

# UTILISATION DE LA FORME INJECTABLE DE LA BUPRENORPHINE

## Retour d'expérience d'un HDJ d'Addictologie

Dr CANTALOUBE SYLVAIN -Praticien Hospitalier CH Esquirol de Limoges-

- Pas de lien d'intérêt pour cette présentation

# Sommaire

- Forme injectable de la buprénorphine: Buvidal\*
- HDJ Addictologie
- Patients inclus et cas clinique
- Comparaison avec étude nationale « Opale 2 »

# Forme injectable de la BHD: Buvidal\*

- **Nouvelle galénique** : forme injectable de la Buprénorphine (Buprénorphine Haut Dosage: BHD)
- **BHD**: activité d'agoniste-antagoniste morphinique et se fixe au niveau des récepteurs cérébraux mu et kappa.
- **Traitement de la dépendance aux opioïdes**, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique réservé aux adultes et adolescents de plus de 16 ans

# Arsenal thérapeutique actuellement disponible

Administration  
quotidienne

- Buprénorphine comprimés sublinguaux à **0,4 – 1 – 2 – 4 – 6 – 8 mg**
- Buprénorphine + Naloxone comprimés sublinguaux à **2 + 0,5 – 4 + 1 – 8 + 2 mg**
- Buprénorphine lyophilisats oraux à **2 et 8 mg**
- Chlorhydrate de méthadone sirop unidose à **5 – 10 – 20 – 40 – 60 mg**
- Chlorhydrate de méthadone gélules à **1 – 5 – 10 – 20 – 40 mg**

Buvidal® (hebdomadaire ou mensuelle) s'inscrit dans une démarche de la part des laboratoires pour proposer des formes LP de buprénorphine.

Sublocade® (USA et Australie, mensuelle, conservation réfrigérateur), Sixmo® (Implant, semestrielle, pas encore commercialisé dans l'UE mais AMM accordée au 20/06/2019)

Une nouvelle forme injectable à libération prolongée éventuellement utile pour :

- Réduire les contraintes des patients
- Pour les patients qui s'injectent des comprimés écrasés

# Dosages disponibles de Buvidal®

- Seringue pré-remplie de solution injectable :
  - 8 mg de buprénorphine LP
  - 16 mg de buprénorphine LP
  - 24 mg de buprénorphine LP
  - 32 mg de buprénorphine LP
  - 64 mg de buprénorphine LP
  - 96 mg de buprénorphine LP
  - 128 mg de buprénorphine LP
  - 160 mg de buprénorphine LP

Injection hebdomadaire

Injection mensuelle



0,16mL à 0,64mL

0,18mL à 0,36mL

# Avis de la commission de la transparence

- SMR : **important**
- ASMR : IV (Amélioration du Service Médical Rendu **mineure** par rapport à l'association buprénorphine/naloxone, comprimé sublingual)
- ISP (Intérêt de Santé Publique) : le BUVIDAL<sup>®</sup> n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

# Modalités de prescription et d'administration

- Médicament sur Liste I
- Ordonnance **sécurisée**, prescription limitée à **28 jours**.
- Médicament réservé à l'**usage professionnel**
- Médicament soumis à **prescription hospitalière** et à **prescription réservée aux médecins exerçant en CSAPA**
- Administration **hospitalière** ou en **CSAPA**

# Instauration chez les patients non préalablement traités par la buprénorphine

- Si le patient n'a jamais eu de Buprénorphine :
  - 1 dose sublinguale de 4mg pour tester la tolérance
  - Injection 1h après si tolérance ok
- La dose initiale recommandée de Buvidal est de **16 mg**
  - Possibilité d'ajouter au cours de la première semaine de traitement une ou deux doses supplémentaires de 8 mg à au moins 1 jour d'intervalle
  - On peut monter jusqu'à une dose cible de **24 mg ou 32 mg**
- La dose recommandée pour la deuxième semaine de traitement est la dose totale administrée au cours de la semaine d'instauration du traitement.
- Traitement mensuel envisagé dès que le patient est stabilisé hebdomadairement.

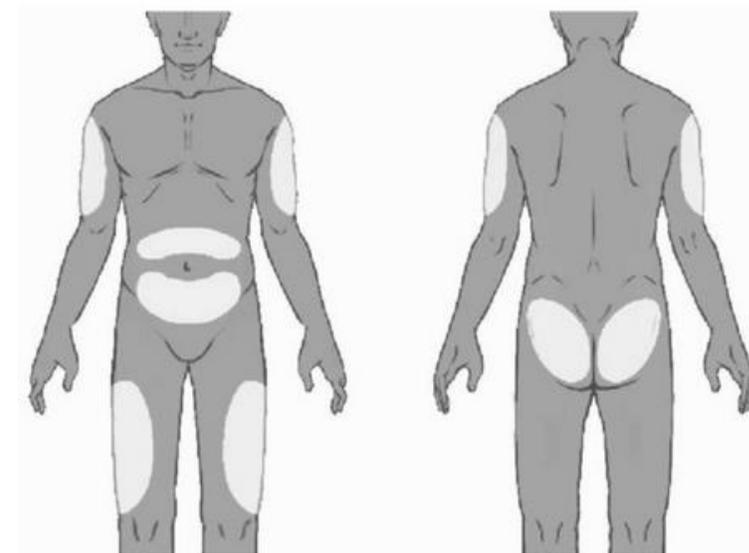
# Passage de la buprénorphine sublinguale à Buvidal®

- Les patients traités par la buprénorphine sublinguale peuvent recevoir directement Buvidal hebdomadaire ou mensuel le lendemain de la prise de la dernière dose de buprénorphine sublinguale

Dose de buprénorphine sublinguale quotidienne	Dose de Buvidal hebdomadaire	Dose de Buvidal mensuelle
2-6 mg	8 mg	
8-10 mg	16 mg	64 mg
12-16 mg	24 mg	96 mg
18-24 mg	32 mg	128 mg
26-32 mg		160 mg*

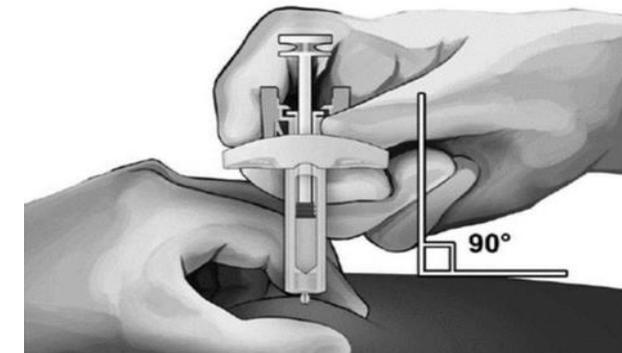
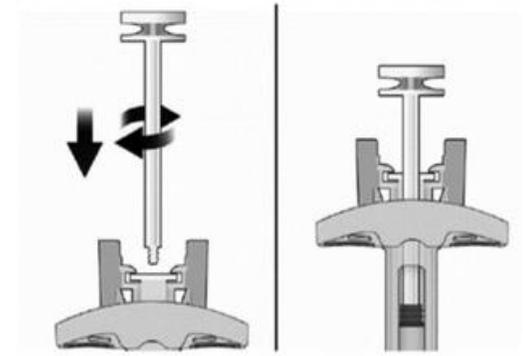
# Mode d'administration

- Administration réservée aux professionnels de santé
- L'utilisation à domicile ou l'auto-administration du produit par les patients n'est pas autorisée
- À réaliser en **sous-cutanée**
- Zones d'injection
  - Fesses, cuisse, abdomen ou bras
  - Chacune des 4 régions peut avoir plusieurs sites d'injection
  - Il convient d'alterner les sites des injections
- Pour la dose hebdomadaire
  - Un minimum de 8 semaines doit s'écouler avant de réinjecter dans un site préalablement utilisé
- Pour la dose mensuelle
  - Pas de données cliniques



# Mode d'administration

- Seringues pré remplies
- Peu de produit
- Abdominal + sécure et + facile VS bras
- Pli cutané et injection à la perpendiculaire
- Injection rapide/directement
- Chaleur ou douleur passagère inf à 5 mn »
- Pas de possibilité de retour veineux
- « boule sous la peau pas systématique »



# HDJ Addictologie du CH Esquirol de



**3<sup>ème</sup> colloque régional ATNOA**  
Jeudi 14 novembre 2024

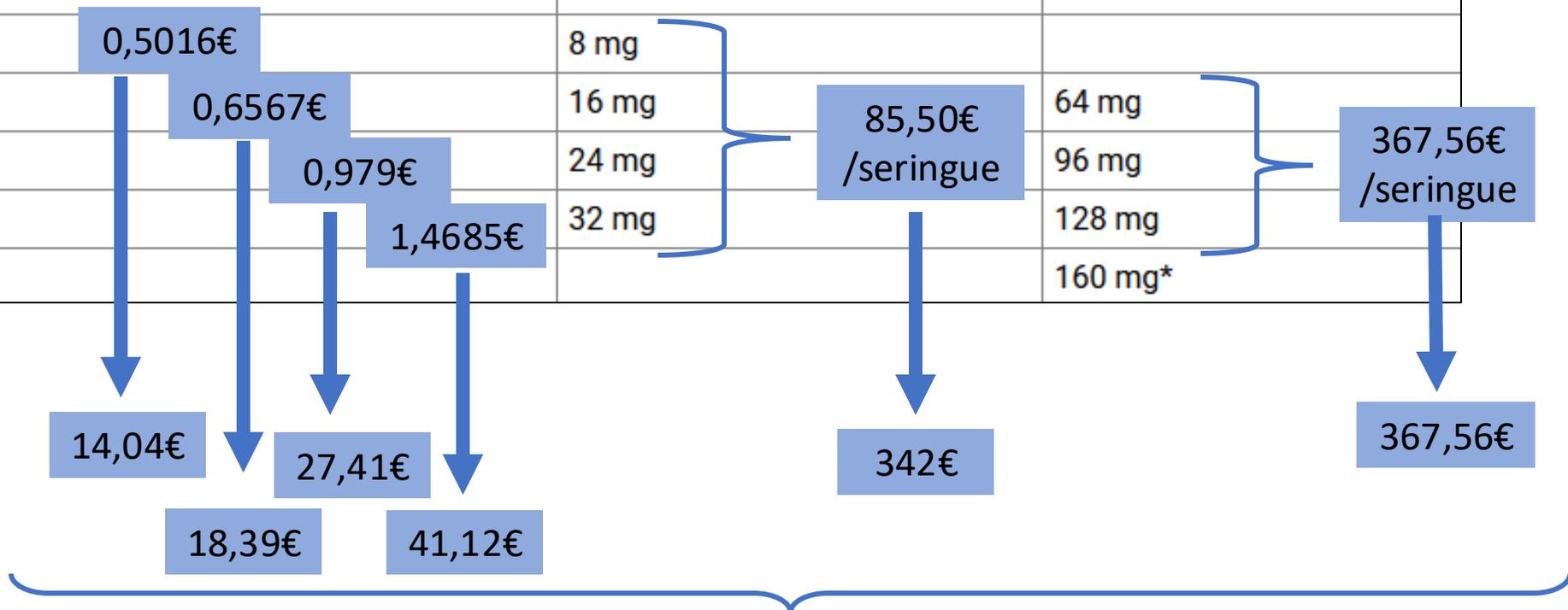


# Etude pharmaco-économique

**Tableau 1. Doses de buprénorphine sublinguale quotidiennes et doses correspondantes recommandées de Buvidal hebdomadaire et mensuel**

Dose de buprénorphine sublinguale quotidienne	Dose de Buvidal hebdomadaire	Dose de Buvidal mensuelle
2-6 mg	8 mg	
8-10 mg	16 mg	64 mg
12-16 mg	24 mg	96 mg
18-24 mg	32 mg	128 mg
26-32 mg		160 mg*

A titre informatif, au livret (buprénorphine) :  
 0,4 mg → 0,1035€/cp  
 2 mg → 0,1672€/cp  
 8 mg → 0,4895€/cp



/mois

# Protocole HDJ

- Examen complémentaire préalable:
  - ECG (espace QTc)
  - bilan sanguin standard dont hépatique avec sérologies VHA,VHB et VHC
- Lors de l'injection
  - surveillance pendant 1 heure
  - constantes hémodynamiques avant et après injection et à une heure après l'injection ou si signe clinique.

# Descriptif patients inclus

- **7** patients inclus depuis 2022
- Nombre total d'injection de buvidal\* depuis 2022: **76**
- Aucune défaillance hémodynamique selon protocole HDJ
- Age moyen: [27-79 ans] **39 ans**
- Sex-ratio: **5 femmes et 2 hommes**
- 7 dépendances aux opioïdes médicamenteux - 5 facilités d'accès aux opioïdes médicamenteux
- 1 AAH, 2 étudiants, 1 retraitée, 1 en invalidité, 2 en activité

# Indication et modalité

- **7** relais BHD per os / forme injectable, 0 initiation
- 4 patients TUO avec objectif substitution buvidal\* et rétablissement
  - 2 co-addictions aux BZD
  - 1 co-addiction aux BZD et alcool
  - 1 pas de co-addiction
- 3 patientes admises avec objectif de « sevrage sous buvidal\* »
  - 2 patientes dépendantes aux opiacés (1 TUS dont TUO et 1 diagnostic de douleurs induites par les opiacés) + douleurs chroniques résistantes
  - 1 patiente, trouble anxieux et dépendance aux médicaments oraux dont opiacés

# Fiche de suivi

- Evaluation à chaque injection de BHD injectable:
  - Effet du traitement sur la consommation et le craving +/- RTU?
  - Effets secondaires?
  - Modification vécu de la dépendance?
  - Modification des consommations hors opiacés?
  - Modification dans les relations, le travail, vie sociale?

# Devenir?

- Echec des 3 « sevrages sous buvidal\* »: effet fin de dose brutal?  
Autre: trouble majeur de personnalité, sévérité du syndrome de manque, recrudescence anxieuse)
- 3 patients poursuivent encore à ce jour de la BHD injectable en HDJ d'addictologie (Injection mensuelle)
- 1 échec parmi objectif substitution : causes probables multiples?  
persistance instabilité émotionnelle et dépressive, appétence pour les traitements per os (TU BZD). souhait de revenir à la forme orale.

# résultats

- Pas de consommation d'opiacés une fois stabilisé à la posologie la plus confortable sous BHD injectable (évaluation craving et signes de manque en fin de dose)
- Effets secondaires constatés:
  - un urticaire localisé au point d'injection
- Inconvénient constaté:
  - « Impression de sous dosage ou d'injection mal réalisé » (cf cas clinique)
- Effets sur la consommation d'autres substances addictives hors opiacés:
  - 1 patient TUBZD et TUA, arrêt consommation des autres substances ( Cf Cas clinique)
  - 1 patient TUBZD, poursuite de consommation BZD en protocole de soin

# Résultats fiches suivi

- Répercussion
  - 1 Reprise activité professionnelle + 1 mariage
  - 2 Poursuite des études
- Autre avantage constaté:
  - Séjour à l'étranger 28 jours BHD injectable + 28 jours prescription BHD

# Cas clinique

- Homme de 44 ans, né en 1980, maintenant marié, facilité d'accès aux médicaments.
- Suivi depuis 2001 (1<sup>ère</sup> hospitalisation pour trouble psychotique aigue)
- Notion de violence du père dans l'enfance et départ du père à l'âge de 17 ans. 1 frère qui a rompu les liens avec la famille. Investi le beau-père et sa fille.
- Dossier médical: Notion « d'angoisses archaïques, fluctuation thymique », épisode hypomane sous ATD. Suspicion de SEP (introduction opiacés).
- Traitements depuis 2001: lithium, clozapine, abilify...
- Trouble de l'Usage de Substance multiple (alcool, médicament BZD et opiacés)

# Cas clinique

- 2020: introduction suboxone\* augmenté à 16 mg
  - Persistance HDD, instabilité
- 2022: relai BHD injectable (Buvidal\*) d'abord à 24 mg hebdomadaire (une fois) puis rapidement forme mensuelle à 96 mg
  - Persistance signes de manque fin de dose
- Augmentation à 128 mg
  - Rétablissement, réhabilitation, poursuit traitement tous les 28 jours.
  - Pas d'autres traitements

# Cas clinique

- Un épisode d'impression du patient de sous dosage ou de mauvaise injection alors que stable sous 128 mg. Impression de mal-être rapidement mis sur une étiologie pharmacologique.... En fait syndrome infectieux retrouvé au bilan sanguin...
- Amélioration qualité de vie +++ satisfaction du patient+++

# Cas clinique

« La liberté d'esprit »

« ne plus avoir à se lever pour prendre le traitement »

« plus régulier »

« le regard de l'entourage »

« pas d'effet shoot per os »

« prise per os comme une addiction, effet euphorisant »

# Etude opale 2

**Type** : Observationnelle, **multicentrique**, rétrospective/sur dossiers, réalisée en **CSAPA ou service hospitalier**. 101 patients sur 13 centres (estimation de +/- 600 patients traités par Buvidal début 2024 en France)

**Objectif principal** : Estimer le **taux de rétention à 6 mois**, en condition réelle d'utilisation en France.

## Objectifs secondaires :

- **Profils de patients** concernés (*sociodémographiques, addictologiques/cliniques*)
- Evolution **des comportements à risque** (*Hospitalisations, co-consommations*)
- **Retours d'expérience patient** à l'égard du traitement (*changement perçus*)
- Explorer les **facteurs associés à une rétention** à 6 mois

## Critères d'éligibilité :

- Age  $\geq$  18 ans ;
- Pris en charge pour une dépendance aux opioïdes en CSAPA et/ou service hospitalier
- Ayant initié Buvidal® depuis au moins 6 mois au moment de la collecte des données, qu'ils soient toujours traités ou non
- Ne s'opposant pas à la collecte de ses données pour l'étude



3<sup>ème</sup> colloque régional ATNOA

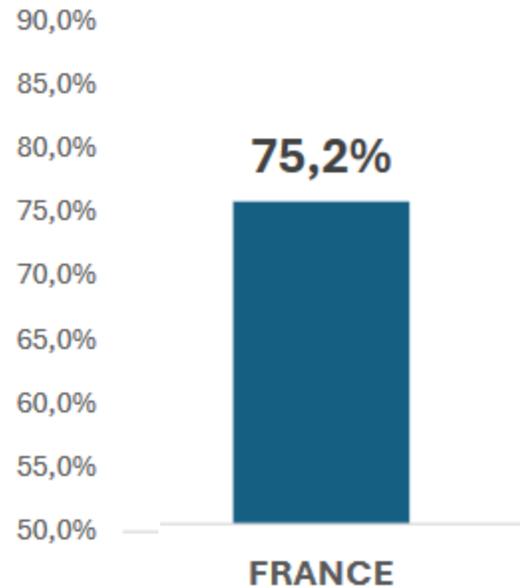
Jeudi 14 novembre 2024



# Etude opale 2

## Maintien du TTT à 6 mois

N = 6 / 101



Motifs d'arrêt	FRANCE
Décision du patient	8
Effet indésirable	4
Manque d'efficacité	4
Perdu de vue	2
Arrêt volontaire du TSO	1
Décision du patient + Effet indésirable + manque d'efficacité	1
Incarcération	1
Non spécifié	4
<b>Total</b>	<b>25</b>

# Etude opale 2

## Patient global impression of change (PGIC)

Beaucoup mieux, et une amélioration considérable qui a fait toute la différence	26%
Mieux, et une amélioration nette qui a fait une différence réelle et appréciable	30%
Modérément mieux, et un changement léger mais perceptible	18%
Un peu mieux, mais pas de changement notable	6%
Un peu mieux, mais le changement n'a pas fait de réelle différence	6%
Presque la même chose, presque aucun changement	5%
Aucun changement (ou l'état s'est aggravé)	10%

**78% des patients rapportent une amélioration (perceptible à considérable) de leur état global**

# Conclusion

- Efficacité à bonne dose dans le traitement du TUO
- Echec des indications de « sevrage sous buvidal\* »
- Facilité de conversion / correspondance
- Intérêt+++
  - Assurance dosage de la BHD jusqu'à 28 jours
  - Observance/facilité d'ajustement à la bonne dose
  - favorise prise en soin associée au TAO
  - Etape supplémentaire vers la mise à distance de l'addiction?

# Merci pour votre attention



**3<sup>ème</sup> colloque régional ATNOA**  
Jeudi 14 novembre 2024

