

LES IMPLANTS SOUS-CUTANÉS DE BUPRÉNORPHINE (Probuphine ©)

13 décembre 2019
Georges S Chartrand
Nicolas Demers



Déclaration de conflits d'intérêt

- Nicolas Demers
 - Aucun conflit d'intérêt

- Georges S. Chartrand
 - 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 les données des études réalisées sur la formulation en implants pour la buprénorphine;
- Comprendre les indications de l'utilisation de cette formulation;
- Connaître le point de vue du patient et son expérience sur l'utilisation de ce nouveau traitement;
- Survoler les étapes pour l'installation et le retrait du dispositif;
- Nommer les principaux effets secondaires relevés dans la littérature et dans l'expérience clinique.

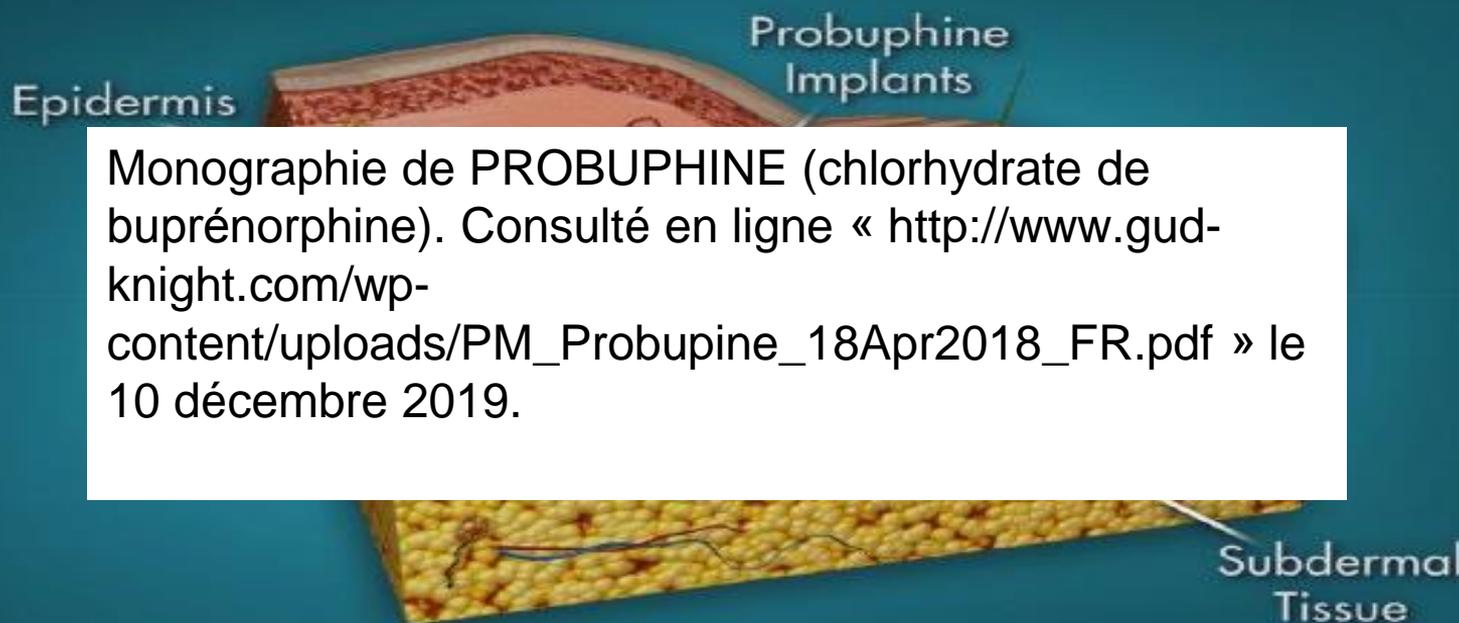
LES IMPLANTS SOUS-CUTANÉS DE BUPRÉNORPHINE

En bref

PLUS FORT
AVEC VOUS

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

Québec 



Epidermis

Probuphine
Implants

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.

Subdermal
Tissue

LES IMPLANTS DE BUPRÉNOPHINE

4 implants insérés de manière sous-cutanée dans la partie supérieure du bras

LES IMPLANTS SOUS-CUTANÉS DE BUPRÉNORPHINE (Probuphine®)



- 4 implants insérés de manière sous-cutanée dans la partie supérieure du bras
- Chaque implant contient 80 mg de chlorhydrate de buprénorphine dans une matrice de EVA (Éthylène-acétate de vinyle)
- 26 mm (longueur) par 2.5 mm (diamètre)
- Poids total par implant de 112 mg
- Délivre l'actif en continu pour 6 mois

Pharmacologie clinique

- **Mécanisme d'action**

- Agoniste partiel des récepteurs *mu*
- Antagoniste des récepteurs *kappa*

- **Pharmacodynamique**

- 4 implants de 80 mg $\approx \leq 8$ mg S/L x 6 mois

- **Métabolisme :**

- CYP450 3A4, 2D6

- **Pharmacocinétique**

- C_{max} : 12h post insertion
- C_{plasma} : 0,5-1 ng/mL
20 sem/24

- **Élimination**

- 69 % selle
- 30% urine

LES IMPLANTS SOUS-CUTANÉS DE BUPRÉNORPHINE

Efficacité dans la littérature

Buprenorphine Implants for Treatment of Opioid Dependence A Randomized controlled Trial

- Essai randomisé contre placebo, double aveugle, multicentrique (18)
- Intervention / N :
 - Implants de buprénorphine (IB)
 - 108pts
 - Implants placebos (IP)
 - 55 pts
 - Dose du buprénorphine S/L disponible pour les 2 groupes
- Mesure :
 - DDU hebdomadaire x 24 sem
 - Analyse par intention de traiter
- Résultats :
 - DDU négatif : 40.4% vs 28.3% ($P=.04$)
 - Échelles de sevrage et ICG favorable pour IB ($P= 0.004$ à 0.001)
 - Dose de buprénorphine S/L :
IB : 94 mg vs IP :208 mg

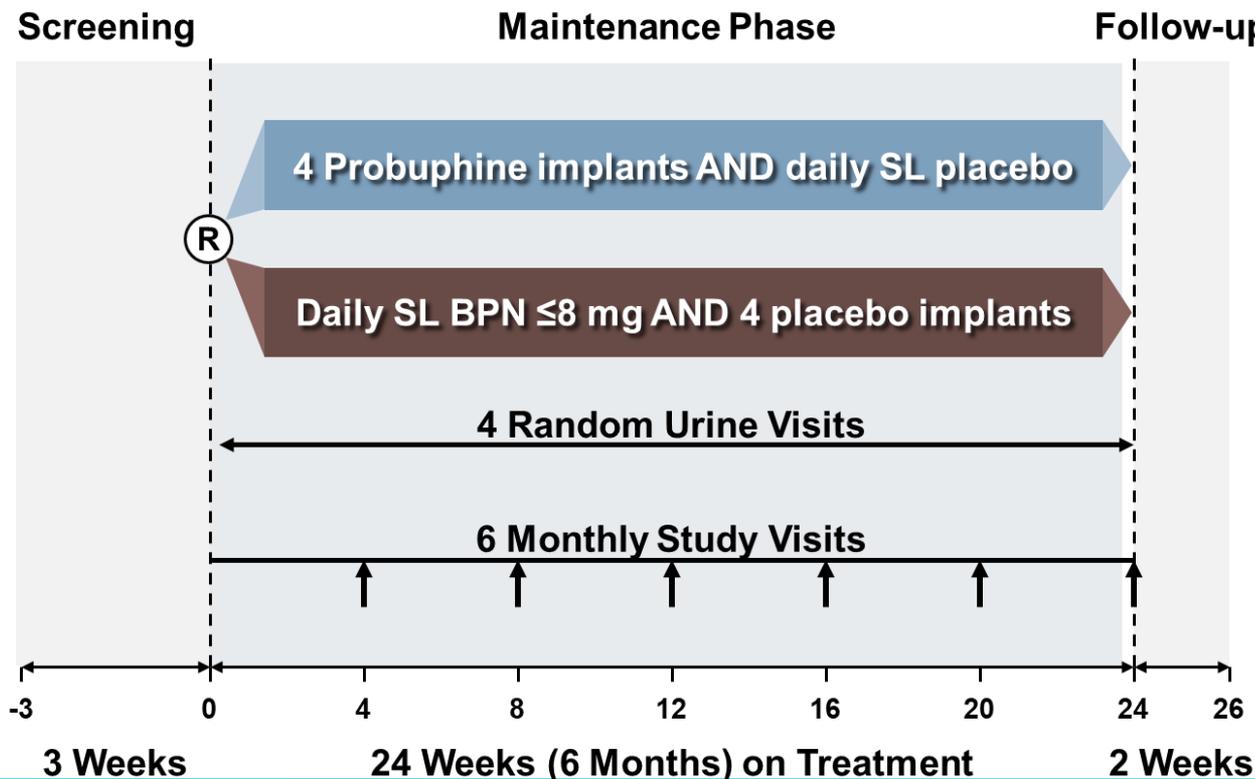
Ling W, Casadonte P, Bigelow G, et al.
Buprenorphine Implants for Treatment of
Opioid Dependence A Randomized controlled
Trial. *JAMA*. 2010;304(14):1576–1583.

Ling W, Casadonte P, Bigelow G, et al. Buprenorphine Implants for Treatment of Opioid Dependence A Randomized controlled Trial. *JAMA*. 2010;304(14):1576–1583.

Buprenorphine Implants for Treatment of Opioid Dependence: Randomized Comparison to Placebo and Sublingual Buprenorphine/Naloxone

- Essai randomisé, double aveugle multicentrique (20)
- Intervention / N :
 - Implant de buprénorphine (IB)
 - 114 pts
 - Implant placebo (IP)
 - 54 pts
 - Buprénorphine/Naloxone S/L (BN)
 - 119 pts
- Mesure :
 - DDU hebdomadaire x 24 sem
- Résultats:
 - Rétention dans l'étude :
 - IB : 64%
 - IP : 26% (P<.0001)
 - DDU négatif pour opioïde :
 - IB : 31.2% (25.3, 37.1)
 - IP: 13.4% (8.3, 18.6)
 - BN : 33.5 (27.3, 39.6)
 - IC (-10.7, 6.2)
 - Effet secondaire local :
 - IB(27.2% [31/114])
 - IP (25.9% [14/54])

Effect of buprenorphine implants on illicit opioid use among abstinent adults with opioid dependence treated with sublingual buprenorphine: a randomized clinical trial.



Effect of buprenorphine implants on illicit opioid use among abstinent adults with opioid dependence treated with sublingual buprenorphine: a randomized clinical trial.

Principaux résultats à 24 semaines de l'étude Rosenthal (2016)

Paramètre d'évaluation	Buprénorphine Implant (n = 87)	Buprénorphine Sublinguale (n = 89)	Différence ^a ou RRI ^b (IC95 %), valeur p
Proportion de répondeurs ^c pendant 4 mois sur 6 mois (%) ^d	96,4	87,6	8,8 (0,009 à ∞) ^a
Proportion de patients abstinentes pendant 6 mois (%) ^{e,d}	85,7	71,9	13,8 ^a p = 0,03
Délai avant la première rechute	n.d.	n.d.	0,49 (0,25 à 0,97) ^b p = 0,04
Désir de consommation ^{d,e,f} (mm)	-2,3	-2,8	-0,4 ^a p = 0,83
Proportion de patients ayant eu recours à des doses supplémentaires de buprénorphine sublinguale ^d (%)	17,9	14,6	p = 0,56

IC : Intervalle de confiance; mm : Millimètres; n.d. : Non disponible.

a Différence

b Rapport des risques instantanés (RRI), *hazard ratio*.

c Un répondeur est défini comme une personne n'ayant pas fait un usage illicite d'opioïdes pendant au moins 4 mois sur 6. Cet usage était évalué par un score composite regroupant les résultats d'analyses urinaires aléatoires ainsi que des formulaires d'autodéclaration de l'usage de drogues illicites.

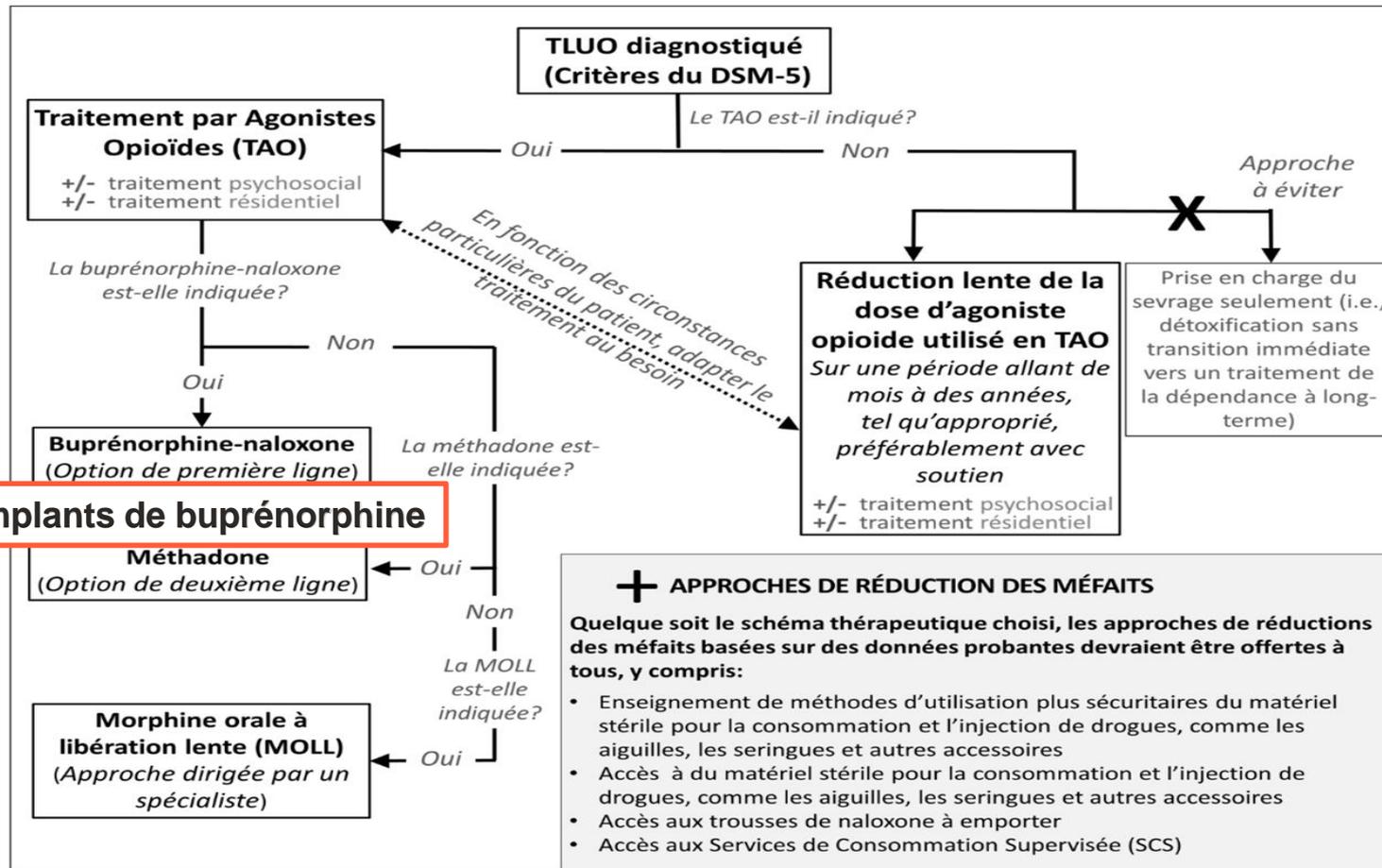
d Une méthode d'imputation (pénalité de 20 %) est appliquée pour pallier les échantillons d'urine manquants.

e Patients n'ayant pas fait un usage illicite d'opioïdes pendant toute la durée de l'étude, soit 6 mois.

f Données recueillies à partir d'une échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm où 0 correspond à l'absence de désir de consommer.

LES IMPLANTS SOUS-CUTANÉS DE BUPRÉNORPHINE

Les indications



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 **stable** (3 mois) grâce à la buprénorphine administrée par voie sublinguale à une **dose n'excédant pas 8 mg**, 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 : PROBUPHINE^{MD} – Monographie du produit, Avril 18, 2018

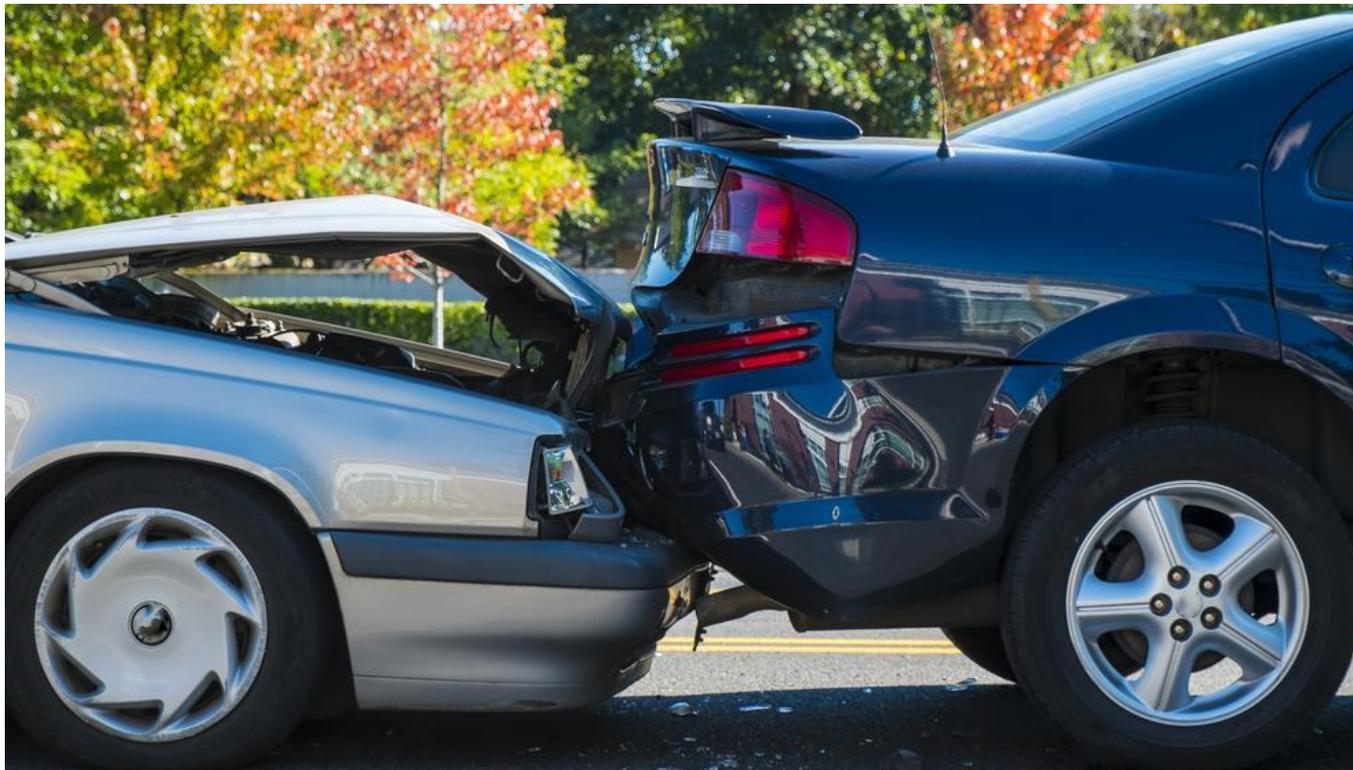
Contre-indications :

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant
- Insuffisance respiratoire grave, dépression respiratoire aiguë, hausse des taux de dioxyde de carbone dans le sang ou cœur pulmonaire
- Insuffisance hépatique grave
- Dépression grave du SNC, pression céphalorachidienne ou intracrânienne accrue ou traumatisme crânien
- Trouble d'usage d'alcool actif ou delirium tremens
- Patients qui n'ont jamais reçus d'opioïdes
- Troubles convulsifs ou épilepsie
- Occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex., occlusion ou sténoses intestinales) ou toute autre affection touchant le transit intestinal (p. ex., iléus de n'importe quel type)
- Syndrome du QT long congénital ou allongement de l'intervalle QTc au départ
- Hypokaliémie, hypomagnésémie ou hypocalcémie non maîtrisées

PERSPECTIVE DU PATIENT

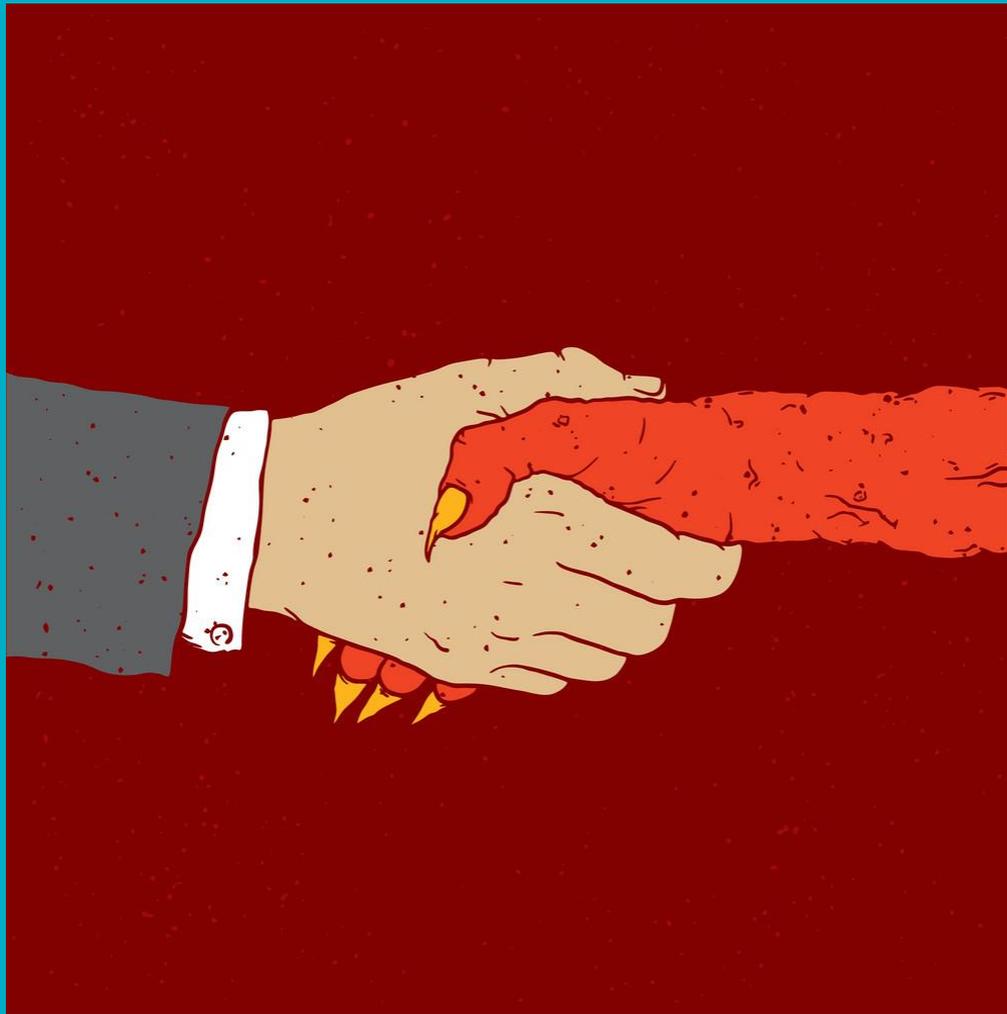
Mon aventure des derniers mois...

Mon histoire





PLUS FORT
AVEC VOUS



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

Québec 

Mon coût à payer

Hydromorphone 2mg SC q4h

*x 42 jours = **252 doses***

March

S	M	T	W	T	F	S
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

April

S	M	T	W	T	F	S
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

May

S	M	T	W	T	F	S
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

June

S	M	T	W	T	F	S
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30		

UNIVERSITY OF ALBERTA

Certifies by this document to all whom it may concern that

SEBASTIEN GEORGES CHARTRAND

*having completed all the statutory requirements
has been granted the degree of*

BACHELOR OF SCIENCE IN PHARMACY

with Distinction

and awarded all the rights and privileges pertaining to this degree.

*Given at this university on the tenth day of June, two thousand and nine
in the one hundred and second year of the University of Alberta.*

Linda Hughes
CHANCELLOR



Inerva Samra
PRESIDENT

Brian Heislocher
CHAIR OF THE BOARD

Colin Bell
REGISTRAR

Traitement

- I. TAO
- II. Thérapie interne
- III. Thérapie externe (Foster's)
- IV. NA / AA
- V. Docteur
- VI. Spécialiste
- VII. Psychologue



POURQUOI LES IMPLANTS DE BUPRÉNORPHINE?

PLUS FORT
AVEC VOUS

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

Québec 





Avantages



Mes pensées

- Améliorations possibles?
- Si j'avais à recommencer le TAO?
- Comment ma vie est différente?

LA PROCÉDURE D'INSERTION ET DE RETRAIT.

PLUS FORT
AVEC VOUS

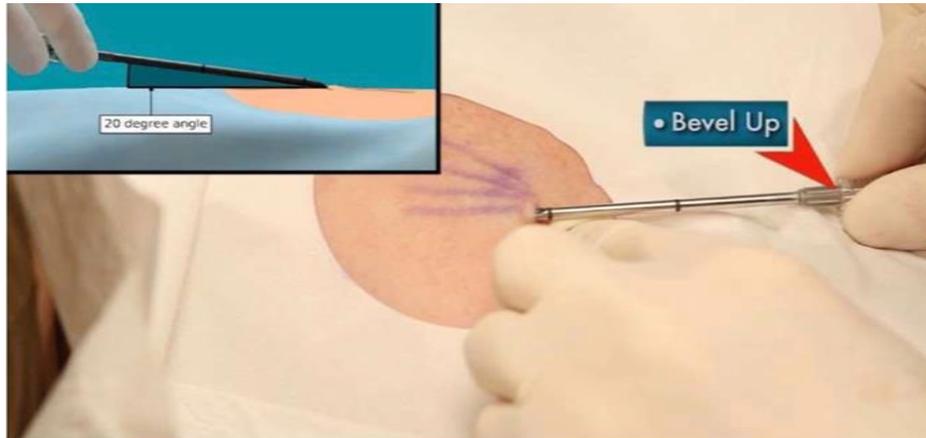
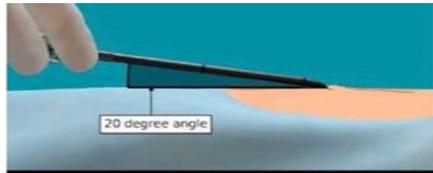
Centre intégré
universitaire de santé
et de services sociaux
du Centre-Sud-
de-l'Île-de-Montréal

Québec 

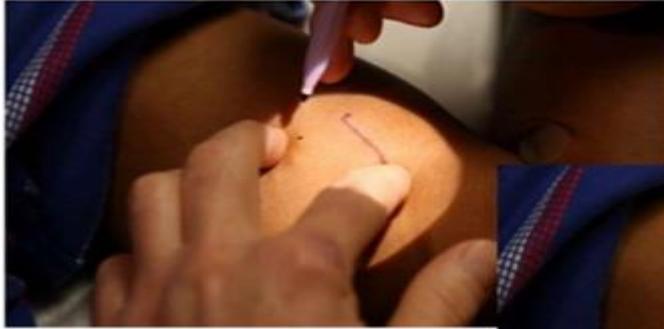
Les exigences

- Doit être mis en place par un médecin ayant réussi la formation sur l'implantation de la compagnie pharmaceutique
 - doit avoir pratiqué au moins une intervention chirurgicale admissible au cours des 3 derniers mois: incisions dans la peau et points de sutures.
 - Formation de 3h en présentiel avec pratique d'insertion et de retrait
- Matériel d'insertion et de retrait fourni avec les implants
- Table/salle de chirurgie avec lampe

Insertion des implants



Retrait des implants



**Marquer la localisation
des implants**



Préparer la zone



**Administer l'anesthésie
locale**

Retrait des implants



**Disséquer les
implants de la fibrose
et retirer**

Suturer la plaie



L'IMPLANT, CONCRÈTEMENT, POUR QUI ?

PLUS FORT
AVEC VOUS

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

Québec 

À qui le proposer ?

- Considérant les modalités thérapeutiques
 - Peut-être pas pour :
 - Nos patients instables que l'on veut voir plus souvent qu'aux 6 mois
 - Nos patients en traitement de comorbidité pour lesquels nos molécules de TAO facilitent le suivi en clinique (Hépatite C, diabète compliqué, trouble psychotique, etc)
 - Un belle option pour :
 - Nos patients nomades
 - Nos voyageurs
 - Nos patients dont les visites en pharmacie entravent le travail
 - Nos patients à risque qui veulent cesser la molécule en raison des visites en pharmacie

COUVERTURE D'ASSURANCE

- Remboursé par la RAMQ comme médicament d'exception depuis le 14 novembre 2019.
 - Formulaire en ligne : Réponse instantanée
- Couverture des assurances privées selon les compagnies

Effets secondaires

Et autres considérations

Mises en garde et précautions les plus graves :

- **Insertion et retrait :** Risque de migration, de protrusion ou d'expulsion de l'implant, ainsi que de lésion nerveuse résultant de l'insertion ou du retrait de l'implant
 - Si migration : risque d'embolisation (Pas de cas documenté à ce jour)
- Pas de donnée pour les femmes enceintes ou qui allaitent
- **Risque d'abus :** Il faut surveiller les patients afin de reconnaître tout signe de détournement de ce produit ou d'aggravation de la dépendance aux opioïdes et à d'autres substances
- **Emploi prolongé par la mère durant la grossesse :** Sevrage des opioïdes peut causer un syndrome pouvant menacer le pronostic vital chez le nouveau-né
- **Allongement de l'intervalle QTc**

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- Administration concomitante d'inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4
- Dépendance/tolérance
- Conduite de véhicules et utilisation de machines lourdes
- Élévation de la pression intrarachidienne
- Insuffisance surrénalienne
- Constipation
- Hépatite et autres troubles hépatiques**
- Insuffisance hépatique**
- Utiliser avec précaution chez les patients traités par un **anticoagulant**
- Bris de l'implant**
- Utilisation chez les patients atteints de troubles convulsifs ou d'épilepsie
- Syndrome sérotoninergique**
- Dépression respiratoire et dépression du SNC
- Sevrage des opioïdes après l'abandon soudain de l'implant
- Syndrome précipité de sevrage des opioïdes
- Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes
- Risques associés à l'emploi concomitant avec l'alcool, les benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC
- Risques liés **au soulagement de la douleur aiguë** survenant durant le port des implants
- Prudence en présence d'insuffisance rénale
- Complications graves suite à l'insertion et au retrait de l'implant, notamment des lésions nerveuses et la migration de l'implant pouvant s'emboliser et causer la mort
- Infection au point d'insertion de l'implant
- Troubles sexuels et de la reproduction

Essentiellement
les mêmes que la
buprénorphine
sublinguale

Quelques bémols et réflexions

- Pas de donnée pour le soulagement de la douleur aiguë
 - Ni chronique
- Ne répond pas aux besoins plus criants de nos patients avec TUO sévère ou plus instables, ni à nos « grands consommateurs »
- Risque de diversion en milieu carcéral ?
- Pas de donnée pour les patients avec troubles psychotiques
- Pertinence moindre si les lignes directrices permettent une plus grande souplesse avec les doses non supervisées

À long terme

- 4 sites reconnus (2 bras)
 - Autres sites à l'étude (ventre, cuisses)
- Sevrage au long cours ?
Diminution du nombre d'implant ?
- Efficacité/bénéfice par rapport à buprénorphine injectable (Sublocade^{MC}) ?

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 <<https://www.cadth.ca/fr/vd/ieht-fr/buprenorphine-implant-treatment-opioid-use-disorder>>.
- 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^{MC} – Traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes Avis transmis au ministre en septembre 2018
- Ling W, Casadonte P, Bigelow G, et al. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(14):1576–1583.
- 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.
- Rosenthal RN, Lofwall MR, Kim S, et coll. Effect of buprenorphine implants on illicit opioid use among abstinent adults with opioid dependence treated with sublingual buprenorphine: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316(3):282-90.
- Smith, Lillian et al. “Probuphine (Buprenorphine) Subdermal Implants for the Treatment Of Opioid-Dependent Patients.” *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management* vol. 42,8 (2017): 505-508.

Questions ?

PLUS FORT
AVEC VOUS

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

Québec 

MERCI!

PLUS FORT
AVEC VOUS