% ont rapporté une amélioration de leurs ressources matérielles (incluant leur capacité à travailler)
- > 86% ont rapporté une amélioration générale de leur qualité de vie

## Mise à jour des études cliniques Indivior

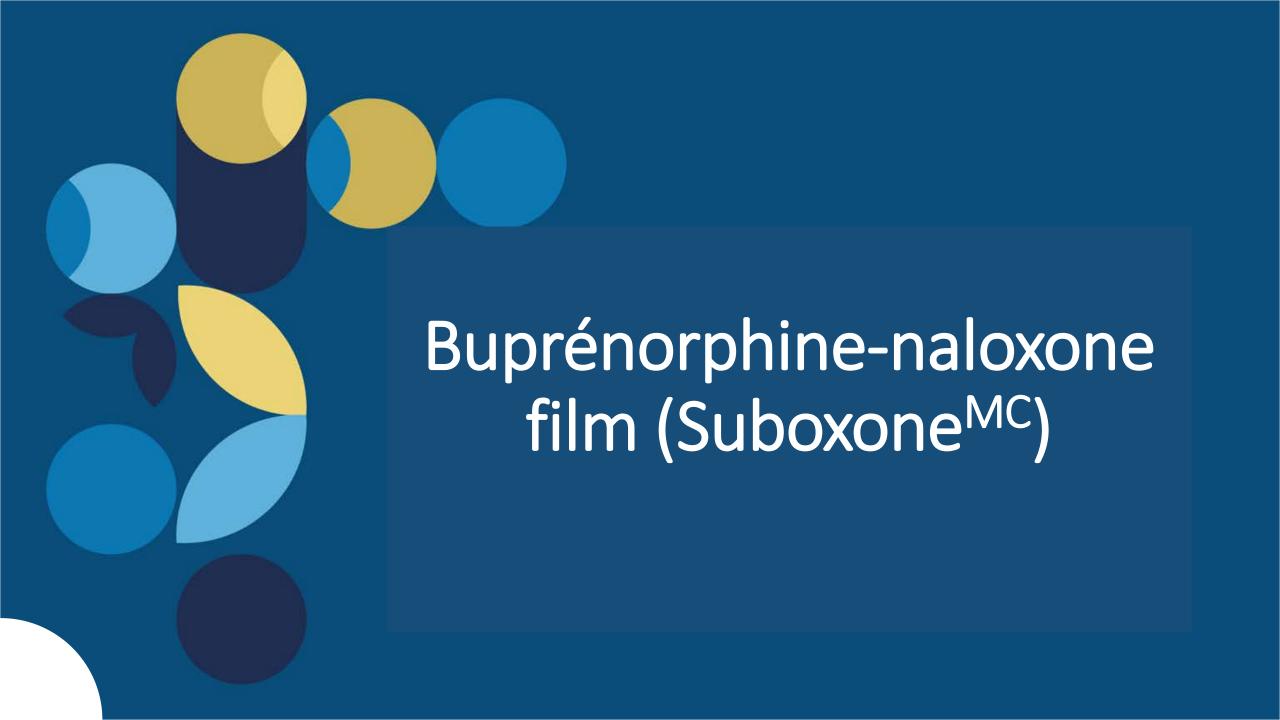
- Effects of monthly buprenorphine extended-release injections on patient centered outcomes: A long-term study (Ling, 2020 a)
  - ➤ Objectif: Rapporter les effets de la BUP injectable à libération prolongée sur les issues de traitement centrées sur le patient (*Patient-centered Outcomes : PCOs*)
  - ➤ N=412, durée: 12 mois
  - > Résultats:
    - ✓ Chez les personnes ayant reçu 12 mois de traitement, les issues de traitement centrées sur le patient se sont généralement améliorées ou sont demeurées stables (ex: indices de qualité de vie)
    - ✓ Taux de satisfaction de la médication >88%
  - Conclusion: Le traitement avec BUP injectable à libération prolongée jusqu'à 12 mois serait lié à des issues de traitement positives centrées sur le patient et à un haut taux de satisfaction
- Recovery From Opioid Use Disorder (OUD) After Monthly Long-acting Buprenorphine Treatment: 12-Month Longitudinal Outcomes From RECOVER, an Observational Study (Ling, 2020 b)
  - ➤ Objectif: Rapporter les issues de traitement sur 12 mois chez des personnes ayant précédemment participé à l'étude Indivior sur la sécurité de la molécule
  - > N = 425
  - > Résultats:
    - √ 50,8% ont rapporté être abstinents aux opioïdes à 12 mois, et 68% ont rapporté être abstinents dans la dernière semaine
    - ✓ Les personnes recevant 12 mois de traitement vs 2 mois démontrent un taux d'abstinence nettement supérieur (75,3% vs 24,1%)

## Mise à jour des études cliniques Indivior - Suite

- Treating Opioid Use Disorder With a Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Injection: 12-Month Safety, Tolerability, and Efficacy Analysis (Andorn, 2020)
  - Dijectif: Évaluer la sécurité, la tolérabilité, et l'efficacité à long terme de la buprénorphine injectable à libération prolongée (= valider les résultats de l'étude de Haight après 12 mois au lieu de 6)
  - ➤ N = 257 participants de l'étude de Haight, 2018 + 412 nouveaux participants
  - > Résultats:
    - ✓ 66,8% ont rapporté plus d'un événement indésirable.
    - ✓ 13,2% ont rapporté une douleur faible ou modérée au site de l'injection.
    - ✓ L'incidence des événements indésirables, y compris la douleur à l'injection, étaient moindres la 2ème moitié de l'étude (après 6 mois) comparé à la 1ère moitié (6 premiers mois).
    - ✓ Après 12 mois de traitement, 61,5% des participants issus de l'étude précédente, et 75,8% des nouveaux participants étaient abstinents.
    - ✓ Les taux de rétention après 12 mois étaient de 50,6% chez les participants issus de l'étude précédente, et 50,5% chez les nouveaux participants.
  - Conclusion: Les bénéfices cliniques et le profil de sécurité démontrés à l'étude précédente de 6 mois se confirment après 12 mois, avec des événements indésirables moindres les 6 derniers mois.

## Case report

- Subcutaneous Extended-Release Buprenorphine Use in Pregnancy (Towers, 2020)
  - Parcours de 2 patientes devenues enceintes après le début de leur traitement (ont refusé de poursuivre le traitement après la découverte de leur grossesse)
- Using Extended-Release Buprenorphine Injection to Discontinue Sublingual Buprenorphine: A Case Series (Ritvo, 2020)
  - > 3 cas de transitions réussies de BUP-SL vers BUP injectable à libération prolongée dans un objectif d'arrêt de traitement
- Skin Necrosis Following Inadvertent Dermal Injection of Extended-release Buprenorphine (Crouse, 2021)
  - Personne de 35 ans ayant rapporté immédiatement un gonflement et décomposition de la peau près du site d'injection = ulcération sous-cutanée sans signe d'infection
- Increased Treatment Engagement and Adherence: Flexible Management with Prolonged-Release Buprenorphine in Treatment of Opioid Dependence (Hard, 2021)
  - > 3 cas démontrant les bénéfices des caractéristiques et de la flexibilité de la BUP injectable à libération prolongée



## Messages clés (Santé Canada, 2021; INESSS, 2020)

- ➤ Pas encore couvert par la RAMQ;
  - > Utilisation limitée au service correctionnel Canada pour le Québec
- > Temps de dissolution plus court que celui des comprimés
- ➤À l'induction: prise par voie sublinguale
- Une fois la stabilisation atteinte (en général 2 jours): prise par voie sublinguale ou buccale
- ➤ Bioéquivalence: les formes posologiques de film et de comprimé ne sont pas bioéquivalentes à toutes les doses et voies d'administration
- >Transferts:
  - ✓ Amorce au même dosage
  - ✓ Risque de surdosage en passant du comprimé au film en raison de la plus grande biodisponibilité du film à certaines doses
  - ✓ Risque de sous-dosage en passant du film au comprimé
  - ✓ Surveillance recommandée lors de la commutation entre film et comprimé afin d'évaluer si un ajustement posologique est nécessaire
- > Il n'est pas recommandé d'alterner ou de combiner les deux formes posologiques

#### Conclusions de l'INESSS:

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

- La valeur thérapeutique de l'association buprénorphine/naloxone sous forme de comprimé sublingual a déjà été reconnue.
- Le fait que les critères de bioéquivalence ne soient pas satisfaits pour toutes les teneurs des films comparativement aux comprimés amène une préoccupation en lien avec l'interchangeabilité des deux formulations. Cependant, le traitement peut être ajusté en fonction des symptômes ressentis par le patient et la conduite à tenir est présentée dans la monographie.
- Les films ont un temps de désintégration plus court que les comprimés sublinguaux, ce qui pourrait réduire le temps de supervision nécessaire.
- Le taux de persistance au traitement semble plus élevé avec le film qu'avec le comprimé, tandis que le potentiel d'abus serait moindre avec le film.
  - 63.78% vs 58.13% à 6 mois
- En administration sublinguale ou buccale, la naloxone est peu absorbée et n'entraîne pas d'effet de sevrage significatif.
- Puisque les comprimés sublinguaux à la teneur 12 mg 3 mg ne sont pas inscrits sur les listes, l'usage du film à cette même teneur pourrait contribuer à diminuer le nombre de comprimés nécessaire et le temps consacré à l'administration du traitement, notamment chez les patients prenant des doses quotidiennes élevées.
- Le profil d'innocuité des films est similaire à celui des comprimés sublinguaux.
- Le film de l'association de buprénorphine/naloxone représenterait une option de traitement additionnelle pour les personnes ayant un TUO.
- D'un point de vue pharmacoéconomique, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité jugées non différentielles entre les films et les comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone ainsi que d'un coût de traitement d'environ 2 fois plus élevé, les films sont jugés non efficients.
- L'impact budgétaire net de l'inscription des trois teneurs des films serait d'approximativement 3 M\$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

## Analyse des coûts (INESSS, 2020)

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

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

# L'Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance: Qui sommes-nous?

Des professionnels de recherche et des conseillères cliniques et organisationnelles en soutien aux équipes offrant des services en dépendance et itinérance du RSSS:

- En lien avec des enjeux cliniques: ex. traitement par agonistes opioïdes -incluant l'injectable-; les programmes de gestion de l'alcool
- Au niveau de l'organisation des services: ex. réorganisation des services en période de pandémie; implantation de nouveaux services ou adaptation des services pour les personnes en situation de grande précarité

#### Que faisons-nous?

- Recueillir des données probantes
- Créer des outils, des activités de transfert de connaissances et des espaces de concertation
- Rassembler une panoplie d'informations sur une plateforme Web: <a href="http://dependanceitinerance.ca/">http://dependanceitinerance.ca/</a>
- Répondre aux demandes de soutien clinique et organisationnel grâce à une ligne téléphonique/textos : 514 863-7234
- Collaborer avec des consultants experts, cliniciens et gestionnaires, de tout le Québec

#### Références

#### Implants de BUP

- Campbell MC. Recurrent Use of Implantable Buprenorphine. Prim Care Companion CNS Disord. 2019 Dec 5;21(6):19l02434. doi: 10.4088/PCC.19l02434. PMID: 31846236.
- Frost M, Bobb R. Buprenorphine Implant Removal 7 Years Postinsertion: A Case Report. J Addict Med. 2019 Jan/Feb;13(1):79-80. doi: 10.1097/ADM.000000000000447. PMID: 30052562.
- Lynch K, Frost M, Chokshi S, Kachnowski S. The effects of buprenorphine depot implants on patient sleep and quality of life: findings from a mixed-methods pilot trial, Addiction Research & Theory, 2020; 28:2, 152-159, DOI: 10.1080/16066359.2019.1613522
- Osborne V, Davies M, Roy D, et al. BMJ Evidence-Based Medicine 2020;25:199–205.

#### BUP injectable à libération prolongée

- Andorn AC, Haight BR, Shinde S, Fudala PJ, Zhao Y, Heidbreder C, Learned SM, Fox NL, Nadipelli VR, Hassman D, Rutrick D. Treating Opioid Use Disorder With a Monthly Subcutaneous
  Buprenorphine Depot Injection: 12-Month Safety, Tolerability, and Efficacy Analysis. J Clin Psychopharmacol. 2020 May/Jun;40(3):231-239. doi: 10.1097/JCP.000000000001195. PMID: 32282418; PMCID: PMC7188268.
- Crouse E, Haught J, Tobarran N, Nichols C, Cumpston KL, Wills BK. Skin Necrosis Following Inadvertent Dermal Injection of Extended-release Buprenorphine. J Addict Med. 2021 Mar 30. doi: 10.1097/ADM.000000000000846. Epub ahead of print. PMID: 33795578.
- Hard B. Increased Treatment Engagement and Adherence: Flexible Management with Prolonged-Release Buprenorphine in Treatment of Opioid Dependence. Case Rep Psychiatry. 2021 Feb 27;2021:6657350. doi: 10.1155/2021/6657350. PMID: 33728083; PMCID: PMC7936910.
- Ling W, Nadipelli VR, Aldridge AP, Ronquest NA, Solem CT, Chilcoat H, Albright V, Johnson C, Learned SM, Mehra V, Heidbreder C. Recovery From Opioid Use Disorder (OUD) After Monthly Long-acting Buprenorphine Treatment: 12-Month Longitudinal Outcomes From RECOVER, an Observational Study. J Addict Med. 2020 Sep/Oct;14(5):e233-e240. doi: 10.1097/ADM.000000000000647. PMID: 32187112; PMCID: PMC7547872.
- Ling W, Nadipelli VR, Solem CT, Ronquest NA, Yeh YC, Learned SM, Mehra V, Heidbreder C. Effects of monthly buprenorphine extended-release injections on patient-centered outcomes: A long-term study. J Subst Abuse Treat. 2020 Mar;110:1-8. doi: 10.1016/j.jsat.2019.11.004. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31952623.
- Parsons G, Ragbir C, D'Agnone O, Gibbs A, Littlewood R, Hard B. Patient-Reported Outcomes, Experiences and Satisfaction with Weekly and Monthly Injectable Prolonged-Release Buprenorphine. Subst Abuse Rehabil. 2020 Nov 2;11:41-47. doi: 10.2147/SAR.S266838. PMID: 33173372; PMCID: PMC7648142.
- Ritvo AD, Calcaterra SL, Ritvo JI. Using Extended Release Buprenorphine Injection to Discontinue Sublingual Buprenorphine: A Case Series. J Addict Med. 2020 Sep 10. doi: 10.1097/ADM.000000000000738. Epub ahead of print. PMID: 32925232.
- Towers CV, Deisher H. Subcutaneous Extended-Release Buprenorphine Use in Pregnancy. Case Rep Obstet Gynecol. 2020 Jul 17;2020:3127676. doi: 10.1155/2020/3127676. PMID: 32724686; PMCID: PMC7382717.

#### Film buprénorphine-naloxone

- [En ligne]. Gouvernement du Canada SC. Renseignements importants en matière d'innocuité sur SUBOXONE (buprénorphine et naloxone) et le risque de surdosage ou sous-dosage lors de la commutation entre les formes posologiques et les voies d'administration; 5 janv 2021 [cité le 29 avr 2021]. Disponible: <a href="https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2021/74719a-fra.php">https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2021/74719a-fra.php</a>
- [En ligne]. INESSS. SUBOXONE, Trouble lié à l'usage d'opioïdes, Avis transmis au ministre en décembre 2020 [cité le 29 avr 2021]. Disponible: http://www.inesss.qc.ca/



## Merci!

L'Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance

Téléphone ou texto: 514 863-7234

Courriel: <a href="mailto:soutien.dependance.itinerance.ccsmtl@ssss.gouv.qc.ca">soutien.dependance.itinerance.ccsmtl@ssss.gouv.qc.ca</a>

Site web: <a href="http://dependanceitinerance.ca/">http://dependanceitinerance.ca/</a>



# IMPLANTS SOUS-CUTANÉS DE BUPRÉNORPHINE 2 ans plus tard, quoi en penser ?

7 mai 2021 Nicolas Demers





### Déclaration de conflits d'intérêt

- Nicolas Demers
  - Aucun conflit d'intérêt

La compagnie pharmaceutique qui produit les implants n'est pas du tout impliquée dans ce webinaire



### **Objectifs de la rencontre**

- Revoir brièvement les indications, les procédures d'installation et de retrait de la formulation en implants pour la buprénorphine;
- Partager le point de vue des cliniciens qui l'utilisent
- Partager le point de vue des patients
- Discuter de certaines utilisations alternatives des implants



# LES IMPLANTS SOUS-CUTANÉS DE BUPRÉNORPHINE

Un rappel







## Tout ce que vous voulez savoir sur les implants de buprénorphine

Webinaire offert par la CPMD le 13 décembre 2019

WEBINAIRE

Tout ce que vous voulez savoir sur les implants de buprénorphine

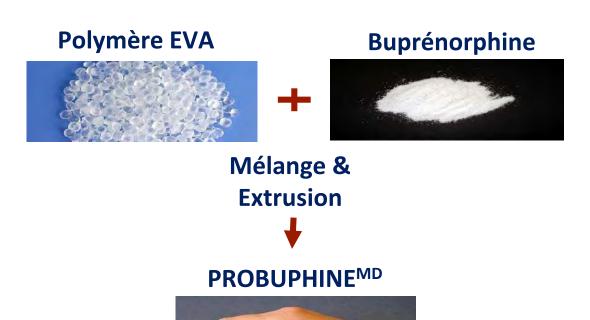


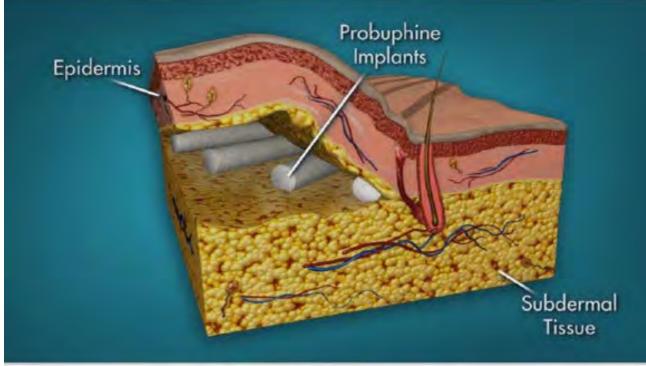
13 décembre 2019 | 12 h - 13 h

Conférence web présentée par Dr Nicolas Demers, M.D., CUMF Verdun et STMU du CIUSSS CSMTL, avec la participation d'un patient utilisant ce traitement, et discussions animées par Dr Andrew Bui-Nguyen, M.D., Clinique Quorum de Montréal.

https://liferay6.cess-labs.com/web/cpmdependance/webinaire-implants-bupr-2019



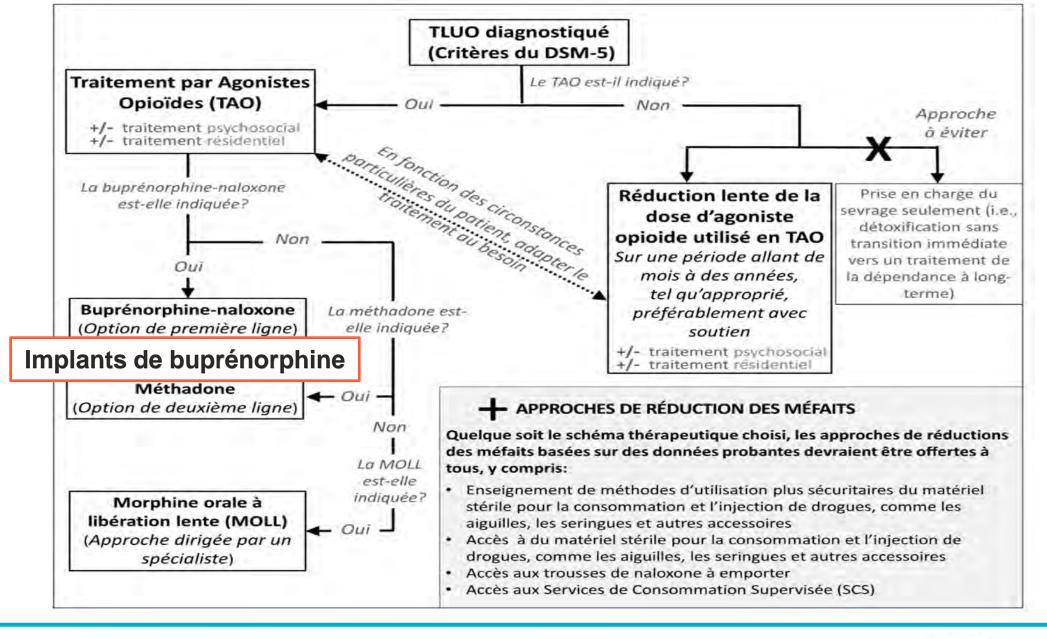




#### LES IMPLANTS DE BUPRÉNORPHINE

- 4 implants de 80 mg de buprénorphine
- Insérés de manière sous-cutanée dans la partie supérieur du bras
- Implant de 2,5 mm par 26 mm
- Délivre l'actif en continu pour 6 mois







#### Indication du produit

L'implant sous-cutané de chlorhydrate de buprénorphine est indiqué pour la prise en charge du trouble d'usage aux opioïdes chez le patient dont l'état clinique est <u>stable</u> (3 mois) grâce à la buprénorphine administrée par voie sublinguale à une <u>dose n'excédant pas 8 mg</u>, en association avec un counseling et un soutien psychosocial.

L'implant sous-cutané de chlorhydrate de buprénorphine ne doit être mis en place et retiré que par un professionnel de la santé qui a suivi, en personne et avec succès, le programme de formation spécifique.

Source: PROBUPHINEMD – Monographie du produit, April 18,2018

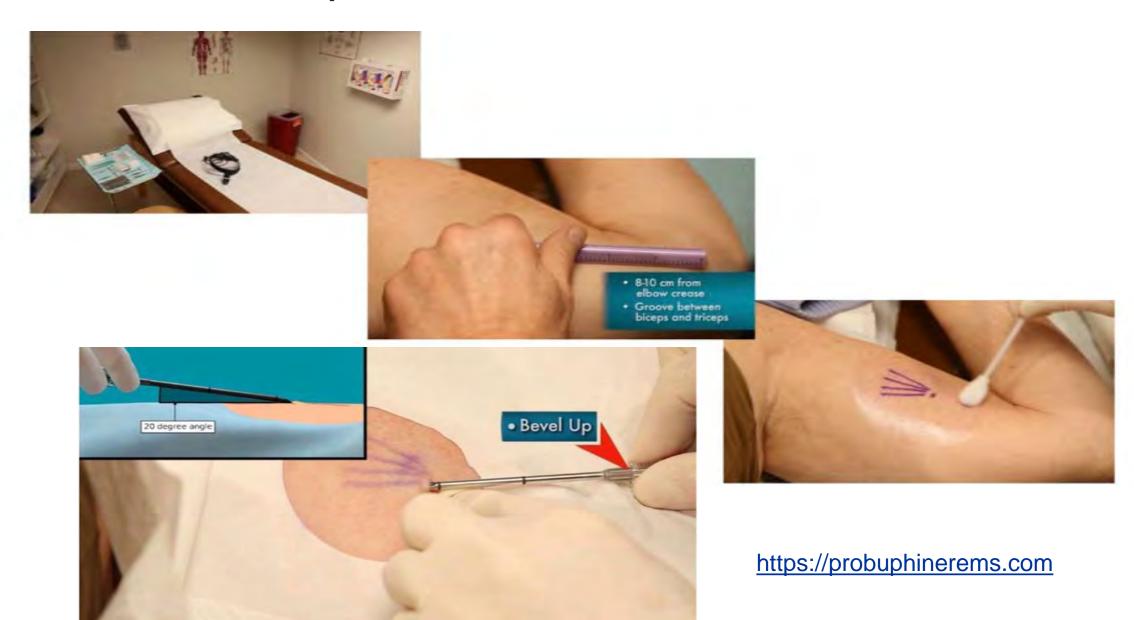


# LA PROCÉDURE D'INSERTION ET DE RETRAIT...

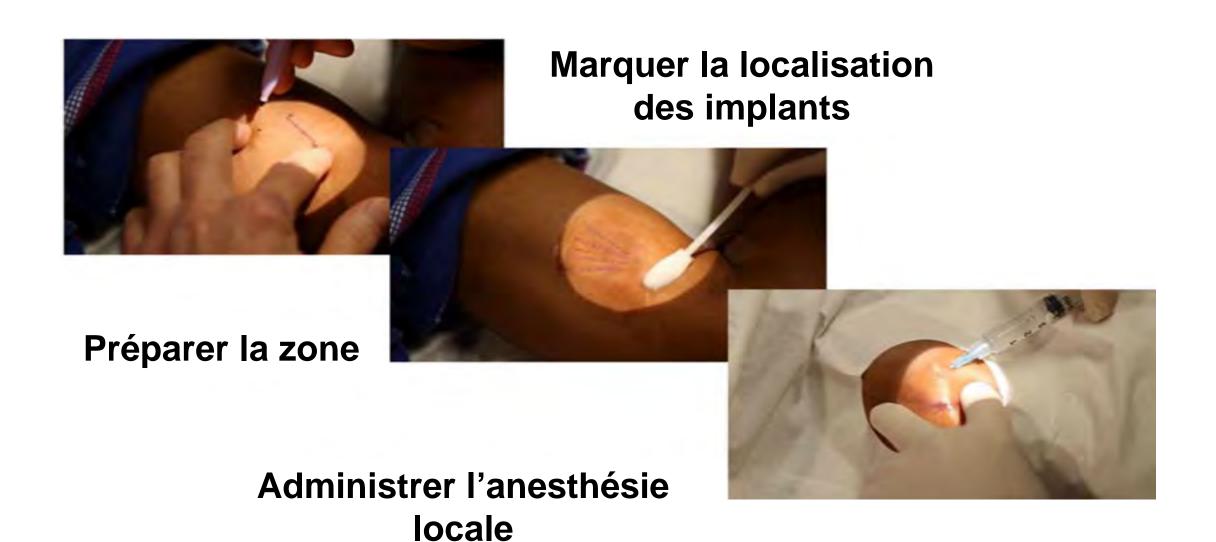




## Insertion des implants



#### Retrait des implants



#### Retrait des implants



Disséquer les implants de la fibrose et retirer



Suturer la plaie

#### **Vidéos**

- De la compagnie pharmaceutique (installation, retrait, complications): <a href="https://probuphinerems.com/probuphine-rems-program-surgical-procedures-recertification-videos/">https://probuphinerems.com/probuphine-rems-program-surgical-procedures-recertification-videos/</a>
- Par des cliniciens:

**Installation:** 

https://www.youtube.com/watch?v=nKJU5bwkKkA

Retrait:

https://www.youtube.com/watch?v=mLYVEO2G2oY

## L'AVIS DES CLINICIENS



Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sudde-l'Île-de-Montréal



#### 2 ans plus tard

- Utilisation de ce TAO au Qc:
  - 2019 : 10 services d'implants
  - 2020 : 24 services d'implants (12 patients)
  - 2021: 6 services au premier trimestre

- médicament d'exception :
  - 1<sup>re</sup> année : 2
  - 2<sup>e</sup> année : 10
- 3<sup>e</sup> année : 31

 Projection de la RAMQ avant l'acceptation comme



#### L'avis des collègues

- Avantages
  - Bonne satisfaction des patients
  - Moins de visites en clinique
  - Place libérée pour des nouveaux patients
  - Moins de redosage
- Inconvénients
  - Procédure de retrait souvent longue et

- fastidieuse en raison des adhérences chez certains patients
- Délai d'approvisionnement (minimum 1 à 2 sem., mais prévoir ~ 1 mois à l'avance idéalement)

Durée moyenne d'insertion : 15 minutes vs Durée moyenne de retrait : 30 à 60 minutes



#### Cas complexe

#### F33 ans

Grossesse surprise et désirée avec implants sous-cutanées de buprénorphine

Malgré contraception par progestatif oral

Embolie pulmonaire en raison d'une valvulopathie connue (El 2016, Valvuloplastie 2018) et de la grossesse.

Traitée avec énoxaparine jusqu'à 6 semaines post-partum.

#### Maintient des implants pendant la grossesse

Pas de nécessité d'ajustement de dose ou supplément par buprénorphine S/L

#### Changement des implants au 3e trimestre, sous HBPM

- Procédure bien tolérée
- Peu de saignement grâce à l'épinéphrine mélangée à la lidocaïne
- Ecchymose impressionnante, sans hématome

#### **Accouchement**

- Douleur relativement bien soulagée par épidurale
- Césarienne d'urgence pour décélération fœtale sur hypertonie utérine sous ocytocine

#### Syndrome d'abstinence néonatale

Apparu à la 3<sup>e</sup> journée, n'a duré que 24h. Résolu sans sirop de morphine



## L'AVIS DES PATIENTS





#### **Constat qualitatif**

- Très bonne appréciation dans l'ensemble
  - Haut taux de satisfaction
  - Plus de stabilité
  - Plus de liberté
    - Pas de visite en pharmacie, 2 rendez-vous en clinique par année pour TAO
    - Possibilité de voyager (pré/post COVID)
  - Moins de stigmatisation
  - Bien toléré (procédure et TAO)
    - Pas de « retour en arrière » jusqu'à maintenant
  - Pas d'abus rapporté
  - Plus de place pour discuter des autres enjeux de santé lors des rendezvous



#### **Constat qualitatif**

- Effets secondaires rapportés :
  - Constipation plus importante
  - Hypogonadisme accentué (n=1)
    - Suppression plus constante de l'axe HHG
  - Prurit local (n=1)
    - Résolu avec corticostéroïde topique
  - Ecchymose bien visible au site d'insertion
  - Léger manque de stimulation des récepteurs mu ?
    - 1 patient en début de traitement (Inconfort surtout psychogène suspecté)
      - Anxiété importante lors du changement d'implant également
    - 1 patiente avant le changement d'implants une fois le 6<sup>e</sup> mois passé



#### Les limites

- Indications restreintes
  - 2 à 8 mg de buprénorphine
  - Pour patient avec TUO « moins sévère/moins instable »
- Nécessite que le prescripteur de TAO soit confortable avec la technique ou qu'un corridor de service soit en place
- Peu d'expérience sur le soulagement de la douleur aiguë
- Inquiétude sur la disponibilité à long terme
  - Production cessée aux États-Unis
  - Compagnie se veut rassurante
  - Déploiement du produit en Europe
- Réticence de certains patients à choisir l'implant :
  - S'il y a persistance de la consommation : moins de liberté pour arrêter et redébuter TAO lors des épisodes de consommation
  - Processus perçu comme complexe (délai d'approvisionnement)
  - Crainte et anxiété face à la procédure
- Patients qui désirent continuer consommation opioïdes...?



## Hors des sentiers battus





#### Utilisations hors indication de la buprénorphine en implants

- Cesser le TAO
  - Option prometteuse pour les patients désirant diminuer et éventuellement cesser le TAO
  - Actuellement à Verdun : 3 patients en diminution de dose à chaque 6 mois
    - 1 patient avec 3 implants
    - 1 patiente avec 2 implants
    - 1 patient avec 1 seul implants depuis août 2020
      - Tenterons un retrait lorsque le dépistage urinaire de buprénorphine sera négatif (Dosage sanguin déjà indétectable)
  - Diminution de dose très bien tolérée pour tous
- Pour les sites des implants, après épuisement des 4 sites aux bras, nos collègues américains recommandent de revenir au site initial
  - Pas encore d'étude publiée pour changer l'indication, mais l'expérience clinique n'évoque pas de doute sur l'efficacité



# Formation en ligne pour installer et retirer les implants de buprénorphine (COVID):

- 2 médecins à la fois
- Installation d'implants prévue dans les 3 mois suivant la formation idéalement
- Inscription par courriel: gmazzei@knighttx.com & nkurbel@knighttx.com





#### Remerciements

- Dr Louis-Christophe Juteau \*
- Dre Ève Guillotte \*
- Dr Andrui Bui-Nguyen \*
- Dre Emmanuelle Huchet
- Dre Geneviève Côté
- Dre Violaine Germain
- Dre Chloé Labelle
- Kathy Tremblay et Cristina Lopez-Jimenez

#### Références

- Agence Canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Implant de buprénorphine pour traiter la dépendance aux opiacés. Mars 2017, Consulté en ligne le 7 octobre 2019 <a href="https://www.cadth.ca/fr/vd/ieht-fr/buprenorphine-implant-treatment-opioid-use-disorder">https://www.cadth.ca/fr/vd/ieht-fr/buprenorphine-implant-treatment-opioid-use-disorder</a>.
- Bruneau J, Ahamad K, Goyer ME, et coll. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline.
   CMAJ 2018;190(9): E247-57.
- INESSS. PROBUPHINE<sup>MC</sup> Traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes Avis transmis au ministre en septembre 2018
- Monographie de PROBUPHINE (chlorhydrate de buprénorphine). Consulté en ligne « http://www.gud-knight.com/wp-content/uploads/PM\_Probupine\_18Apr2018\_FR.pdf » le 10 décembre 2019.



# MERCI!



# Buprénorphine injectable à longue durée d'action (Bup-I)

Dr Pierre-Olivier Dufresne, MD

Témiscouata-sur-le-Lac

Bas-St-Laurent

## Témiscouata, Bas-St-Laurent



#### Conflits d'intérêts

Indivior; honoraire pour présentation sur la bup-i

La compagnie qui produit la buprénorphine injectable à longue durée d'action n'est pas impliquée dans cette présentation

## **Objectifs**

- Revoir, sommairement, la littérature supportant la bup-i
  - Tirée de la présentation de Dr Lesage
- Connaitre les indications et contre-indications de la bup-i
- Maîtriser l'administration de la bup-i
- Comprendre et prévoir la coordination de la prescription et de l'administration de la bup-i en communauté

## Bas St-Laurent; clinique « virtuelle » TAO du CRD de L'Estran

#### En développement depuis 2019-01 1 md; pratique variée

- 113 cas dans la clinique depuis 2 ans
- 55 % buprénorphine-naloxone (bup)
- 30 % méthadone
- 15 % Bup-i = 18 patients
  - 120 injections
- moins de 1% kadian\*-safe supply
- clinique virtuelle

- territoire vaste; 22K km2
- patients vus au minimum q 3 mois présentiel
- infirmières et TS du CRD
- grands nombres de pharmacies communautaires impliquées
- rôle de support /coaching/prise en charge de l'équipe de soins



### WEBINAIRE

La buprénorphine injectable à longue durée d'action: expérience d'un projet pilote en milieu carcéral pour utilisation dans la communauté

Dr David Lesage, MD Médecin régional responsable du Québec, Service correctionnel du Canada

Animé par Dr Louis-Christophe Juteau, MD, M. Sc., Service de médecine des toxicomanies du CHUM

Mardi 7 juillet 2020

https://liferay6.cess-labs.com/web/cpmdependance/webinaire-la-buprenorphine-injectable-a-longue-duree-d-action



#### **BUP-I**

#### **Indications**

- TLUO modéré-sévère
- 18 à 64 ans; pas étudié au delà de 65 ans
- Stabilisé bup-nal depuis au moins 7 jours avec doses de Bup/nal 8-24 mg
- Idéalement intégré dans une approche bio-psycho-sociale
- patient volontaire

#### **Contres indications**

- allergie
- Insuffisance respiratoire sévère et mal contrôlée
- Insuffisance hépatiques sévère
- Sevrage alcoolique;
- Occlusion intestinale aigue
- IMAO
- Syndrome QT long
- Atcd d'épilepsie
- Désordre électrolytique non corrigé
- Grossesse \*



## BUP-I: Mise en garde

- Grossesse
  - atrigel: tératogénique
  - Prévoir contraception
  - Peser risque –bénéfice avant de poursuivre
- Alcool
- Benzo



#### **BUP-I**: la science

#### liquide visqueux ambré

- Agoniste partiel récepteur μ
- Atrigel
  - Fondant chocolat
    - Durcit au contact du liquide interstitiel
      - Libération continu de la bup
- Injection sous cutanée paroi abdominale

#### **Essais cliniques**

- Blocage récepteur μ
  - Doit avoir ≥70% de blocage pour efficacité
  - Concentration ≥2 ng/ml
    - Bloque 75-92% récepteurs
    - Atteint avec 300 mg x 2 puis 100 mg
    - Pas garantie d'avoir efficacité si débute à 100 mg
      - Soulage sevrage seulement?
    - Pas d'avantage démontré à utiliser 300 mg; augmente effets secondaires sans bénéfices cliniques \*
  - Pic 24 heures post injection
- Soulagement craving seul- sans blocage complet
  - Théoriquement bup-i 100mg initial

Effets secondaires	Buprénorphine-naloxone (tiré de Rx vigilance)	Bup-i (présentation dr Leclerc)
Douleur site injection	N/A	25,1%
Prurit au site injection	N/A	9,4%
Erythème au site injection	N\A	9,8%
Abcès	N/A	possible
Céphalée	37%	9,1%*
Fatigue	6,5%	3,4%*
Insomnie	14%	5%
Constipation	12%	9,4%*
Diarrhée	3,7%	7%
Nausée	15%	9,4%*
Vomissement	6,5%	9,4%*
Sudation	14%	3,4%
Enzymite hépatique	Possible	10,3%

## Bup-i: vidéo d'injection



### Bup-i : en pratique

- Injection doit être fait par un professionnel de la santé
- Le patient ne doit pas manipuler le produit (sécurité: danger si injection iv)
- Si possible bilan hépatique /ECG
- Se garde au froid ad 1 an- 7 jours température pièce
- Atrigel: forme un belle roche: valider l'injection selon habitudes vestimentaires du patient
- Intervalle; 28 jours (26-42)
  - Si dépasse; recommencer SL
- Planifier date d'injection avant départ et aviser pharmacie
- Si abcès- hépatite
  - Retrait chirurgical possible dans les 14 1er jours



# Comment avons-nous fait au BSL pour déployer le service?

- Rôles du prescripteur
  - Pour déléguer; développement du savoir-faire
- Rôle des infirmières
  - Assure le calendrier des injections
  - Injections
  - Suivi des Sx, effets secondaires, co-morbidités
- Coaching et enseignement pyramidale
  - Plus le patient évolue vers la réadaptation, plus il rejoint la 1<sup>re</sup> ligne- mais maintient du contact régulier
    - Medecins/IPS CRD → infirmières CRD → 1re ligne (md fam, inf gmf, soins courant, infirmière pharmacie)
- Injections planifiées en fonction de l'horaire de chacun, au moment de chaque injection- rappel infirmière les jours avant no. Urgence partagé
- Salle/matériel nécessaire:
  - Glace (si possible), désinfectant, pansement adhésif, gants

## Bup-i: certification de la compagnie

- Demandé par Santé Canada
- www.sublocadecertification.ca
- vérification du prescripteur; 48 heures
- Confirmation et liens par courriel
- 15-20 minutes
- doit le remettre à la pharmacie pour valider la prescription
  - Fax- texto

## **Bup-i: RAMQ**

- Accepté RAMQ formulaire médicament d'exception
- accepté d'emblée quand patient stabilisé par buprenorphinenaloxone
- précisions à faire avec SAAQ et CNESST
  - Voir commentaires sur le site internet
  - délais d'au moins 2-4 semaines
- Plafond RAMQ- autours de 95,31\$ max
  - Sauf si médication original ou non couverts: 95,31\$ + les autres frais

### **Ordonnance**

- prescription :
  - Bup-i 300 mg sc q 28 jours x 2 puis 100 mg sc q 28 jours x 1 an ;
    - demande acceptation RAMQ faite
    - livraison ; date et lieu
    - Nommer qui fera l'injection et contact
    - cesser autres narco
      - Safe-supply; bup-i 100 mg initial?
        - PO/inhalé semble inefficace; IV favoriser hydromorphone IV- commerciale/APO
- Contact avec pharmacien
  - Bon vieux téléphone
  - contact via coordonnatrice de la compagnie facilite l'approvisionnement (programme de soutien)
  - service apprécié de nos pharmacies
- 1<sup>re</sup> commande
  - prévoir 4 à 7 jours avant réception à la pharmacie



## BUP-I: Pourquoi / pour qui?

- Accès
  - \$- distance- fréquence Échec a autre TAO
- Stigmatisation
- Goût/préférence
- Trafic

- Voyages fréquents
- Horaire incompatible avec prise régulière
- Stabilisation du traitement
  - Prise erratique
  - Diminution progressive malgré sx

## Le cas de Ed, H 58 ans

- Hydromorphone 80 mg iv die
- Trouble concomitant
  - Trouble psychotique non spécifié
- Safe supply mai 2020
  - Induction bup-n sl juillet 2020
- Amélioration initiale puis sx négatifs importants
  - Cesse bup
  - perte logement
  - référé en psychiatrie
    - Garde en établissement
      - Methadone per hospit- enjeux difficile avec pharmacie à la sortie
        - Accepte bup-i; microdosing 7 jours puis antispychotique injectable conjointement

## Le cas de Jay, H 26 ans: stabilisation de l'humeur

- Morphine 40-100 mg po die; cocaïne-amphétamines 1-2 fois semaine
- Désire TAO- aout 2019
  - Enjeux d'accès à la pharmacie
- Tpl sévère- TDAH- Sx psychotiques induits par une substance-trait antisociaux
  - Traitement mitigé des troubles concomitants
- Buprenorphine-/Naloxone
  - Prise erratique selon humeur et désir de consommer
  - Poursuivons traitement
  - Va en cure pour autre polytx
    - Bup/Nal pris régulièrement- constate bienfaits de la stabilité
- Désire bup-i
  - Fly-in/fly-out
  - 100% satisfait
    - Rechute, aucun effet, pas de récidive



## Le cas de Seb H 34: bup-i et safe supply

- Possible!
- Dilaudid 200 mg iv
- Désir tout quitter
- Opte pour Bup-i (sublocade)
- Pas de sevrage au levé
- Prend encore dilaudid 4 mg 6 co iv die
  - Apo-hydromorphone / original
  - affinité pratiquement similaire à la bup
- 8/10 satisfait de son traitement



## Contre-indications relatives: mon expérience

- Déficience intellectuelle
- Démence
- Trouble psychotique d'Ekbom/ délire parasitaire non traité
- Est-ce que c'est adapté pour les patients qui tiennent à avoir le contrôle de leur médication dans le but de poursuivre leur consommation?
- Quels sont les effets négatifs les plus rapportés par les pts?

## À venir

- Inclusion des soins courants
  - Formation par infirmière CRD
  - Suivi infirmière CRD peu après injection
    - Assurer panification de l'injection
- Développement d'un registre par la compagnie
  - Antipsychotiques
  - Biologiques
- Un autre produit à base de bup-I (Buvidal) est disponible en Europe et en Australie, à voir s'il sera distribué au Canada. Ce produit pourrait permettre plus de flexibilité (injections hebdomadaire ou mensuelles, plusieurs dosages disponibles)



- Liens utiles
  - www.sublocadecertification.ca
- Pour contact avec la compagnie Indivior, au besoin passer par la CPMD via courriel



# Films & Injectables

Retour sur les expériences du Service Correctionnel du Canada : points positifs et défis 7 mai 2021



#### Conflits d'intérêts

- Aucun conflit d'intérêts
- Aucune affiliation ou lien commercial avec une compagnie pharmaceutique
- Affiliation avec Service Correctionnel Canada

### Remerciements

# Merci à Kathy Tremblay pour cette occasion de partage





# 

usagers sous TAO au Québec

79 (29%)
Sous méthadone

165 (61%)
Sous buprénorphine sublinguale

26 (9%)
Sous buprénorphine injectable

# 45

usagers en attente de service au Québec



- Préférence du patient
- Compliance thérapeutique
- Mésusage
- Facilitation de la libération



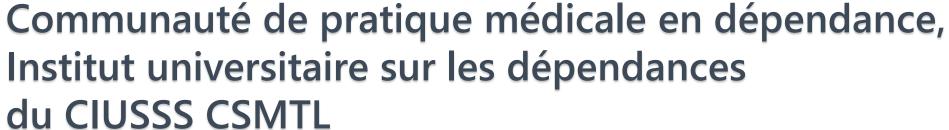
### Enjeux

- Pharmacies disponibles pour dispenser l'injection
- Personnel compétent pour administrer l'injection
- Libérations de dernière minute
- Accès aux soins (délais, RAMQ)

Merci!

## Des questions?

Genevieve.Cote@csc-scc.gc.ca





Information et contact :

http://cpmdependance.ca

cpmd.ccsmtl@ssss.gouv.qc.ca