

A green circle containing the number '4' with a superscript 'e' (4^e), indicating the 4th anniversary of the event.

4^e

RENCONTRE ANNUELLE DES MÉDECINS

COMMUNAUTÉ DE PRATIQUE MÉDICALE
EN DÉPENDANCE (CPMD)

VENDREDI 22 FÉVRIER 2019 | À L'HÔTEL OMNI MONT-ROYAL, MONTRÉAL

Buprénorphine 3.0 : Implants, injectables et autres formulations

Louis-Christophe Juteau MD, M.Sc., CCMF

Service de médecine des toxicomanies du CHUM, CRCHUM,
CUMF Notre-Dame, clinique communautaire Dopamed

22 février 2019

4^e rencontre annuelle des médecins de la communauté de
pratique médicale en dépendance

Déclaration de conflit d'intérêts réels ou potentiels

Nom du conférencier/modérateur: Louis-Christophe Juteau

En relation ou non avec le contenu de cette activité, j'ai eu au cours des deux dernières années, une affiliation ou des intérêts financiers ou de tout ordre avec une société à but lucratif **ou** j'estime que je dois divulguer à l'auditoire un intérêt ou une orientation particulière, non pécuniaire.

Nom de l'organisme	Type d'affiliation (Subvention, honoraires, conférenciers, actionnariat majoritaire, autres...)	Date
Indivior	Honoraire pour comité aviseur	21 octobre 2017
Indivior	Honoraire pour comité aviseur	27 et 28 novembre 2017

Objectifs

- Connaître les différentes nouvelles formulations et utilisations de la buprénorphine
- Être informé des avancées en matière de développement, formulations, statut, disponibilité et couverture de la buprénorphine au Québec

Comprimés sublinguaux

- Trouble de l'usage des opioïdes
 - *Suboxone^{MD} (buprénorphine/naloxone voie transmuqueuse)*
teneurs de 12mg/3mg et 16mg/4mg
 - Avis de l'INESSS juin 2018 – Recommandation CONTRE l'inscription
 - Raison pharmacoéconomique

Films sublinguaux

- Trouble de l'usage des opioïdes
 - *Suboxone^{MD} (buprénorphine/naloxone voie transmuqueuse)*
teneurs de 2mg/0,5mg; 8mg/2mg et 12 mg /3mg
 - Via accès spécial au Canada depuis décembre 2018
 - Agence de santé publique du Canada pour les établissements de Service Correctionnel Canada
 - Pas de demande par les centres de détention provinciaux à ce moment



Films buccaux

- Douleur chronique
 - *Belbuca^{MD} (buprénorphine transmuqueux) teneurs de 75 mcg, 150 mcg, 300 mcg, 450 mcg, 600 mcg, 750 mcg et 900 mcg*
 - Approuvé Santé Canada depuis juin 2017
 - Disponible depuis janvier 2018
 - Aucune couverture RAMQ actuellement



Long-Acting Opioid Analgesic

Current Long-Acting Opioid Analgesic	Current Daily Dose (prior to taper)	Frequency	MME
OxyContin (oxycodone) ▾	30 mg ▾	2x Dail ▾	90.00
Long-Acting Opioid Analgesic	Current Daily Dose (prior to taper)	Frequency	MME
---	---	---	0

Short-Acting Opioid Analgesic

Current Short-Acting Opioid Analgesic	Current Daily Dose (prior to taper)	Frequency	MME
Roxicodone (oxycodone imm ▾	5 mg ▾	4x Dail ▾	30.00
+ Short-Acting Opioid (SAO)			
Total MME			120.00

Calculate Dose

Source : <https://www.belbuca.com/hcp/buprenorphine-dosing-titration/opioid-calculator>

Your Starting Dose is
300 mcg

POTENTIAL TITRATION STEPS



Patients will need to titrate to their optimal dose.

MME = (dose x frequency) x Conversion Factor

Total Oral MME: **120**

<30 mg oral MME
Starting dose: **75 mcg***

30 mg - 89 mg oral MME
Starting dose: **150 mcg**

90 mg - 160 mg oral MME
Starting dose: **300 mcg**

For patients previously taking oral MME >160 mg, consider an alternate analgesic.

All patients should be titrated no more frequently than every 4 days, and dosed in q12h intervals.¹

Injections sous-cutanées mensuelles

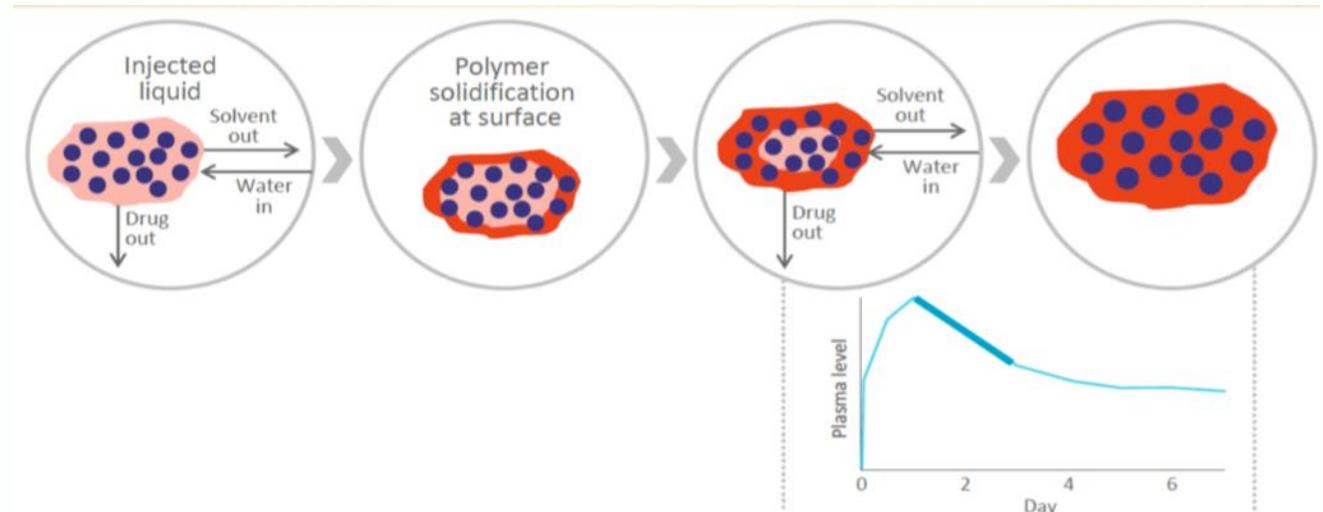
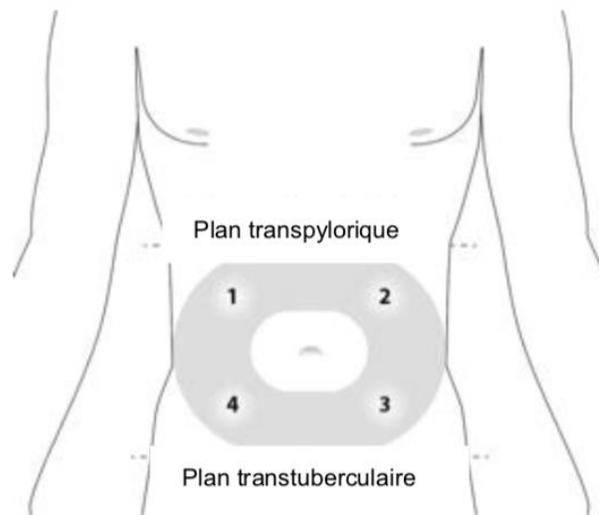
- Trouble de l'usage des opioïdes modéré ou sévère
 - *Sublocade^{MD} (buprénorphine injectable) teneurs de 300 mg et 100 mg*
 - Approuvée par Santé Canada novembre 2018
 - Dossier envoyé à l'agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) décembre 2018 – réponse attendue mai 2019
 - Dossier envoyé à l'INESSS le janvier 2019 – réponse en attente
 - Approbation RAMQ espérée par la compagnie d'ici fin 2019
 - Devrait être disponible été 2019 d'abord en paiement privé

Injections sous-cutanées mensuelles

- *Sublocade^{MD} (buprénorphine injectable) teneurs de 300 mg et 100 mg*
 - Posologie 300 mg S/C q 1 mois x 2 puis 100 mg S/C q 1 mois
 - Alternativement, retour à 300 mg S/C q 1 mois si bien toléré mais réponse insuffisante
 - Minimum 7 jours de stabilisation avec bup/nlx S/L avant 1^{ère} dose
 - Minimum 26 jours entre les injections
 - Retard d'administration jusqu'à 2 semaines ne devrait pas avoir de répercussions cliniques significatives
- Distribution prévue du médicament via plusieurs chaînes de pharmacies, mais aucun service direct au patient (injection par professionnel seulement)

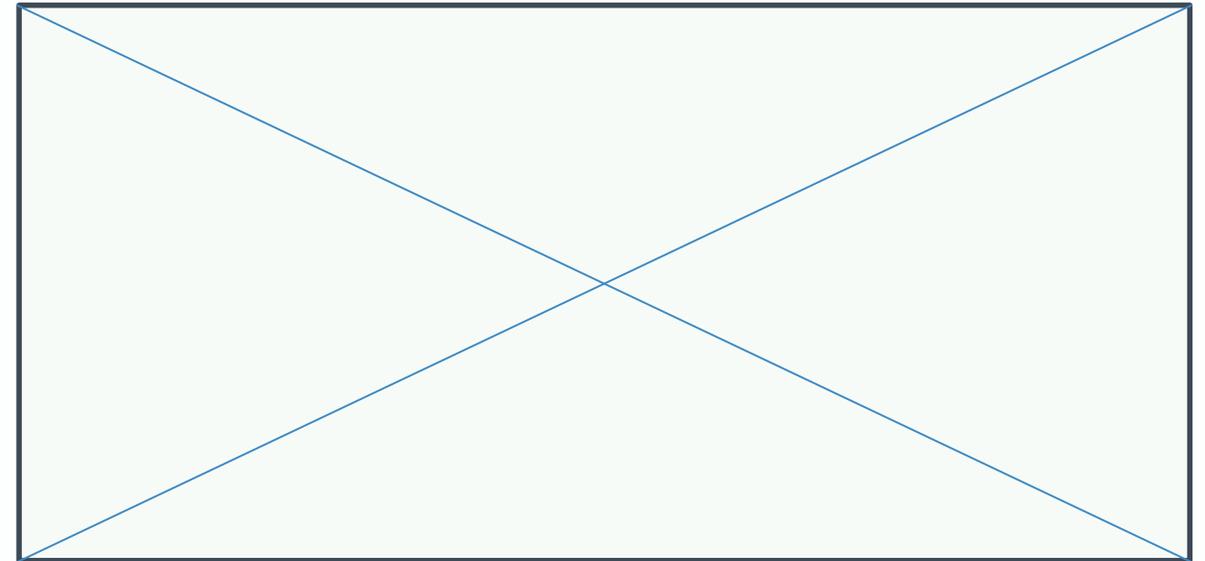
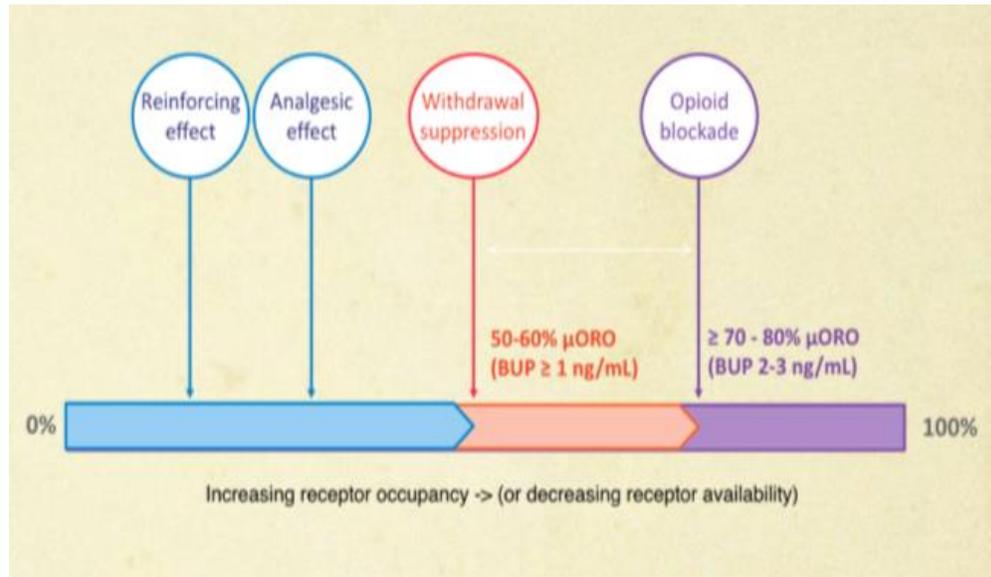
Injections sous-cutanées mensuelles

- *Technologie Atrigel^{MD} (système liquide de polymère injectable)*
 - Volume 300 mg = 1,5 mL ou 100 mg = 0,5 mL
 - Conservation 2 à 8°C
 - Forme une masse solide en sous-cutané au contact des liquides biologiques *DANGER injection IV → événements thromboemboliques*



Injections sous-cutanées mensuelles

- Concentration sérique nécessaire pour supprimer les symptômes de sevrage < blocage de l'effet des opioïdes (μ OR-occupancy)



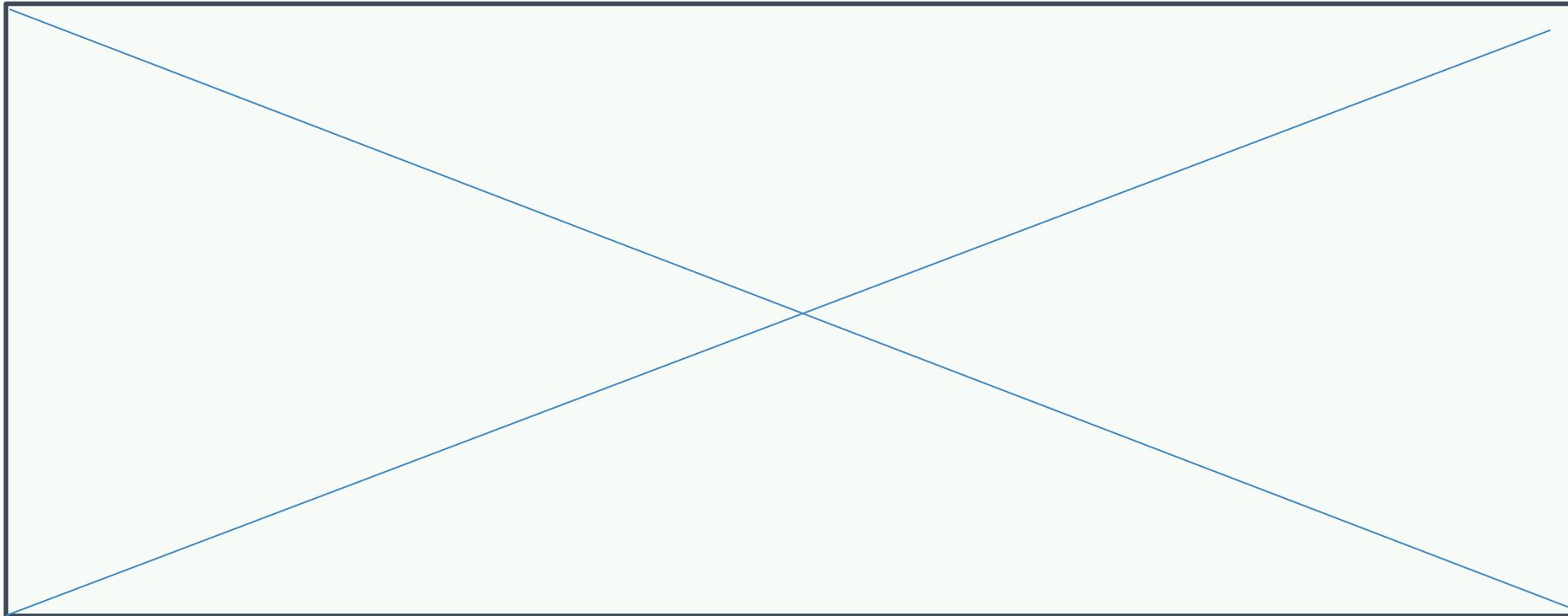
Adapted from Greenwald MK, Comer SD, Fiellin DA (2014) Buprenorphine maintenance and mu-opioid receptor availability in the treatment of opioid use disorder: implications for clinical use and policy. *Drug and Alcohol Dependence* 144: 1-11

Nasser AF, Greenwald MK, Vince B, Fudala PJ, Twumasi-Ankrah P, Liu Y, Jones JP III, Heidbreder C (2016) Sustained-release buprenorphine (RBP-6000) blocks the effects of opioid challenge with hydromorphone in subjects with opioid use disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 36: 18-26

Injections sous-cutanées mensuelles

- *The Lancet* 18 février 2019 : [Efficacy and safety of a monthly buprenorphine depot injection for opioid use disorder: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial](#)
 - 36 centres aux États-Unis, 504 participants, 18-65 ans TUO modéré à sévère
 - Suite à 7-14 jours bup/nlx S/L → 24 semaines : 2 injx 300 mg puis 4 injx 100 mg VS 6 injx 300 mg VS injection placebo → Abstinance 42,7% pr 300/100 vs 41,3% pr 300/300 vs 5,0% placebo (p<0,0001)
 - Effets secondaires similaire à S/L sauf prurit/douleur au site injection
(1 arrêt de traitement relié)

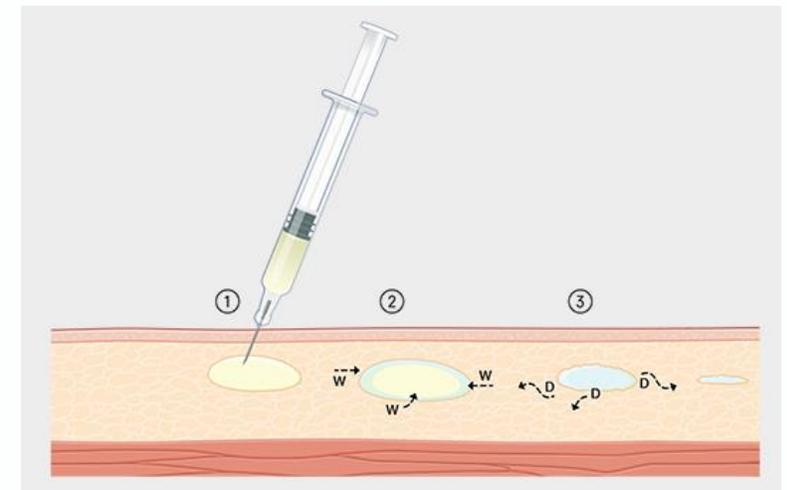
Injections sous-cutanées mensuelles



Barbara R Haight, Susan M Learned, Celine M Laffont, Paul J Fudala, Yue Zhao, Amanda S Garofalo, Mark K Greenwald, Vijay R Nadipelli, Walter Ling, Christian Heidbreder, for the RB-US-13-0001 Study Investigators. Efficacy and safety of a monthly buprenorphine depot injection for opioid use disorder: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. Publié en ligne le 18 février 2019.

Injections sous-cutanées hebdomadaires ou mensuelles

- *Brixadi^{MD} (buprénorphine injectable) teneurs hebdomadaires de 8mg, 16mg, 24mg et 32mg ou mensuelles de 64 mg, 96mg et 128mg*
 - *Technologie FluidCrystal^{MD} (liquide à base de lipide avec dissolvant); cristallise en un gel au contact des liquides biologiques*
 - Étude de phase 3 démontre non-infériorité vs bup/nlx S/L a/n abstinence opioïdes
 - Approbation préliminaire FDA décembre 2018
 - Pas de demande Santé Canada
 - Température pièce, plusieurs sites injections S/C étudiés



Implants sous-cutanés 6 mois

- Trouble de l'usage des opioïdes stabilisé à faible dose de buprénorphine
 - *Probuphine^{MD} (implant de buprénorphine) teneurs de 74,2 mg par kit de 4 implants*
 - INESSS avis favorable transmis au ministre septembre 2018 → FAVORABLE remboursement en médicament d'exception
 - Décision du ministre novembre 2018 → surseoir à la décision → Négociation avec alliance pancanadienne pharmaceutique en cours actuellement
 - Disponible au Canada depuis octobre 2018
 - 1er patient implanté au Canada en janvier 2019
 - 1495\$ avec matériel implantation et retrait : aide financière de compagnie ad 300\$ selon les revenus

Implants sous-cutanés 6 mois

- Trouble de l'usage des opioïdes

- Bup/nlx 8 mg S/L die ou moins pour au moins 90 j avant la première implantation

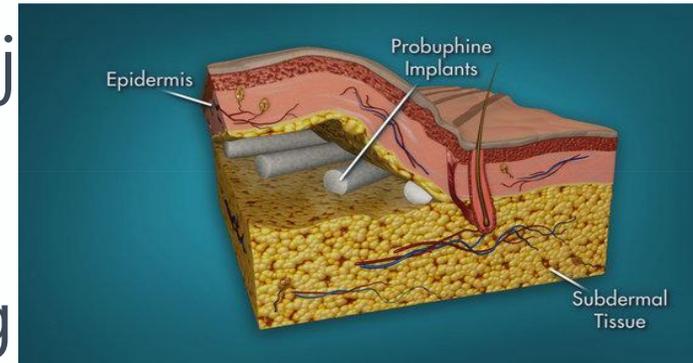
- Médecin effectuant implantation/retrait doit avoir complété une formation en ce sens par la compag

- 4 bâtonnets lisses et souples composés d'un copolymère d'acétate de vinyle-éthylène de 26 mm de longueur et 2,5 mm de diamètre chacun

- Face interne partie supérieure du bras

- Vidéos :

<https://probuphinerems.com/probuphine-rem-s-program-surgical-procedures-recertification-videos/>



Implants sous-cutanés 6 mois

- Durée de traitement 1 à 2 ans
- JAMA Juillet 2016
 - *Effect of Buprenorphine Implants on Illicit Opioid Use Among Abstinent Adults With Opioid Dependence Treated With Sublingual Buprenorphine. A Randomized Clinical Trial*
 - 21 centres aux États-Unis, 177 participants sous bup/nlx S/L pour 6 mois ou plus, dont au moins les derniers 90 jours à 8 mg S/L die ou moins
 - À la fois une formulation active et un placebo implant ou comprimé S/L
 - 24 semaines; Non infériorité implant vs S/L a/n abstinence opioïdes

Implants sous-cutanés 6 mois

- Distribution via une pharmacie spécialisée *Bioscript* avec un formulaire de prescription à faxer
 - Livraison directement à la clinique dans les jours précédents l'implantation avec le matériel nécessaire à l'implantation/retrait
 - Température pièce
 - Banque de médecins ayant fait la formation et qui sont ouverts à recevoir des patients d'autres médecins pour implantation et retrait

Programme de soutien Knight^{MD} – Formulaire d'inscription
Implant Probuphine (buprénorphine)

Le présent formulaire est votre ordonnance d'une trousse PROBUPHINE^{MD}. Veuillez remplir tous les champs et envoyer le formulaire par télécopieur au 1 833-212-8877. En télécopiant ce formulaire, vous choisissez de participer au Programme de soutien PROBUPHINE qu'administre BioScript.

Renseignements sur le patient

Prénom: _____ SP: _____ Nom: _____ DDN (jj/mm/aaaa): _____ Sexe: _____
Adresse: _____ Ville: _____ Province: _____ Code postal: _____
Tél. à la maison: _____ Tél. au travail: _____ Tél. cell.: _____
Courriel: _____ Mode de communication privilégié:
 Courriel Maison Tél. cell. Travail
No d'assurance maladie: _____ Nom de l'assureur: _____ No de groupe/de régime/de police: _____ No d'identité/de member/de certificat: _____

Renseignements sur le prescripteur

Nom du prescripteur: _____ Nom du cabinet: _____ Tél.: _____
Adresse: _____ Ville: _____ Province: _____ Code postal: _____ Télécopieur: _____

Renseignements cliniques

Allergies connues: _____ Médication actuelle: _____
Dose quotidienne de buprénorphine: _____ Traitements qui ont échoué: _____

Ordonnance pour la pharmacie

Trousse de PROBUPHINE^{MD} (4 bâtonnets dosés à 80 mg)
N°: 4474921

Quantité totale: Trousse d'implantation: Trousse de retrait:

Instructions spéciales

Nom du médecin en lettres moulées: _____ Signature du médecin: _____
No de permis du médecin: _____ Date (jj/mm/aaaa): _____

Autorisation du patient

Le Programme de soutien est parrainé par Thérapeutique Knight par l'entremise de son tiers fournisseur, BioScript, en vue d'appuyer les patients auxquels on a prescrit Probuphine. Je consens à ce que Thérapeutique Knight parraine le Programme de soutien Probuphine par l'entremise de son tiers fournisseur, BioScript, en vue d'appuyer les patients auxquels on a prescrit Probuphine. Je consens à ce que le Programme de soutien Probuphine, BioScript ou ses mandataires collecte(nt) et utilise(nt) les renseignements personnels que je fournis dans le présent formulaire, et ensuite par téléphone, en vue de me fournir le soutien nécessaire selon les exigences des lois et des règlements en vigueur. J'autorise mon médecin à divulguer au personnel de BioScript administrant le Programme de soutien Probuphine les renseignements pertinents et nécessaires sur mon état de santé, et qu'il convient d'utiliser, aux seules fins de me fournir des services de soutien de manière sécuritaire et en temps opportun. J'autorise mon assureur à divulguer les renseignements sur ma couverture d'assurance au Programme de soutien Probuphine, et je consens à l'utilisation de ces renseignements pour vérifier la couverture de Probuphine.

Signature du patient: _____ Date (jj/mm/aaaa): _____

La présente ordonnance est l'original de la commande de médicament. La pharmacie choisie est le destinataire exclusif prévu. L'ordonnance initiale a été invalidée, classée en sécurité et ne sera pas transmise ailleurs à un autre moment.

Remarque : Dans certaines provinces, le Formulaire d'inscription du patient ne peut se substituer à une ordonnance de narcotiques légale. Pour obtenir renseignements supplémentaires, veuillez communiquer avec votre pharmacie spécialisée provinciale au 1 833-629-4726.

PRO167-001

Discussion

- Quelle est la place de ces nouvelles formulations de buprénorphine pour vos patients et dans vos cliniques ?