

## **SUBLOCADE<sup>MC</sup> – Trouble lié à l'utilisation d'opioïdes**

**Avis transmis à la ministre en août 2019**

**Marque de commerce :** Sublocade

**Dénomination commune :** Buprénorphine

**Fabricant :** Indivior

**Forme :** Solution pour injection sous-cutanée (seringue)

**Teneurs :** 100 mg/0,5 ml et 300 mg/1,5 ml

### **Inscription – Avec conditions**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Sublocade<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments, si les conditions suivantes sont respectées.

#### **Conditions**

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

#### **Indication reconnue pour le paiement proposée :**

- ◆ pour le traitement du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes chez les adultes dont l'état clinique est stabilisé par un traitement à base de buprénorphine administrée par voie sublinguale.

## **Évaluation**

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Sublocade<sup>MC</sup> contient de la buprénorphine, un agoniste partiel des récepteurs des opioïdes qui se présente sous forme de solution pour injection sous-cutanée combinée à un système de libération prolongée (Atrigel<sup>MC</sup>). Après l'injection de Sublocade<sup>MC</sup>, la précipitation de polymère crée une masse solide de buprénorphine, laquelle est diffusée pendant un mois. Sublocade<sup>MC</sup> est indiqué pour « la prise en charge des troubles modérés ou sévères d'utilisation d'opioïdes chez l'adulte ayant subi au préalable une induction à l'aide d'un produit à base de buprénorphine administrée par voie transmuqueuse, et dont l'état clinique est stabilisé ». Des comprimés sublinguaux d'une association à doses fixes de buprénorphine et de naloxone (Suboxone<sup>MC</sup>) sont inscrits sur les listes des médicaments. La présence de naloxone, un antagoniste des opioïdes, a pour objectif de décourager l'usage inapproprié de la buprénorphine par voie intraveineuse. Il s'agit de la première évaluation de Sublocade<sup>MC</sup> par l'INESSS.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Analyse des données

Parmi les documents examinés pour évaluer la valeur thérapeutique, seule l'étude de Haight (2019) a été retenue. Il s'agit d'un essai de phase III, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de six mois, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de Sublocade<sup>MC</sup> à celles d'un placebo. Cet essai regroupe des adultes qui ont reçu un diagnostic de trouble modéré ou grave d'utilisation d'opioïdes selon les critères du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM 5; APA 2015) et qui souhaitent être traités pour leur dépendance aux opioïdes. Les patients devaient d'abord être soumis à une période d'induction de 7 à 14 jours avec une préparation de buprénorphine sublinguale de façon à atteindre une dose de 8 à 24 mg par jour. Les patients admissibles étaient ceux qui avaient atteint une dose permettant de maîtriser les symptômes de sevrage ou l'état de manque (désir impérieux de consommer) pendant au moins 24 heures. L'utilisation de buprénorphine sublinguale était alors interrompue et les patients étaient répartis pour recevoir les traitements tous les 28 jours pendant 6 mois selon l'un des schémas posologiques suivants :

- Sublocade<sup>MC</sup> 300 mg pour chacune des six doses (groupe 300 mg/300 mg);
- Sublocade<sup>MC</sup> 300 mg pour deux doses, puis Sublocade<sup>MC</sup> 100 mg pour les quatre doses suivantes (groupe 300 mg/100 mg);
- placebo.

Tous les patients ont reçu un guide écrit et un soutien psychosocial individuel hebdomadaire, mais l'administration d'une thérapie de secours à base de buprénorphine était interdite. Le paramètre d'évaluation principal est le pourcentage de patients abstinents entre les semaines 5 et 24. L'abstinence est définie par une fonction de distribution cumulative du pourcentage d'échantillons d'urine négatifs (exempts d'opioïdes) ainsi que des rapports d'autodéclaration d'abstinence hebdomadaires. Les principaux résultats selon l'ensemble d'analyse intégral sont les suivants.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## Principaux résultats de l'essai de Haight (2019)

Paramètre d'évaluation	Sublocade <sup>MC</sup> 300 mg/100 mg (n = 194)	Sublocade <sup>MC</sup> 300 mg/300 mg (n = 196)	Placebo (n = 99)
Proportion d'abstinence <sup>a</sup>	42,7 % p < 0,0001 <sup>b</sup>	41,3 % p < 0,0001 <sup>b</sup>	5,0 %
Proportion de réussite du traitement <sup>c</sup>	28 % p < 0,0001 <sup>b</sup>	29 % p < 0,0001 <sup>b</sup>	2 %
Intensité du besoin de consommer <sup>d,e</sup> Différence (IC95 %) <sup>f</sup>	2,1 - 9,4 (- 14,6 à - 4,3)	- 0,9 - 12,4 (- 17,5 à - 7,3)	11,5
Intensité des signes et symptômes de sevrage <sup>g,e</sup> Différence (IC95 %) <sup>f</sup>	- 0,5 - 0,4 (- 1,1 à 0,4)	- 1,1 - 1,0 (- 1,7 à - 0,2)	- 0,1
Taux de rétention en traitement <sup>h</sup>	62 %	64 %	34 %

300 mg/100 mg : Sublocade<sup>MC</sup> 300 mg pour deux doses, puis 100 mg pour les quatre doses suivantes; 300 mg/300 mg : Sublocade<sup>MC</sup> 300 mg pour chacune des six doses; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

- a Pourcentage de patients abstinentes entre les semaines 5 et 24, selon une fonction de distribution cumulative du pourcentage d'échantillons d'urine négatifs (exempts d'opioïdes) ainsi que des rapports d'autodéclaration d'abstinence recueillis chaque semaine. Les données manquantes sont considérées comme positives en ce qui concerne l'utilisation d'opioïdes.
- b La valeur p correspond à la différence d'efficacité entre les traitements et le placebo.
- c Le traitement est une réussite lorsque le patient est abstinent pendant  $\geq 80$  % du temps entre les semaines 5 et 24.
- d Mesurée sur une échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm où 0 correspond à l'absence de désir de consommer. Un score inférieur ou égal à 20 signifie que le besoin de consommer est bien maîtrisé.
- e Différence entre les résultats à la semaine 24 et les valeurs initiales.
- f Différence d'efficacité entre les traitements et le placebo, calculée selon la méthode des moindres carrés.
- g Évaluée selon la *Clinical Opiate Withdrawal Scale* (COWS), un outil validé qui permet au clinicien d'apprécier l'intensité de 11 signes ou symptômes de sevrage, pour un score total compris entre 0 et 48 points (Wesson 2003). Un score inférieur ou égal à 12 signifie que leur intensité est faible.
- h Proportion de patients qui ont complété l'essai de 24 semaines.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cet essai, bien qu'étant de bonne qualité méthodologique, présente plusieurs limites.
- Certaines caractéristiques de la population recrutée ne sont pas publiées, notamment la gravité de la maladie au moment de l'inclusion et la dose maximale de buprénorphine sublinguale atteinte au cours de la période d'induction, ce qui nuit à l'interprétation des résultats et complique l'appréciation de la validité externe de l'étude.
- L'analyse des données disponibles montre que la répartition des patients est adéquate : il y a peu de différences entre les groupes en ce qui concerne l'âge moyen des patients (de 39,2 à 40,4 ans), la proportion d'hommes (de 65 à 67 %), la durée d'utilisation des opioïdes (de 11 à 12 ans), l'intensité des symptômes de sevrage (de 2,1 à 2,3 points selon la *Clinical Opiate Withdrawal Scale*) et l'intensité du besoin de consommer (de 5,5 à 9,5 mm sur une échelle visuelle analogique de 100 mm).
- Les experts consultés sont d'avis que la population à l'étude est assez représentative de la clientèle traitée pour cette indication au Québec, bien que la population présentant une codépendance ait pu être sous-représentée. De plus, dans les cliniques du Québec, on observe une plus grande proportion de patients souffrant de douleur au dos, de dépression, d'insomnie ou d'anxiété.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Le taux d'attrition en cours d'étude est très élevé, surtout dans le groupe placebo avec 66 % des patients qui n'ont pas terminé l'essai contre 36 et 38 % dans les groupes qui ont reçu Sublocade<sup>MC</sup>. Près du tiers des patients du groupe placebo avait abandonné l'étude avant la fin du premier mois.
- Il est peu probable que le double insu ait été préservé, les effets physiologiques de la buprénorphine sublinguale s'étant rapidement dissipés chez les patients qui recevaient le placebo, ainsi qu'en témoignent les scores observés dès la première semaine pour les symptômes de sevrage ou le désir impérieux de consommer.
- Pour préserver l'insu et atténuer l'intensité des symptômes de sevrage ressentis par les patients du groupe placebo, le protocole a été modifié en cours d'étude pour permettre l'utilisation de buprénorphine sublinguale pendant 5 jours après la répartition des traitements de façon à diminuer graduellement la dose atteinte durant la phase d'induction. En tout, 162 patients ont été touchés par cette modification, mais leur répartition parmi les groupes à l'étude n'est pas dévoilée, ce qui complique l'interprétation des résultats.
- L'utilisation d'un placebo comme traitement comparateur est déplorée, tant d'un point de vue éthique que clinique. Même après la modification du protocole, les interventions dans le groupe placebo sont incompatibles avec les recommandations des plus récentes lignes directrices de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (ICRAS-CRISM) qui mettent en garde contre un sevrage trop rapide (de moins de 1 mois) de la dose d'opioïdes (Bruneau 2018).
- Les paramètres d'évaluation sont bien détaillés et pertinents. Cependant, ceux-ci sont nombreux et l'analyse ne prévoyait pas d'ajustement pour comparaison multiple.
- Un sursis a été accordé durant les quatre premières semaines de traitement pour permettre la stabilisation de l'état des patients. Les mesures d'efficacité ont été collectées de la semaine 5 à la semaine 24. Pour l'analyse du paramètre d'évaluation principal et du taux de réussite, toutes les données manquantes ont été considérées comme positives, c'est-à-dire, non-négatives pour la présence d'opioïdes dans les urines et non-abstinent pour le rapport d'autodéclaration. Considérant l'ampleur du taux d'attrition observé dans le groupe placebo, on ne peut pas exclure que cette méthode d'imputation ait pu produire un biais en faveur du médicament à l'étude.
- La taille de la population à l'étude est préoccupante : en dépit de leurs calculs, les investigateurs de l'étude ont décidé de recruter près du double de la population requise pour confirmer leurs hypothèses avec une puissance de 90 %. On ne peut exclure la possibilité que leurs comparaisons aient eu trop de puissance et qu'ils aient pu détecter des différences statistiquement significatives sans pertinence clinique.
- Les résultats de cet essai doivent donc être interprétés avec prudence.

L'analyse du paramètre d'évaluation principal, soit la proportion de patients abstinents, montre que Sublocade<sup>MC</sup> est supérieur au placebo, quel que soit le schéma posologique utilisé. Ces résultats sont confirmés par ceux obtenus pour le paramètre secondaire clé : la proportion de patients pour qui le traitement a été une réussite était supérieure dans les groupes Sublocade<sup>MC</sup> à celle du groupe placebo. L'intensité du désir de consommer et celle des symptômes de sevrage était aussi moins grande dans les groupes Sublocade<sup>MC</sup> que dans le groupe placebo. De façon générale, on ne décèle aucun avantage supplémentaire à poursuivre l'utilisation d'une dose de 300 mg après les deux premières doses. Santé Canada recommande en effet l'utilisation d'une dose de 100 mg dès le troisième mois, la dose de 300 mg pouvant ensuite être envisagée pour les patients qui ont une réponse clinique insatisfaisante mais qui tolèrent bien le médicament.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

En ce qui concerne l'innocuité, la proportion de patients chez qui on rapporte au moins un effet indésirable associé au traitement est de 76 % et de 67 % dans les groupes 300 mg/100 mg et 300 mg/300 mg, respectivement, alors qu'elle est de 56 % pour le groupe placebo. Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les groupes Sublocade<sup>MC</sup> sont les céphalées, la constipation, les nausées, les vomissements et des réactions au site d'injection. Les experts sont d'avis que le profil d'effets indésirables de Sublocade<sup>MC</sup>, hormis les réactions au site d'injections, ressemble à celui des autres préparations de buprénorphine et que Sublocade<sup>MC</sup> semble être bien toléré.

En résumé, les résultats de cet essai montrent qu'après six mois, la proportion de patients abstinents ou en réussite de traitement est supérieure dans les groupes Sublocade<sup>MC</sup> par rapport au groupe placebo. Cependant, cet essai est de courte durée considérant le caractère chronique et récidivant du trouble d'utilisation des opioïdes. Les données à long terme de l'essai de Haight n'ont pas été retenues en raison de la faiblesse de la preuve et de la présence de limites méthodologiques empêchant toute interprétation. De plus, l'utilisation d'un placebo à titre de traitement comparateur complique l'interprétation des résultats et ne permet pas de positionner Sublocade<sup>MC</sup> par rapport aux autres traitements reconnus pour cette indication.

### **Comparaison indirecte**

Une comparaison indirecte non publiée est fournie pour comparer l'efficacité de Sublocade<sup>MC</sup> sur le taux d'abstinence et de rétention en cours de traitement à ceux de la méthadone et d'autres préparations de buprénorphine sous forme de comprimé sublingual, d'implant ou de solution injectable à libération prolongée. Cependant, les conclusions de cette analyse ne peuvent pas être retenues en raison de la faiblesse de la preuve et de l'hétérogénéité des études considérées. En effet, les données sur l'efficacité de chaque traitement proviennent d'un petit nombre d'études (une seule dans le cas de Sublocade<sup>MC</sup>) et d'études qui présentent des caractéristiques différentes, notamment au regard du devis et des critères d'admissibilité des patients. Les sources d'hétérogénéité étaient si nombreuses que les auteurs ont admis avoir renoncé à faire des ajustements. L'ensemble de ces éléments empêche toute interprétation des résultats de cette analyse.

### **Perspective du clinicien**

L'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Selon les cliniciens consultés, l'accès aux traitements par agonistes opioïdes est l'une des principales mesures à adopter pour prévenir les décès dus aux surdoses d'opioïdes. Cependant, même si les thérapies sont plus accessibles, la rétention des patients en cours de traitement reste un enjeu. Les différentes modalités de prise en charge du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes exigent un grand investissement de la part du patient, car il doit se soumettre à plusieurs mesures visant à réduire le risque de diversion ou de surdose, telles que des tests urinaires et des suivis médicaux fréquents, ainsi qu'à un suivi psychologique pour poursuivre le traitement. À ces mesures s'ajoutent les contraintes d'administration des traitements par agonistes opioïdes actuellement disponibles qui requièrent des visites fréquentes à la pharmacie et l'ingestion des médicaments sous la supervision du pharmacien. Dans le cas de la buprénorphine sous forme de comprimé sublingual, le patient doit attendre la dissolution complète du comprimé, soit de 2 à 10 minutes. L'ensemble de ces mesures est souvent considéré comme un obstacle au traitement et peut engendrer du stress et de la stigmatisation. Chez les patients aptes à occuper un emploi ces mesures sont associées à une perte de productivité pouvant mener à la perte d'une source de revenu, alors que les patients en état de précarité

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

matérielle et sociale n'auront parfois pas les ressources nécessaires pour se soumettre à ces obligations. La situation est encore plus complexe dans les régions où les ressources de santé sont plus rares et où le patient doit se déplacer sur de longues distances pour avoir accès au traitement.

L'absence de suivi à long terme après un sevrage de la dépendance aux opioïdes est associée à un taux de rechute élevé et à un risque plus élevé de consommation non sécuritaire de drogues et de surdose que le fait de n'avoir reçu aucun traitement (Bruneau). Il est donc essentiel de trouver des stratégies pour favoriser l'adhésion à la thérapie à long terme. L'accès à des formulations à action prolongée telles que Sublocade<sup>MC</sup> pourrait contribuer à favoriser la rétention en traitement, car son injection mensuelle permettrait de réduire la fréquence des visites en pharmacie et pourrait atténuer les pertes matérielles et de productivité associées à celles-ci. De plus, les injections mensuelles permettent plus de flexibilité dans les administrations, ce qui pourrait en partie soulager le fardeau des patients qui n'ont pas de ressource médicale à proximité ou leur permettre de pouvoir s'absenter de leur lieu de résidence pendant une plus longue période. Cet allègement du fardeau associé à la prise du médicament pourrait aussi contribuer à réduire la fréquence des situations qui peuvent mener à de la stigmatisation, favoriser l'exercice d'un emploi et apporter à ces patients, souvent atteints d'anxiété et de dépression, des sentiments de sécurité et de confiance en leur capacité à prendre le contrôle de leur vie, à participer activement à la vie en société, à se rétablir de façon durable et à exercer leur pleine citoyenneté.

#### **Perspective patient**

Pendant l'évaluation de Sublocade<sup>MC</sup>, aucune lettre provenant de patient ou d'association de patients n'a été reçue par l'INESSS.

#### **Besoin de santé**

Les principaux objectifs du traitement des personnes atteintes d'un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes sont de réduire la dépendance de même que la morbidité et la mortalité qui y sont associées, d'améliorer la santé physique et psychologique, de diminuer les méfaits et de faciliter la réintégration au marché du travail. À l'heure actuelle, les médicaments utilisés au Canada contre la dépendance aux opioïdes sont la méthadone et la buprénorphine, avec ou sans naloxone. Les lignes directrices recommandent l'utilisation des comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone comme traitement de choix en première intention, notamment parce qu'ils présentent un risque de surdosage moindre que la méthadone (Bruneau). Ce traitement nécessite cependant l'ingestion des comprimés devant témoin, ce qui a pour effet de stigmatiser les patients et de favoriser la marginalisation de ceux qui n'ont pas la capacité de se soumettre aux exigences de la thérapie.

En raison de son administration mensuelle, le traitement à long terme avec Sublocade<sup>MC</sup> pourrait être mieux accepté par les personnes qui hésitent à entreprendre ce type de thérapie, pourrait favoriser l'engagement à long terme des patients déjà stabilisés avec un traitement sublingual et pourrait contribuer à faire diminuer le nombre de surdoses ou de décès attribuables à la consommation des opioïdes.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de reconnaître la valeur thérapeutique de Sublocade<sup>MC</sup> pour la prise

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

en charge des troubles modérés ou graves d'utilisation d'opioïdes chez l'adulte.

**Motifs de la position unanime**

- Les résultats d'un essai clinique montrent qu'après six mois de traitement avec Sublocade<sup>MC</sup>, la proportion de patients abstinents ou en réussite de traitement est supérieure à celle d'un groupe recevant un placebo.
- Cette étude comporte plusieurs limites méthodologiques qui nuisent à l'interprétation des résultats.
- Sublocade<sup>MC</sup> semble être bien toléré et son profil d'effets indésirables ressemble à celui des autres préparations de buprénorphine.
- Le besoin de santé chez les patients atteints d'un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes est jugé important.
- En raison de son administration mensuelle, le traitement avec Sublocade<sup>MC</sup> permet plus de flexibilité dans l'horaire des prises de médicaments que l'ingestion quotidienne de buprénorphine sublinguale devant témoin. En allégeant le fardeau des patients atteints d'un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes, déjà soumis à de nombreux contrôles médicaux, Sublocade<sup>MC</sup> pourrait favoriser la persistance au traitement et réduire les échecs thérapeutiques ainsi que les surdoses qui y sont associées.

**JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ**

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie de solution pour injection de buprénorphine à libération prolongée, contenant 100 mg ou 300 mg, est de 550 \$. Le coût pour 12 mois de traitement, à raison d'une injection de 100 mg ou de 300 mg tous les mois, est de 6 600 \$. Il est supérieur à celui des comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone, à raison d'une dose moyenne variant de 16 mg à 24 mg (864 \$ à 910 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de Sublocade<sup>MC</sup> comparativement à la méthadone et à la buprénorphine/naloxone sublinguale, sur la base des résultats de la méta-analyse en réseau non publiée. Cette comparaison indirecte n'a toutefois pas été retenue par l'INESSS, en raison de multiples limites méthodologiques importantes. Il devient donc impossible de déterminer si Sublocade<sup>MC</sup> est inférieur, similaire ou supérieur à ses comparateurs sur des paramètres cliniques d'intérêt, ni d'estimer l'ampleur d'une différence potentielle. En conséquence, l'analyse coût-utilité n'est pas retenue.

Suivant une consultation auprès d'experts, l'INESSS considère que Sublocade<sup>MC</sup> constitue une alternative de traitement pour des patients dont l'état clinique est stabilisé sous buprénorphine/naloxone sublinguale et qu'il ne viendrait pas remplacer la méthadone. Pour témoigner de l'incertitude entourant la valeur de Sublocade<sup>MC</sup> comparativement à la buprénorphine/naloxone, l'INESSS a réalisé une analyse coût-conséquences. Cette dernière :

- suppose une même durée moyenne de traitement total quel que soit le médicament et que l'utilisation d'autres aspects du système de santé ne varierait pas dans le temps;
- porte sur un horizon temporel d'un an;

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- est réalisée selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des médicaments, d'administration, de suivi médical et de suivi pharmaceutique.

Cette analyse comporte comme limite que ces traitements doivent être utilisés à long terme étant donnée la chronicité du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes, malgré de possibles périodes d'interruption. Une analyse économique portant sur un horizon temporel plus long n'aurait pas changé le sens des résultats, mais aurait accru la différence absolue en coûts par patient. Il en aurait été de même advenant une augmentation de la durée moyenne du traitement ou de l'adhésion au traitement avec Sublocade<sup>MC</sup>.

**Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant Sublocade<sup>MC</sup> à la buprénorphine/naloxone sublinguale pour le trouble lié à l'utilisation d'opioïdes chez des patients dont l'état clinique est stabilisé sous buprénorphine/naloxone sublinguale (INESSS)**

	Sublocade <sup>MC</sup>	Buprénorphine/naloxone sublinguale
<b>DONNÉES ÉCONOMIQUES</b>		
Coût annuel total	7 326 \$ à 7 386 \$	3 119 \$
Acquisition du médicament <sup>a</sup>	7 127 \$	1 186 \$ <sup>b</sup>
Service professionnel du pharmacien	171 \$	1 933 \$ <sup>c</sup>
Service d'injection du produit	28 \$ à 88 \$ <sup>d</sup>	s. o.
<b>Désavantage Sublocade<sup>MC</sup></b>		
<b>DONNÉES CLINIQUES</b>		
Efficacité et innocuité	Aucune donnée comparative Pas de données à long terme avec Sublocade <sup>MC</sup>	
<b>MODALITÉS DE SUIVI</b>		
Fréquence de suivi et d'administration	Mensuelle	Hebdomadaire ou bihebdomadaire, devant témoin
Lieu d'administration	À établir	En pharmacie communautaire
Risque de détournement	Jugé faible	Jugé faible
<b>Modalités différentes, avec possibilité d'avantage pour Sublocade<sup>MC</sup></b>		

s. o. : Sans objet.

a Ce coût inclut la marge bénéficiaire du grossiste.

b Ce coût est calculé à partir du coût moyen quotidien en buprénorphine/naloxone sublinguale chez les patients stabilisés, basé sur les statistiques de facturation de la RAMQ du 1<sup>er</sup> mai 2018 au 30 avril 2019. Ces patients se définissent comme étant ceux traités pendant 3 mois ou plus et qui n'ont pas dépassé 14 jours entre deux renouvellements d'ordonnance.

c Le coût moyen quotidien des services professionnels du pharmacien pour ce médicament est également dérivé des statistiques de facturation de la RAMQ, chez les patients stabilisés.

d Ce coût tient compte du tarif d'injection d'un vaccin par un omnipraticien, considéré comme un acte similaire à celui de l'injection de Sublocade<sup>MC</sup>, ou de l'équivalent de 15 minutes de temps d'infirmière.

À partir de cette analyse, l'INESSS émet les constats économiques et cliniques suivants :

- Comparativement à l'association buprénorphine/naloxone sublinguale, le coût annuel du traitement d'un patient avec Sublocade<sup>MC</sup> est supérieur d'environ 4 000 \$ pour le système public de soins de santé et de services sociaux.
- Il est impossible de statuer sur l'efficacité et l'innocuité comparatives entre Sublocade<sup>MC</sup> et la buprénorphine/naloxone.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).



- L'accès à un agoniste opioïde pourrait être facilité avec Sublocade<sup>MC</sup>, puisqu'il s'agit d'un traitement administré mensuellement. Cela est toutefois tributaire d'un accès aux professionnels pour l'injection, qui serait jugé minimalement comparable à celui qui existe actuellement pour les traitements oraux.
- En somme, le coût supérieur de Sublocade<sup>MC</sup> n'est pas accompagné d'une démonstration de bénéfices de santé incrimementaux.

#### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

Au cours des dernières années, les opioïdes ont été largement utilisés pour contrôler la douleur chronique. Malgré l'utilité de ces traitements, leur prescription à grande échelle a entraîné chez un nombre important de personnes une dépendance physique ou psychologique. Le trouble lié à l'utilisation d'opioïdes est associé à un risque plus élevé de perte d'emploi, d'endettement, de divorce et de comportement violent. Les personnes intoxiquées ont aussi un risque accru de souffrir de blessures physiques et d'accidents de la route, et d'adopter des pratiques de consommation non sécuritaire de drogues, ce qui les rend vulnérables aux infections telles que le VIH et l'hépatite C ainsi qu'aux surdoses.

Selon un rapport récent de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), entre 2011 et 2016, le nombre de décès liés à la consommation d'opioïdes a augmenté de plus de 20 %. Le Canada arrive au deuxième rang des pays les plus touchés par la crise des opioïdes (OECD 2019). Au Québec, de janvier à septembre 2018, le nombre de décès totaux apparemment liés à la consommation d'opioïdes était de 300, ce qui représente un taux de mortalité de 4,8 sur 100 000 habitants (Comité consultatif spécial sur l'épidémie de surdoses d'opioïdes 2019). De plus, on estime que le nombre d'hospitalisations liées à une intoxication aux opioïdes en 2016 était de 9,8 sur 100 000 habitants (Institut canadien d'information sur la santé 2018), auxquelles s'ajoutent les nombreuses consultations liées à cette problématique dans le réseau public de la santé et des services sociaux.

En matière de santé publique, on pourrait penser que Sublocade<sup>MC</sup> serait susceptible de favoriser la persistance au traitement par agonistes opioïdes des personnes dont l'état est stabilisé avec une dose quotidienne de buprénorphine, mais pour qui les contraintes liées à leur distribution et à leur prise quotidienne pourraient compromettre la poursuite de la thérapie, causer une rechute et augmenter le risque de surdose. Quoi qu'il en soit, l'allégement du fardeau associé à la prise du médicament pourrait vraisemblablement favoriser l'engagement des patients dans leur rétablissement et soutenir leurs efforts pour reprendre la maîtrise de leur vie et participer activement à la vie en société pour pouvoir exercer leur pleine citoyenneté.

#### **Mode de distribution recommandé**

L'INESSS recommande que la distribution de Sublocade<sup>MC</sup> suive la trajectoire normale où le patient fait valoir son ordonnance à la pharmacie. Dans le but d'éviter le mésusage ou le détournement de Sublocade<sup>MC</sup>, les seringues devraient être livrées directement de la pharmacie au bureau du professionnel chargé de procéder à l'injection. Les mesures de sécurité appliquées en pharmacie pour la gestion des médicaments contribuent à la surveillance et au contrôle des stocks de ce stupéfiant. Ce mode de distribution permettrait aussi d'alimenter le domaine médicament au Dossier santé Québec

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquentment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

(DSQ) du patient. Les médecins et autres professionnels autorisés de la santé et des services sociaux du Québec qui dispensent des soins à ce patient pourraient donc constater l'utilisation du médicament et ainsi offrir une meilleure prise en charge et un suivi plus efficace. De plus, le coût pourrait être facturé immédiatement au régime public, ce qui ne serait pas le cas si Sublocade<sup>MC</sup> était expédié sans intermédiaire, du fabricant au professionnel de la santé chargé de l'injection.

Avec son administration mensuelle, Sublocade<sup>MC</sup> permettrait de réduire la quantité d'opiacés en circulation dans le système de santé. Cependant, certains éléments du scénario d'administration de Sublocade<sup>MC</sup> restent à préciser, notamment en ce qui concerne la logistique de distribution du produit, qui doit être entreposé à une température de 2 à 8°C ou, pendant un maximum de 7 jours avant son administration, être conservé à une température de 15 à 30°C. De plus, la procédure qui permet de coordonner la validation de l'ordonnance à la pharmacie et la livraison du médicament de la pharmacie au bureau du professionnel qui doit faire l'injection à temps pour le rendez-vous du patient reste à préciser. L'injection par un professionnel de la santé présent à la pharmacie pourrait être envisagée si le cadre juridique le permet.

### **Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de Sublocade<sup>MC</sup> pour le traitement des troubles modérés ou graves d'utilisation d'opioïdes chez les adultes qui ont subi une induction à base de buprénorphine sublinguale. Elle repose notamment sur des données de facturation, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Thérapies agonistes opioïdes déplacées	Buprénorphine/naloxone Méthadone	Buprénorphine/naloxone
Sous-groupe ciblé	s. o.	Patients stables <sup>a</sup>
Nombre de doses quotidiennes (3 ans)	Buprénorphine/naloxone : ■, ■ et ■ Méthadone : ■, ■ et ■	103 636, 104 505 et 105 374
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché de Sublocade <sup>MC</sup> (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	10 %, 15 % et 20 %
Provenance de ces parts de marché	Buprénorphine/naloxone : ■ % Méthadone : ■ %	Buprénorphine/naloxone : 100 %
<b>COÛT DES TRAITEMENTS</b>		
Coût moyen par jour de traitement	Buprénorphine/naloxone : ■ \$ Méthadone : ■ \$ Sublocade <sup>MC</sup> : ■ \$	Buprénorphine/naloxone : 11 \$ <sup>b,c</sup> Sublocade <sup>MC</sup> : 20 \$ <sup>b</sup>

s. o. : Sans objet.

a Cette population est définie comme représentant en général ceux qui ont reçu de la buprénorphine/naloxone pendant une période minimale de 3 mois et n'ont pas dépassé 14 jours entre deux renouvellements d'ordonnance.

b Ce coût tient compte de la marge bénéficiaire du grossiste et du coût des services professionnels du pharmacien.

c Il représente le coût moyen par jour de traitement couvert pour la période du 1<sup>er</sup> mai 2018 au 30 avril 2019.

Selon le fabricant, pour permettre l'administration de l'équivalent de ■ et ■ doses quotidiennes de Sublocade<sup>MC</sup> 100 mg et 300 mg, respectivement, un impact budgétaire net de ■ \$ au cours des trois prochaines années est estimé sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate, mais plusieurs des hypothèses émises n'ont pas été retenues. Il a donc réalisé son propre modèle d'impact budgétaire, basé sur les statistiques de facturation de la RAMQ, dans lequel il a intégré plusieurs hypothèses qui diffèrent de celles retenues par le fabricant. Celles qui ont le plus d'effet sur les résultats sont les suivantes :

- Thérapies par agonistes opioïdes déplacées : Le fabricant estime que l'inscription de Sublocade<sup>MC</sup> pourrait avoir une incidence sur le marché de la méthadone et sur celui de l'association buprénorphine/naloxone. Toutefois, dans son analyse, l'INESSS retient seulement la buprénorphine/naloxone sublinguale comme comparateur, puisque les experts consultés considèrent qu'il s'agit du seul traitement qui pourrait perdre des parts de marché à la suite de l'inscription de Sublocade<sup>MC</sup>. Cette modification diminue la taille du marché.
- Sous-groupe ciblé : Le fabricant a formulé son hypothèse concernant les parts de marché de Sublocade<sup>MC</sup> en considérant l'ensemble des patients traités. L'INESSS ne retient que la population dont l'état clinique est stabilisé sous buprénorphine/naloxone, comme le prévoit l'indication de Santé Canada. Cette modification diminue la taille du marché potentiel.
- Parts de marché : Le fabricant considère que ■ % de la population qu'il a identifiée recevrait Sublocade<sup>MC</sup> au terme de trois ans. Puisque l'INESSS retient une population cible différente, il a ajusté les parts de marché en conséquence. Selon l'avis des experts, il est plausible que 20 % des

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

patients dont l'état clinique est stabilisé avec la buprénorphine/naloxone recevraient Sublocade<sup>MC</sup> au cours des trois prochaines années. Ce changement a un effet net incertain sur les estimations, puisque cette hausse des parts s'applique sur un plus petit nombre de patients.

- Coût moyen par jour de traitement : En se basant sur une analyse rétrospective de dossiers médicaux, le fabricant estime le coût à partir d'une dose moyenne de buprénorphine/naloxone de ■ mg. L'usage relatif des formats de 2 mg et de 8 mg, de même que le coût des services professionnels des pharmaciens, sont dérivés de statistiques de facturation spécifiques au régime public d'assurance médicaments tirées d'IQVIA. Pour sa part, l'INESSS estime plutôt ce coût à partir des statistiques de facturation de la RAMQ, et ce, sans avoir à estimer une dose moyenne, ni une fréquence moyenne de service par patient. Il observe l'ensemble des coûts encourus pendant la période d'intérêt pour dériver un coût moyen quotidien. De plus, le fabricant suppose une administration de Sublocade<sup>MC</sup> tous les 28 jours, tandis que l'INESSS considère qu'il sera injecté tous les 30 jours. Ces modifications ont un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.

Des limites à l'analyse de l'INESSS sont toutefois identifiées. Celles-ci sont discutées ci-dessous.

- Sous-groupe ciblé : Deux critères permettant de discriminer le nombre de patients admissibles au Sublocade<sup>MC</sup> ont été retenus, soit la durée minimale du traitement ainsi que la durée maximale entre deux renouvellements d'ordonnance. L'usage de ces critères constitue une approximation du nombre de patients jugés stables en fonction de leurs caractéristiques cliniques.
- Nombre de doses quotidiennes : L'INESSS a estimé le nombre de doses quotidiennes de buprénorphine/naloxone sublinguale en mesurant le temps entre le premier et le dernier renouvellement d'ordonnance de l'année pour chaque patient. Ceci est adéquat car le patient est jugé stable même s'il y a un délai de 14 jours entre deux renouvellements au cours de la période d'intérêt. Ainsi, il est supposé que l'intervalle entre le premier et le dernier renouvellement correspond à la période durant laquelle un patient recevrait réellement Sublocade<sup>MC</sup>. Toutefois, cette approche sous-estime légèrement la durée du traitement de chaque patient puisqu'elle ne comptabilise pas la durée de traitement suivant le dernier service en pharmacie.
- Parts de marché : Les experts consultés considèrent que les discussions entre patients au sujet de la disponibilité et de l'efficacité de Sublocade<sup>MC</sup> pourraient contribuer à augmenter la demande pour ce produit. De plus, à mesure que les cliniciens se familiarisent avec le produit, ils pourraient vouloir raccourcir la période de stabilisation sous buprénorphine/naloxone avant de passer à Sublocade<sup>MC</sup>. Ainsi, la vitesse de croissance des parts de marché pourrait augmenter de façon plus importante au-delà de trois ans. Ce changement de pratique pourrait modifier les estimations budgétaires à plus long terme.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

**Impacts budgétaires de l'inscription de Sublocade<sup>MC</sup> à la Liste des médicaments pour le trouble lié à l'utilisation d'opioïdes chez les patients dont l'état clinique est stabilisé sous buprénorphine/naloxone (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a</sup>	422 032 \$	715 576 \$	1 064 138 \$	2 201 746 \$
Nombre de patient-année <sup>b</sup>	63	107	159	329
<b>IMPACT NET<sup>c</sup></b>				
RAMQ	249 861 \$	423 651 \$	630 014 \$	1 303 526 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles <sup>d</sup>			539 689 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés <sup>e</sup>			3 072 800 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Représente l'équivalent d'un nombre de patients qui prendraient leur traitement pour une année complète.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Les estimations tiennent compte d'une population dont la définition de stabilisation est plutôt la suivante : patients qui ont reçu la buprénorphine/naloxone pendant une période minimale de 6 mois et qui n'ont pas dépassé 14 jours entre deux renouvellements d'ordonnance.
- e Les estimations tiennent compte du fait que les patients traités avec Sublocade<sup>MC</sup> persisteront davantage à suivre leur traitement : une augmentation de 20 % du nombre total de jours de traitement a été appliquée pour ceux-ci. De plus, les parts de marché de Sublocade<sup>MC</sup> aux années 1, 2 et 3 ont été augmentées à 20 %, 25 % et 33 %, respectivement.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 1,3 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de Sublocade<sup>MC</sup>. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 329 patients seront traités durant l'équivalent d'une année chacun (329 patients-année ou 120 095 jours de traitement) au cours de ces années.

**Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que Sublocade<sup>MC</sup> représente une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes des médicaments pour la prise en charge du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes chez l'adulte, si certaines conditions sont respectées.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

**Motifs de la position majoritaire**

- Les résultats d'un essai clinique montrent qu'après six mois de traitement avec Sublocade<sup>MC</sup>, la proportion de patients abstinents ou en réussite de traitement est supérieure à celle d'un groupe recevant un placebo.
- Sublocade<sup>MC</sup> semble être bien toléré et son profil d'effets indésirables ressemble à celui des autres préparations de buprénorphine.
- Le besoin de santé chez les patients atteints d'un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes est jugé important.
- En raison de son administration mensuelle, le traitement avec Sublocade<sup>MC</sup> permet plus de flexibilité dans l'horaire des prises de médicaments que l'ingestion quotidienne de buprénorphine sublinguale devant témoin. En allégeant le fardeau des patients atteints

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

d'un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes, déjà soumis à de nombreux contrôles médicaux, Sublocade<sup>MC</sup> pourrait favoriser la persistance au traitement et réduire les échecs thérapeutiques ainsi que les surdoses qui y sont associées.

- Devant l'ampleur que prend la crise des opioïdes, il devient nécessaire d'adopter des mesures favorisant l'accessibilité et l'acceptabilité des thérapies du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes pour soutenir les patients durant leur rétablissement et les aider à reprendre leur place dans la société.
- Sublocade<sup>MC</sup> est beaucoup plus coûteux que son comparateur, la buprénorphine/naloxone sublinguale. Toutefois, en raison de l'absence de données comparatives, l'INESSS ne peut évaluer son efficacité.
- L'inscription de Sublocade<sup>MC</sup> engendrerait un impact budgétaire net estimé à environ 1,3 M\$ sur 3 ans.
- Un encadrement de l'utilisation par une indication reconnue pour le paiement ainsi qu'une atténuation du fardeau économique sont requis.

#### **Motifs de la position minoritaire**

- Les membres en faveur de la position minoritaire sont en accord avec les motifs évoqués par les tenants de la position majoritaire, sauf en ce qui concerne la condition d'atténuation du fardeau économique. En effet, compte tenu du besoin de santé important et des enjeux de santé publique qui en découlent, ils sont d'avis que l'inscription de Sublocade<sup>MC</sup> à la section des médicaments d'exception s'avérerait une mesure suffisante pour rendre l'inscription juste et raisonnable.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Sublocade<sup>MC</sup> pour le traitement du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

#### **INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION**

- Chaque réduction de 1 % du prix de Sublocade<sup>MC</sup> réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de 23 449 \$.

#### **Probuphine<sup>MC</sup>**

Probuphine<sup>MC</sup>, de la buprénorphine sous forme d'implants sous-cutanés, a fait l'objet d'un avis d'inscription avec conditions (INESSS 2018). Advenant son inscription, et par cohérence avec la terminologie employée dans les présents travaux, l'INESSS recommande également à la ministre de modifier l'indication de paiement proposée de Probuphine<sup>MC</sup> pour qu'elle devienne la suivante :

- ◆ pour le traitement ~~substitutif de la dépendance aux opioïdes~~ du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes chez les adultes dont l'état clinique est stabilisé par une dose quotidienne de 8 mg ou moins de buprénorphine administrée par voie sublinguale.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **American Psychiatric Association (APA)**. DSM-5 : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Coordination générale de la traduction française Marc-Antoine Crocq et Julien Daniel Guelfi. 5<sup>e</sup> éd. Issy-les-Moulineaux, France : Elsevier Masson; 2015.
- **Bruneau J, Ahamad K, Goyer ME, et coll.** Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018;190(9):E247-E57.
- **Comité consultatif spécial sur l'épidémie de surdoses d'opioïdes**. Rapport national : Décès apparemment liés à la consommation d'opioïdes au Canada (de janvier 2016 à septembre 2018). Rapport publié en ligne. Ottawa : Agence de la santé publique du Canada, avril 2019. [En ligne. Page consultée le 29 mai 2019] <https://infobase.phac-aspc.gc.ca/datalab/surveillance-nationale-opioides-mortalite.html>.
- **Haight BR, Learned SM, Laffont CM, et coll.** Efficacy and safety of a monthly buprenorphine depot injection for opioid use disorder: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2019;393(10173):778-90.
- **Indivior UK Limited**. Sublocade® Product monograph, 2019. [En ligne. Page consultée le 21 mai 2019] [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00051127.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00051127.PDF).
- **Institut canadien d'information sur la santé**. Préjudices liés aux opioïdes au Canada, décembre 2018. Ottawa, ON : ICIS; 2018. [En ligne. Page consultée le 29 mai 2019] <https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/opioid-related-harms-report-2018-fr-web.pdf>.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Probuphine<sup>MC</sup> – Traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes. Québec, Qc : INESSS, 2018. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Octobre\\_2018/Probuphine\\_2018\\_09.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2018/Probuphine_2018_09.pdf) [page consultée le 14 mai 2019].
- **Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)**. Addressing Problematic Opioid Use in OECD Countries. Organisation for Economic Co-operation and Development. Paris, France: OECD Publishing; 2019. [En ligne. Page consultée le 17 mai 2019] <https://doi.org/10.1787/a18286f0-en>.
- **Wesson DR et Ling W**. The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). J Psychoactive Drugs 2003;35(2):253-9.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).