

Praktische Erfahrungen beim Einsatz von Depot-Buprenorphin bei stabilen und instabilen Patienten

Allgemeines

DEBUT Studie

Fazit

Langzeitstudien

Eigenschaften

25. Substitutionsforum - Plattform für Drogentherapie

06/07.05.2023, Mondsee

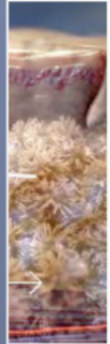
Dr. Nazifa Qurishi

Gemeinschaftspraxis Gotenring - Köln

Interessenkonflikte:

- Berater: BMS, Gilead, MSD, Abbvie, GSK, ViiV, Novartis

Referent: BMS, Gilead, MSD, Abbvie, GSK, ViiV, Hexal,
Janssen, Mundipharma

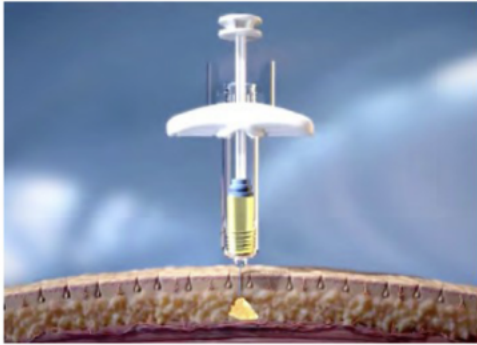


ation
n

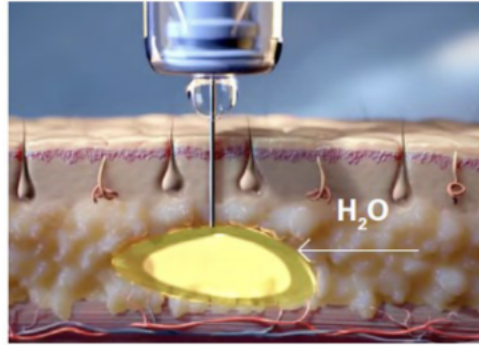
[assessment-](#)

Die FluidCrystal® Depottechnologie

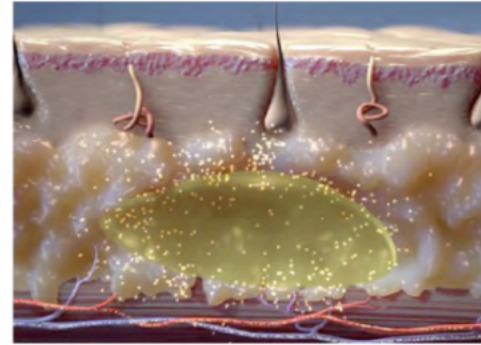
- Lipid-basierte Depottechnologie¹⁻³
 - Die natürlichen Lipide Glyceroldioleat (GDO) & Phosphatidylcholin (PC) bilden spontan Flüssigkristall-Nanostrukturen in wässriger Umgebung
 - Als Lösungsmittel dienen Ethanol (wöchentlich) oder NMP (monatlich)
- Wirkstofffreisetzung erfolgt unmittelbar nach der Injektion
- Die Freisetzungsrate wird von der Lipidzusammensetzung und Gelnanostruktur bestimmt



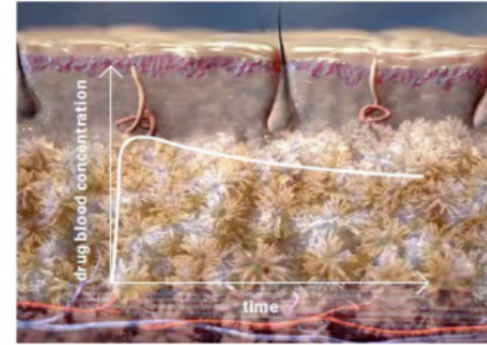
1. Injection of liquid formulation using prefilled syringe



2. Encapsulating liquid crystal gel triggered by water uptake



3. Slow release of drug



4. Drug release and biodegradation of gel matrix to full resolution

NMP = N-Methylpyrrolidon

1. Tiberg F et al. *Chem Lett* 2012;41:1090-1092; 2. Tiberg F et al. *J. Drug Deliv Science Tech.* 2011;21:101-109; 3. EPAR December 2018 EMEA/H/C/004651/0000 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/buvidal-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Buvidal® (CAM2038) - subkutane Depot - Buprenorphin Injektion

- Basiert auf der FluidCrystal Technologie
- Flexible Dosierung für die Anwendung in allen Behandlungsphasen
 - Von Behandlungseinleitung, über Stabilisierung bis hin zur Langzeit-Behandlung
 - 4x wöchentliche und 4x monatliche Dosierungen zugelassen
- Gebrauchsfertige Fertigspritzen
- Geringes Injektionsvolumen (0.16-0.64 mL)
- 23-G Kanüle
- Subkutane Injektion durch medizinisches Fachpersonal
 - Different injection areas (buttock, abdomen, upper arm, thigh)



Wöchentliches Buvidal®
8, 16, 24, 32 mg
(50 mg/mL Buprenorphin;
Lösungsmittel Ethanol anhydrous)

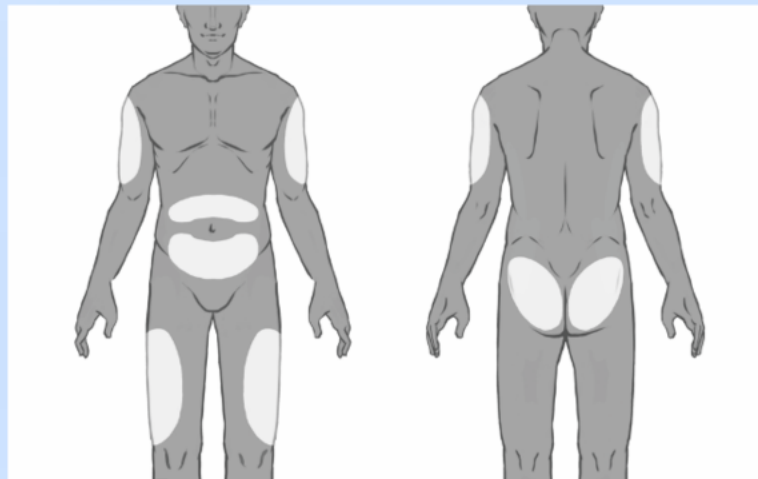
Monatliches Buvidal®
64, 96, 128, 160 mg
(356 mg/mL Buprenorphin;
Lösungsmittel N-methylpyrrolidone [NMP])



Foto nur zu Demonstrationszwecken

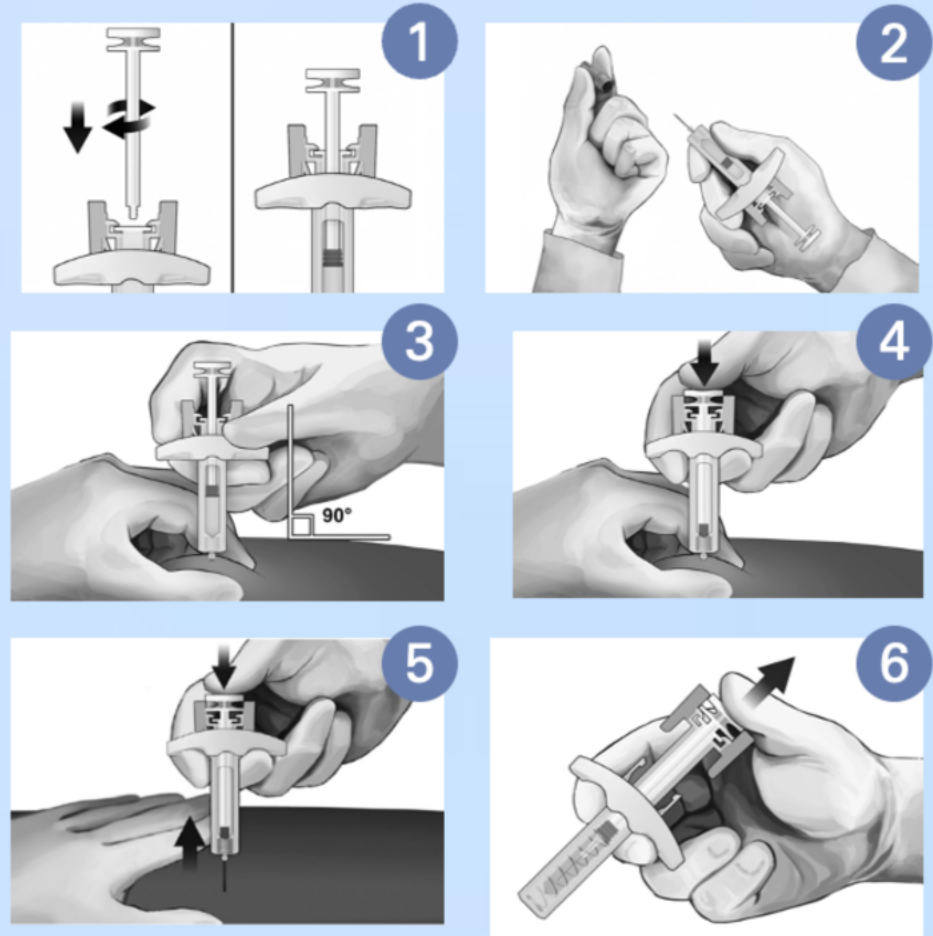
Anwendung von Buvidal

Injektionen sollten im Rotationsverfahren gesetzt werden, mit möglichen Injektionsstellen im Gesäß, Oberschenkel, Bauch und Oberarm mit einem Minimum von acht Wochen bevor wieder eine bereits verwendete Injektionsstelle gewählt wird. Injektionen im Tailenbereich oder innerhalb von 5 cm rund um den Bauchnabel sollten vermieden werden



VORNE

HINTEN



Buvidal – entwickelt für die Anwendung in allen Behandlungsphasen



Buvidal (CAM2038) klinische Studien

Pharmakokinetik

Fünf klinische Studien, davon zwei in gesunden Probanden unter Naltrexon-Blockade und drei in Patienten mit Opioidabhängigkeit, zur Ermittlung der Dosierungen und Umstellung von sublingualer Gabe

Pharmakodynamik

Eine randomisierte, doppelverblindete Opioidblockadestudie in Erwachsenen mit moderater bis schwerer Opioidgebrauchsstörung¹

Phase 3 Wirksamkeit

Eine 24w multizentrische, doppelblind-doppeldummy, randomisierte Studie zur Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von Buvidal versus tägl. SL BPN/NX²

Phase 3 Langzeit-Sicherheit

Eine 48w, multinationale, open-label Studie zur Untersuchung der Langzeit-Sicherheit und Wirksamkeit von Buvidal³

Phase 3b Patientenberichtete Ergebnisse (DEBUT)

Eine 24w, multizentrische, open-label, randomisierte Studie zur Beobachtung patientenberichteter Ergebnisse mit Buvidal versus tägl. SL BPN/NX⁴

Phase 4 Sicherheit im Justizvollzug (UNLOC-T)

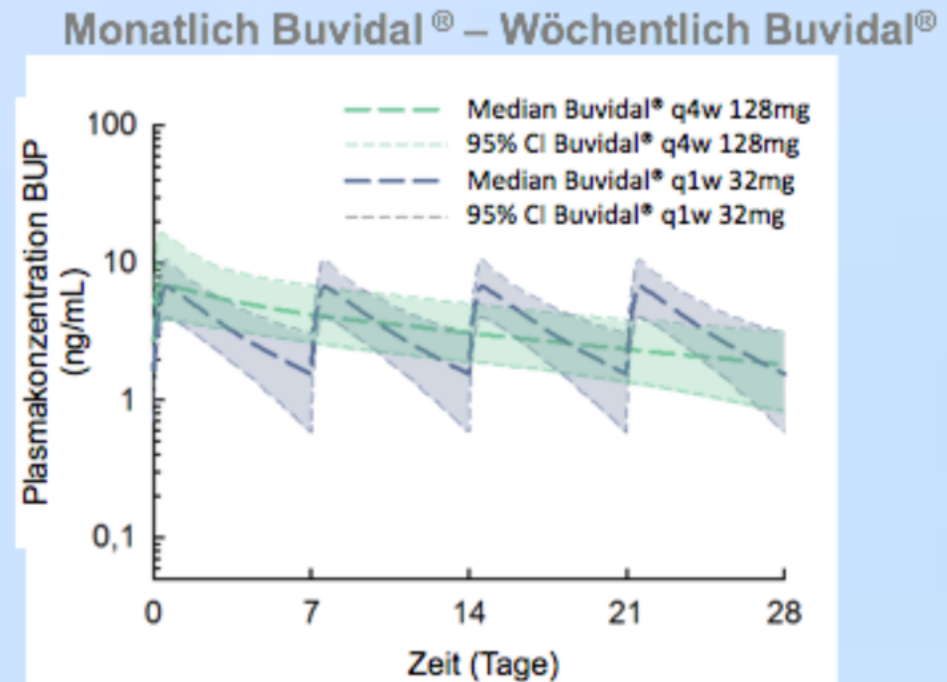
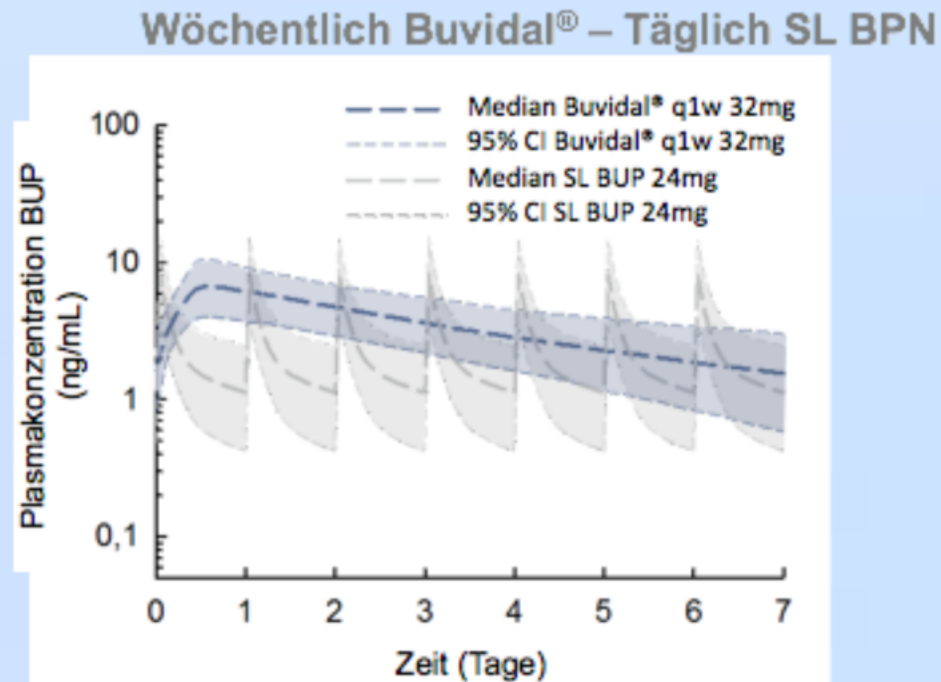
Eine 16w, open-label, nicht-randomisierte Studie zur Sicherheit und Verträglichkeit von Buvidal im Vergleich zu oralem Methadon im Justizvollzug⁵

NTX = naltrexone; SL BPN/NX = sublingual buprenorphine/naloxone

1. Walsh SL et al. *JAMA Psych* 2017;74:894-902; 2. Lofwall M et al. *JAMA Int Med*. 2018;178:764-773; 3. Frost M et al. *Addiction*. 2019;114:1416-1426; 4. Lintzeris N et al. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e219041; 5. Dunlop A et al. *Addiction*. 2021;117:382-391.

Depotpräparat ermöglicht eine lang anhaltende Freisetzung von Buprenorphin

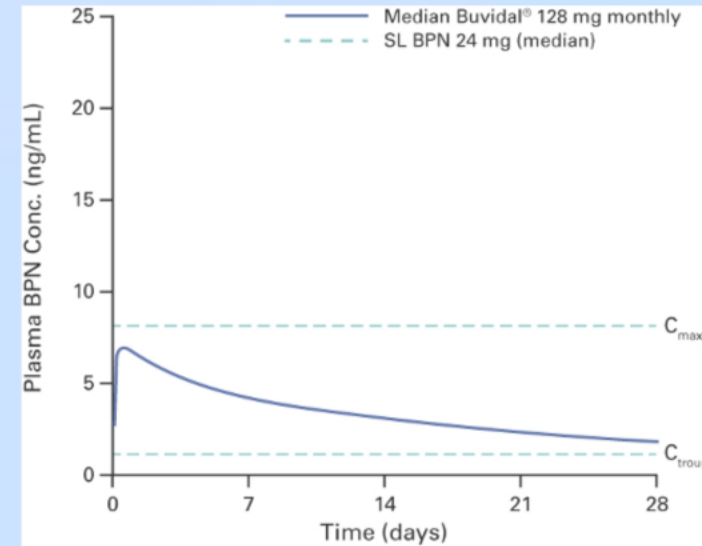
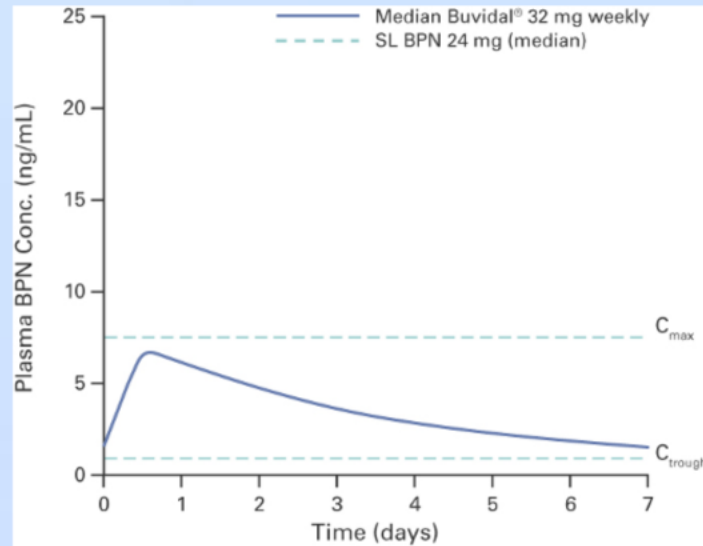
Illustration der pharmakokinetischen Populationsprofile für subkutanen und sublingualen Buprenorphin



Buvidal steady-state BPN-Plasmakonzentration innerhalb des Intervalls von tägl. BPN

Prognostizierte BPN-Plasmakonzentrationsprofile für Buvidal und tägliches SL BPN

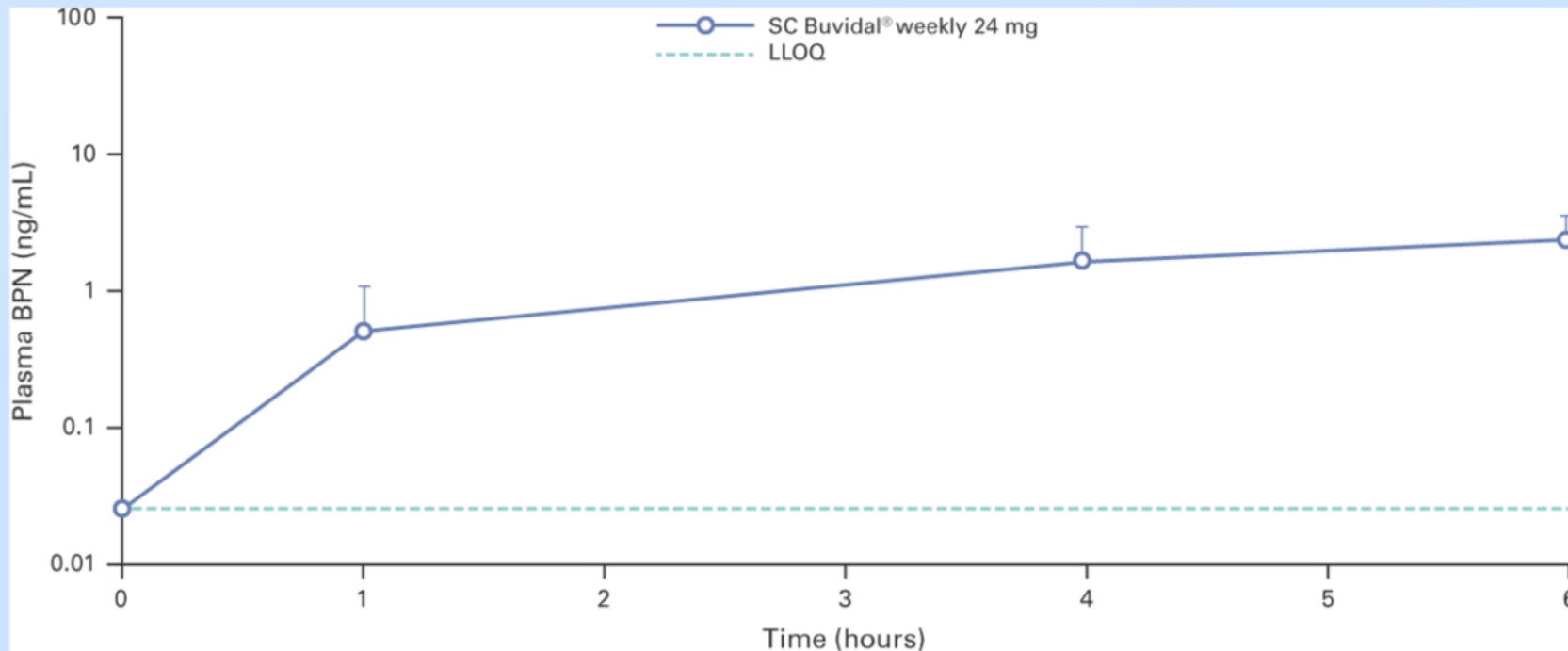
Weekly Buvidal – Daily SL BPN



Population PK Modelanalyse basiert auf Daten von klinischen Studien (N=236). Diagnostische Testung bestätigt vorhergesagte BPN Konzentrationen und gute Übereinstimmung zwischen beobachteten und vorhergesagten Daten. Steady-state Daten, logarithmische y-Axis.

BPN = buprenorphine; SL BPN = sublingual buprenorphine

Schnelles Erreichen der therapeutischen Spiegel von BPN nach der ersten Injektion



BPN = buprenorphine; LLOQ = lower limit of quantification; SC = subcutaneous

Dosisumstellung beim Wechsel zwischen Buvidal und täglicher SL BPN

<u>Dosierung von tgl. SL BPN</u>	<u>Dosierung von wöchentl. Buvidal</u>	<u>Dosierung von monatl. Buvidal</u>
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

Praktische Erfahrungen beim Einsatz von Depot-Buprenorphin bei stabilen und instabilen Patienten

Allgemeines

DEBUT Studie

Fazit

Langzeitstudien

Eigenschaften

25. Substitutionsforum - Plattform für Drogentherapie

06/07.05.2023, Mondsee

Dr. Nazifa Qurishi

Gemeinschaftspraxis Gotenring - Köln

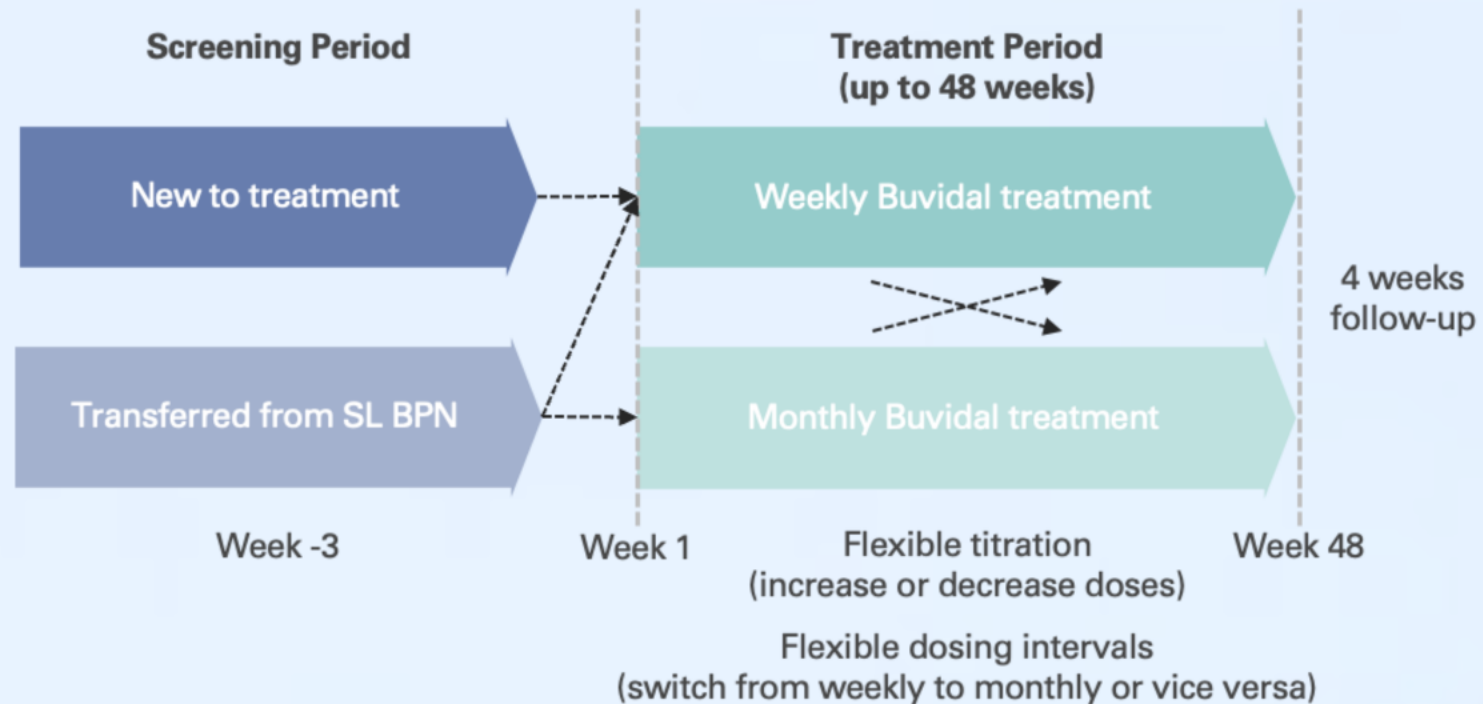
**Phase-III-Studie: Langzeitstudie (48-
Wochen) zur Sicherheit mit open-label-
Design und flexibler Dosisanpassung
(Studie 499)**

Design

Ergebnis

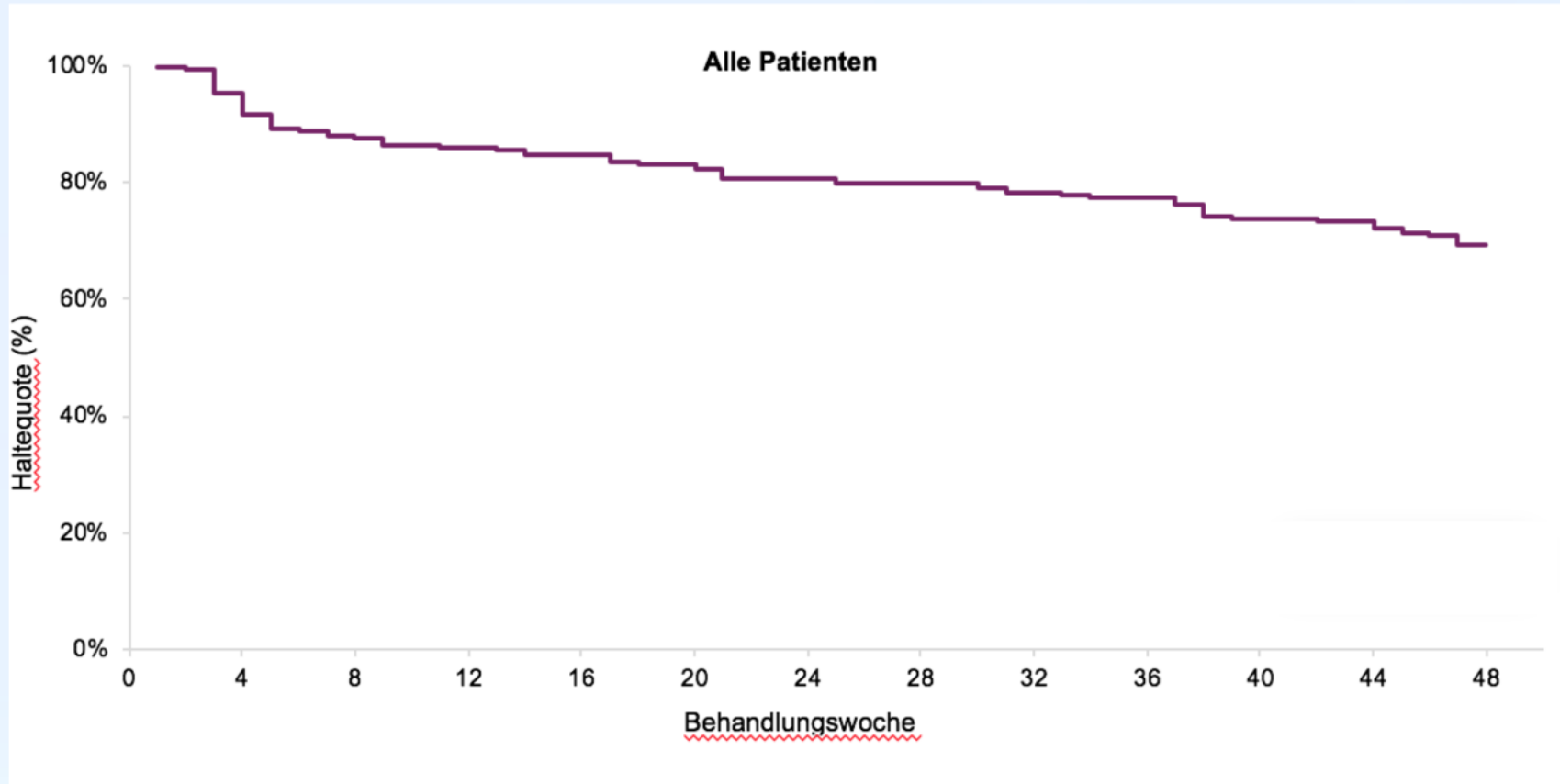
Studiendesign

48-Wochen, open-label Phase 3 Studie mit flexibler Dosierung



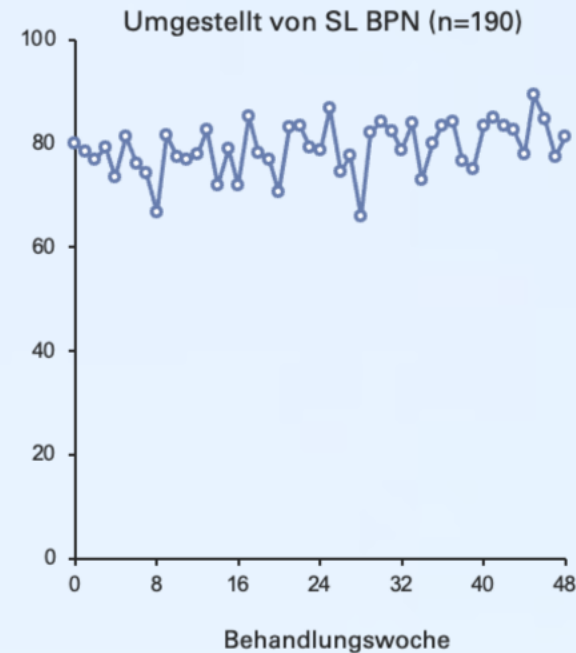
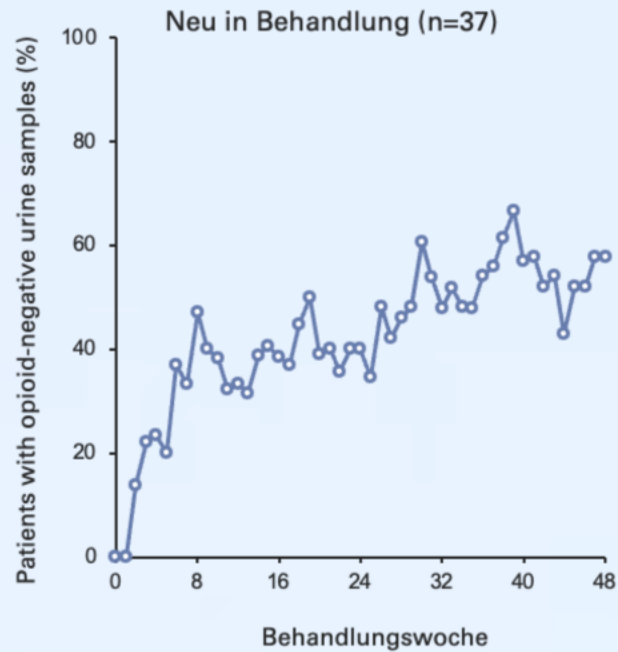
SL BPN = sublinguales Buprenorphin

Haltequote:



82.8% der Teilnehmer schlossen die 48 Wochen dauernde Studie ab

Prozentwert von Patienten ohne illegalen Opioid-Beigebrauch über die Zeit



Die Daten kombinieren Patienten mit wöchentlichen und monatlichen Besuchsplänen. Fehlende Werte werden nicht korrigiert. Negativer Urin mit Selbstauskunft.

SL BPN = sublingual buprenorphine

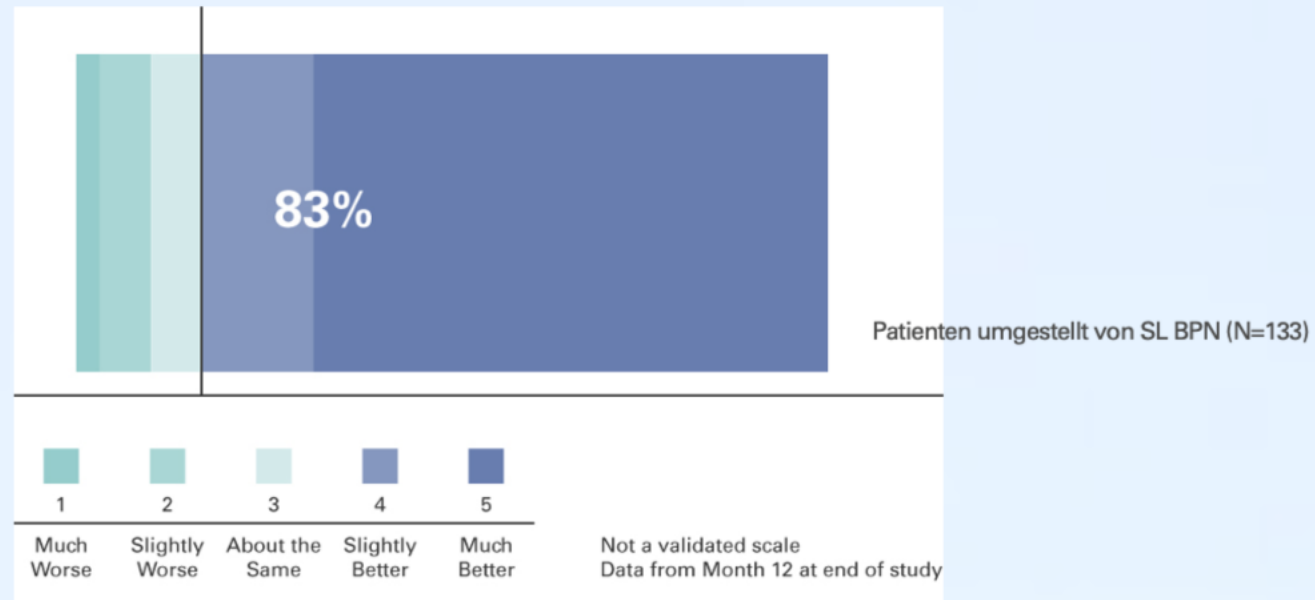
Langzeit Sicherheitsdaten – AEs in > 5% der Probanden

Kategorie	Umgestellt von SL BPN (n=190)	Neu in Behandlung (n=37)	Gesamt (n=227)
Mindestens 1 UE	131 (68.9)	12 (32.4)	143 (63.0)
Mind. 1 medikamentenbezogenes UAE	58 (30.5)	2 (5.4)	60 (26.4)
Injektionsstellen UAE	43 (22.6)	2 (5.4)	45 (19.8)
Nicht-Injektionsstellen UAE	23 (12.1)	1 (2.7)	24 (10.6)
AEs die zu Behandlungsabbruch führten	3 (1.6)	0 (0)	3 (1.3)
Mindestens 1 schwerwiegendes UE	10 (5.3)	2 (5.4)	12 (5.3)
Hospitalisierung	9 (4.7)	1 (2.7)	10 (4.4)
Mind. 1 substanzbez., schweres UAE	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Todesfälle	0 (0)	0 (0)	0 (0)

UE = unerwünschtes Ereignis; UAE= unerwünschtes Arzneimittelereignis; BPN = Buprenorphin; SL BPN = sublinguales Buprenorphin

Patientenzufriedenheit von Depot-Buprenorphin im Vergleich zu vorherigem SL BPN/BNX

Das Studienmedikament ist im Vergleich zu meinem bisher verschriebenen SL BPN:



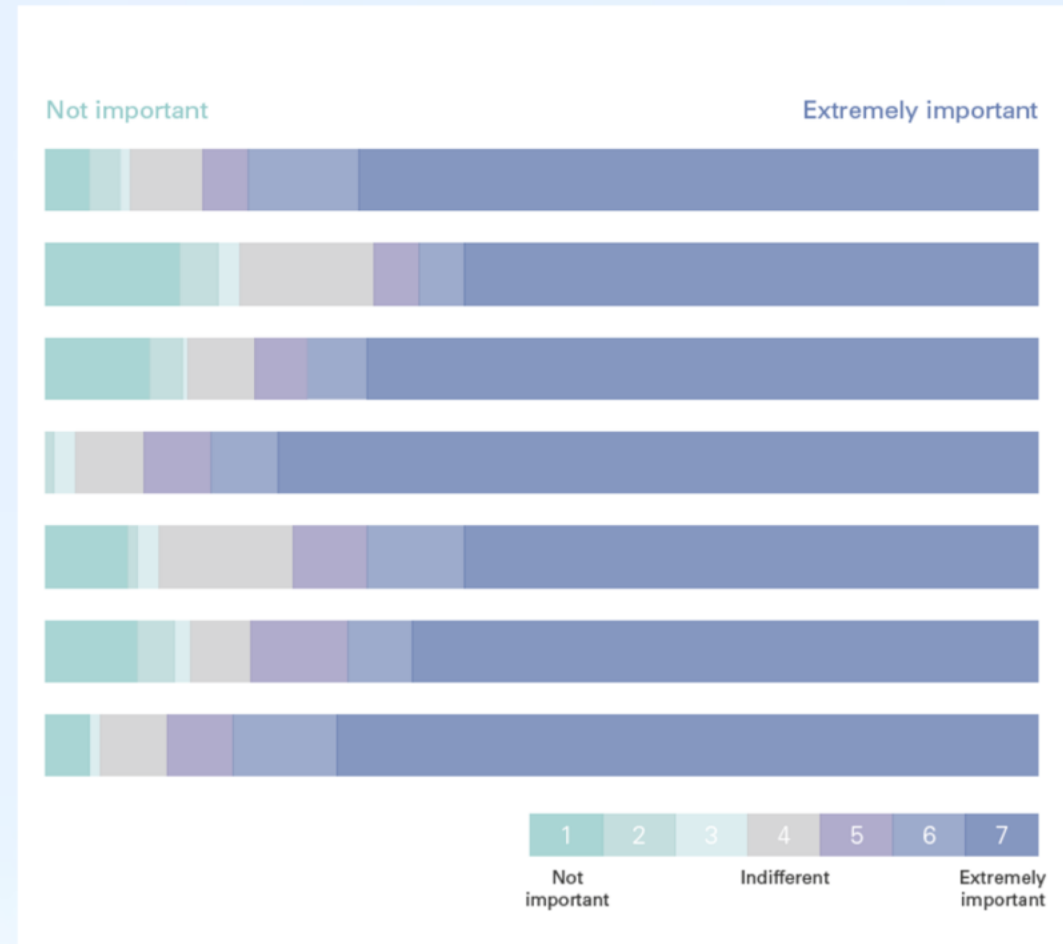
SL BPN = sublinguales Buprenorphin; SL BPN/NX = sublinguales Buprenorphin/Naloxon

Patientenzufriedenheit nach 12 Monaten von Patienten, die von SL BUP auf Depot-BUP umgestellt wurden

Patienten umgestellt von SL BPN auf Buvidal:

- Spart regelmäßige Apothekenbesuche (n=133)
- Verhindert Zugriff von Dritten auf Medikation (n=133)
- Verhindert versehentliche Exposition von Kindern oder Haustieren (n=133)
- Es bedarf keiner täglichen Einnahme (n=133)
- Verbessert die Privatsphäre als Patient (n=133)
- Hilft keine Einnahme zu verpassen/vergessen (n=132)
- Möglichkeit ohne Medikamente zu verreisen (n=133)

SL BPN = sublingual buprenorphine

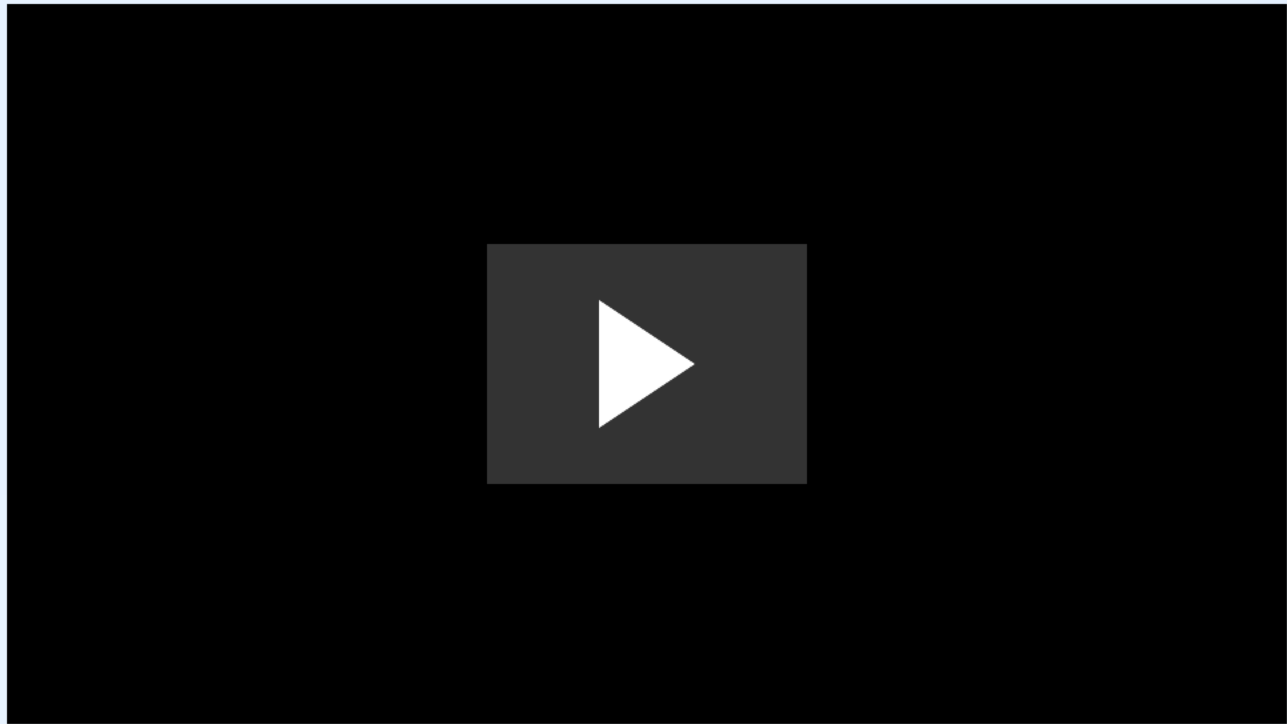


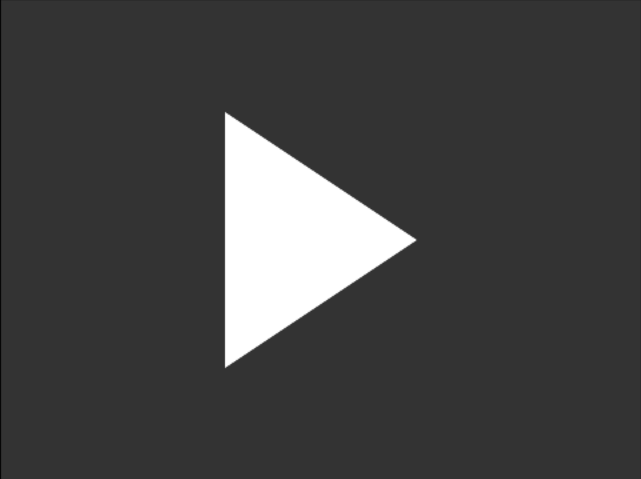
Patientin mit Schichtarbeit

- 47-jährige Patientin mit Suchtkrankheit seit dem 15 Lebensjahr, verheiratet, keine Kinder
- Erstvorstellung bei uns 05/2007, Aufnahme ins Methadonprogramm , kurze Zeit später Umstellung auf Buprenorphin

Weitere Diagnosen

- Chronische Depression (Behandlung mit Citalopram)
- Chronische Hepatitis C Infektion (Behandlung erfolgreich durchgeführt)
- berufstätig seit 2010 als Bürofachkraft
- TH seit 6 Jahren, Beikonsum ca. alle 2-3 Monate
- zuletzt Buprenorphin 8 mg am Tag vor der Umstellung 02/2019
- Start mit 16 mg Buvidal wöchentlich, nach 3 Monaten 64 mg monatl.





Praktische Erfahrungen beim Einsatz von Depot-Buprenorphin bei stabilen und instabilen Patienten

Allgemeines

DEBUT Studie

Fazit

Langzeitstudien

Eigenschaften

25. Substitutionsforum - Plattform für Drogentherapie

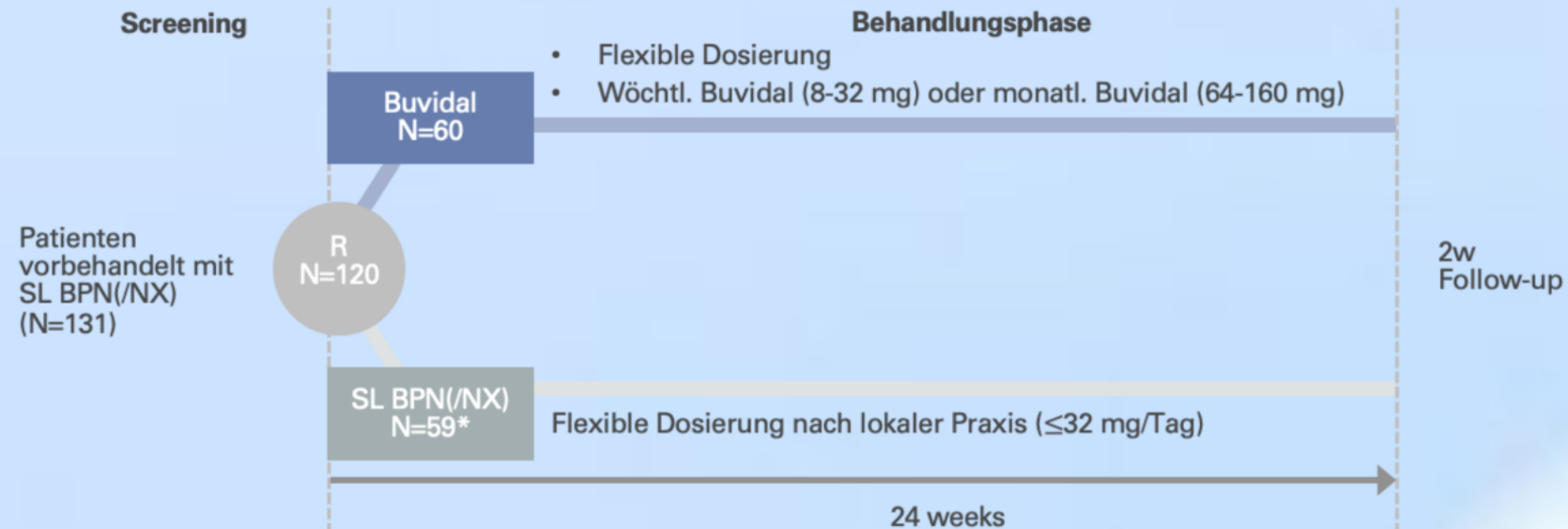
06/07.05.2023, Mondsee

Dr. Nazifa Qurishi

Gemeinschaftspraxis Gotenring - Köln

Phase 3b Studie über patienten-berichtete Ergebnisse

- 24w, randomisierte, open-label Phase 3b, aktiv kontrollierte Studie



*Ein Teilnehmer (0,8 %), der nach dem Zufallsprinzip für die Behandlung mit SL BPN ausgewählt worden war, zog seine Zustimmung zurück und erhielt keine Studienbehandlung..

R = randomized; SL BPN = sublingual buprenorphine; SL BPN/NX = sublingual buprenorphine/naloxone

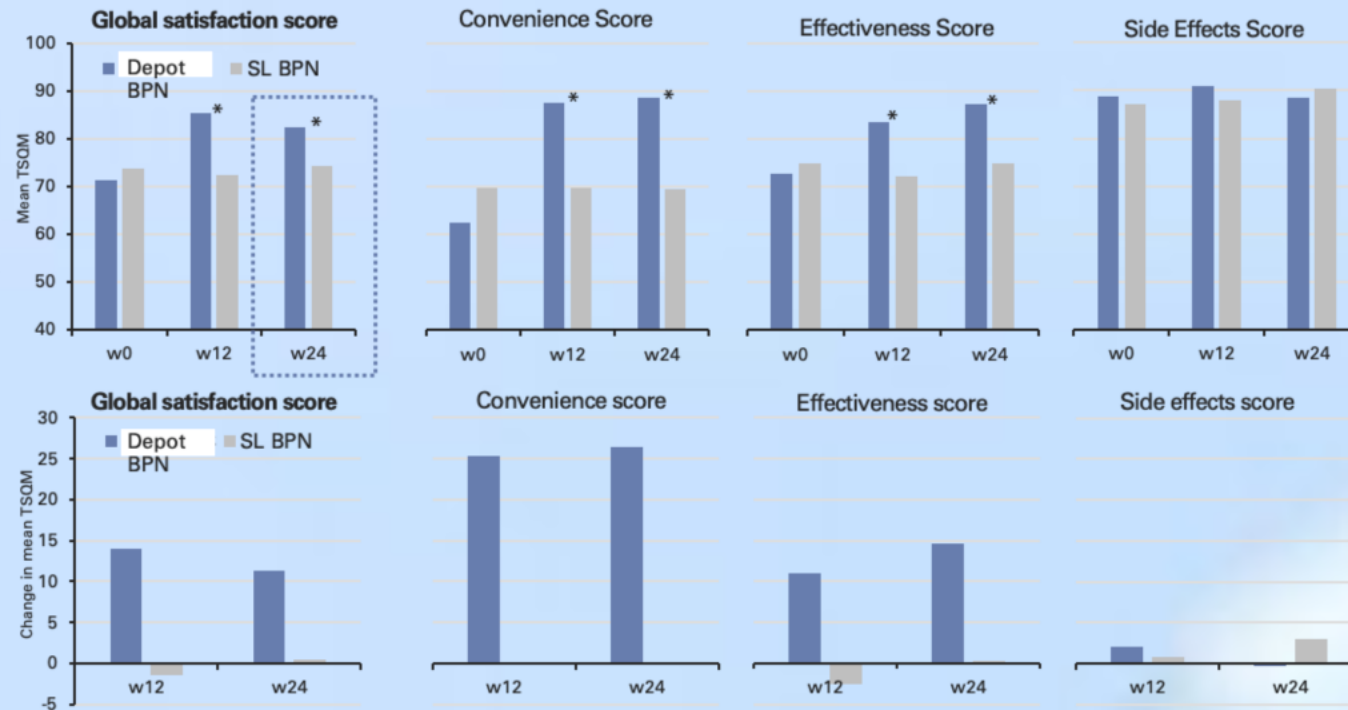
Patienten-berichtete Behandlungszufriedenheit - TSQM

TSQM Gesamtzufriedenheit mit Buvidal vs tägl. SL BPN/NX zu Woche 24

Primärer Endpunkt: TSQM global satisfaction Wert zu Woche 24; 82.5% vs. 74.3%, p=0.01

Absolute TSQM Werte (höher ist besser)

Veränderung zum Ausgangswert (höher ist besser)

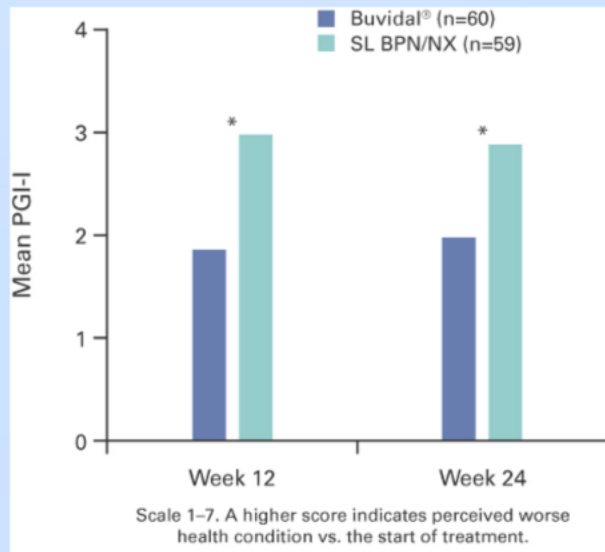


BPN= buprenorphine; SL BPN = sublingual buprenorphine; TSQM = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication

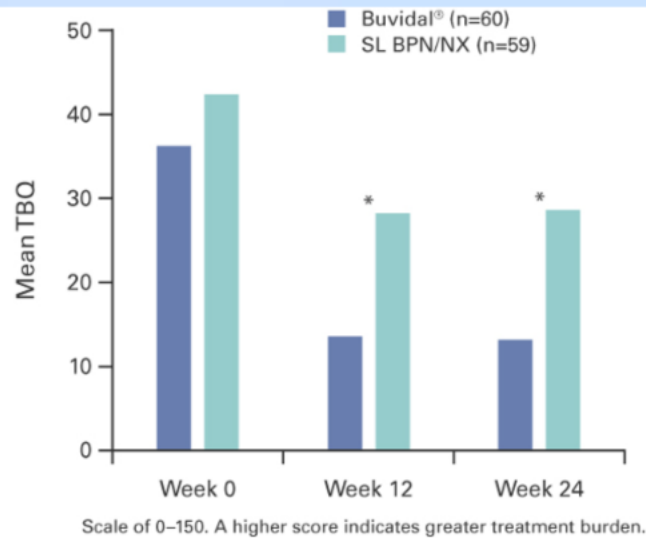
Patienten-berichtete Behandlungszufriedenheit – sekundäre PRO Werte

Lebensqualität und Behandlungslast mit Buvidal vs tägl. SL BPN/NX

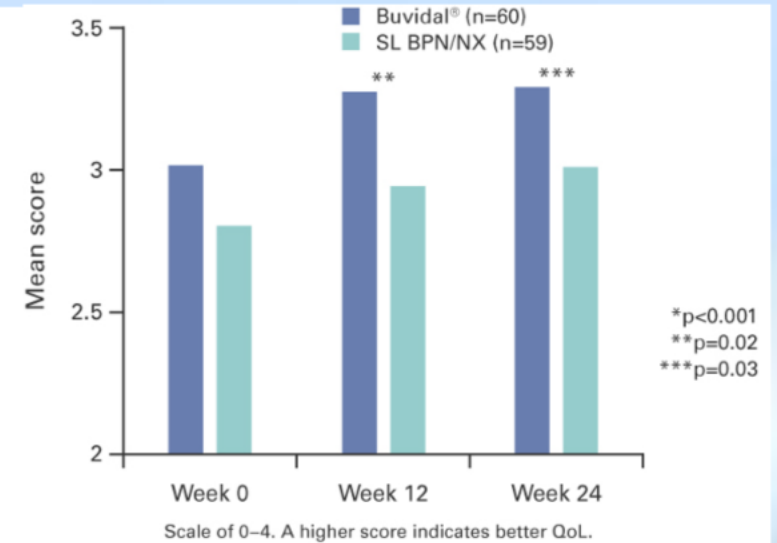
Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)



Treatment Burden Questionnaire (TBQ)



Opioid Substitution Treatment Quality of Life (OSTQoL) – OST domain



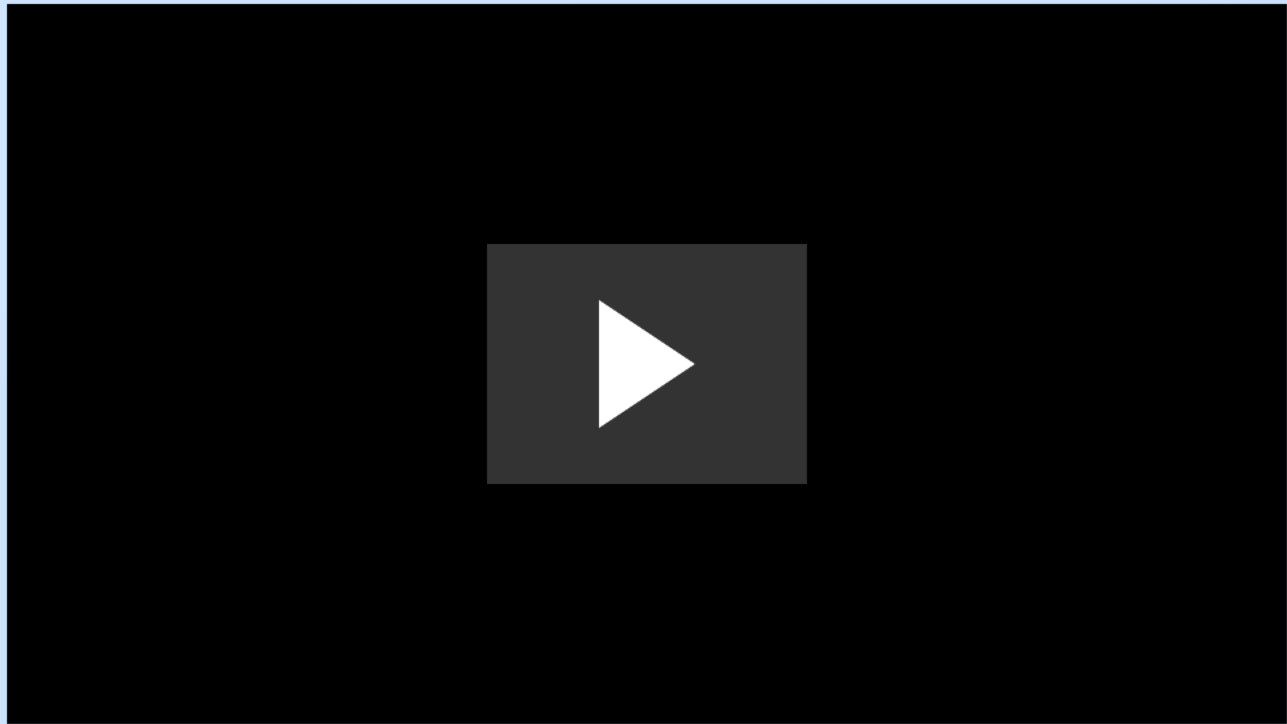
OSTQoL = Opioid Substitution Treatment Quality of Life; PGI-I = Patient Global Impression of Improvement; PRO = patient-reported outcome; SL BPN/NX = sublingual buprenorphine/naloxone; TBQ = Treatment Burden Questionnaire

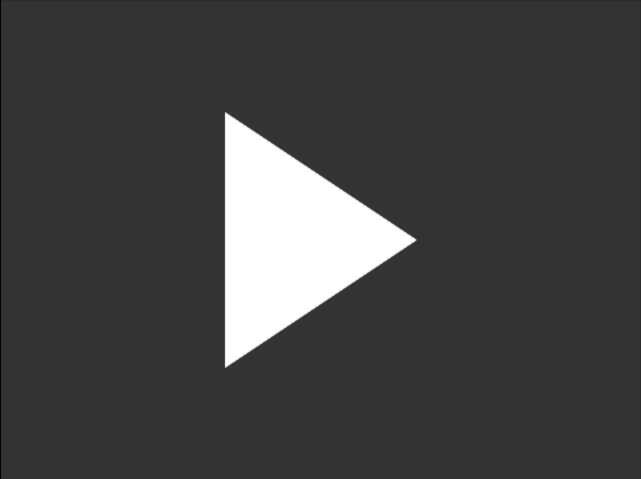
Patient mit rez. Suchtdruck

- 43-jähriger Patient mit Suchtkrankheit seit dem 14 Lebensjahr, ledig, keine Kinder, Dachdecker vom Beruf seit 4 Jahren
- Erstvorstellung bei uns 03/2020, zuletzt Konsum von Heroin und Benzos 7 Monate lang, davor im Methadonprogramm gewesen

Weitere Diagnosen

- Chronische Depression (Behandlung mit Mirtazapin)
- Z.n. HCV Infektion (Behandlung bei uns erfolgreich durchgeführt)
- Start mit Buvidal 8 mg , nach 4 Tagen bereits 24 mg
- nach weiteren 5 Wochen Umstellung auf monatl. Dosis von 96 mg
- Seit 2 Jahren beikonsumfrei, kommt alle 4-5 Wochen zur Injektion





Praktische Erfahrungen beim Einsatz von Depot-Buprenorphin bei stabilen und instabilen Patienten

Allgemeines

DEBUT Studie

Fazit

Langzeitstudien

Eigenschaften

25. Substitutionsforum - Plattform für Drogentherapie

06/07.05.2023, Mondsee

Dr. Nazifa Qurishi

Gemeinschaftspraxis Gotenring - Köln

Die erste wöchentlich und monatlich anwendbare, lang wirkende und flexibel dosierbare Behandlungsoption bei Opioidabhängigkeit

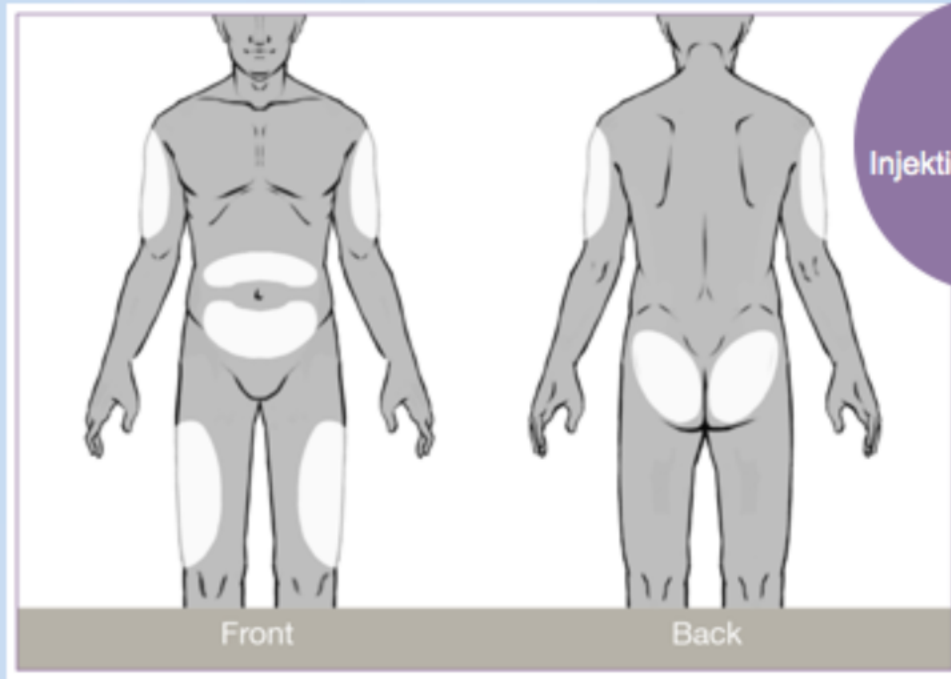


Wöchentliches Bupival®
8, 16, 24, 32 mg
(50 mg/mL Buprenorphin;
Lösungsmittel Ethanol anhydrous)

Monatliches Bupival®
64, 96, 128, 160 mg
(356 mg/mL Buprenorphin;
Lösungsmittel N-methylpyrrolidone [NMP])

Anwendung

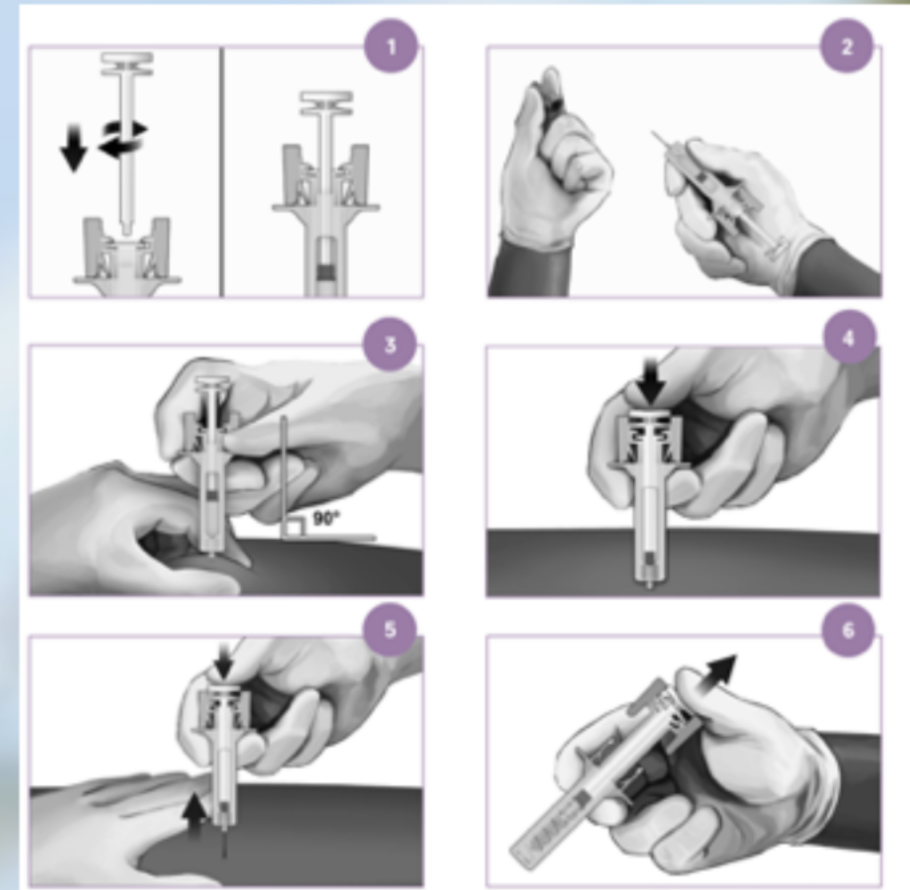
Depot-Buprenorphin richtig anwenden



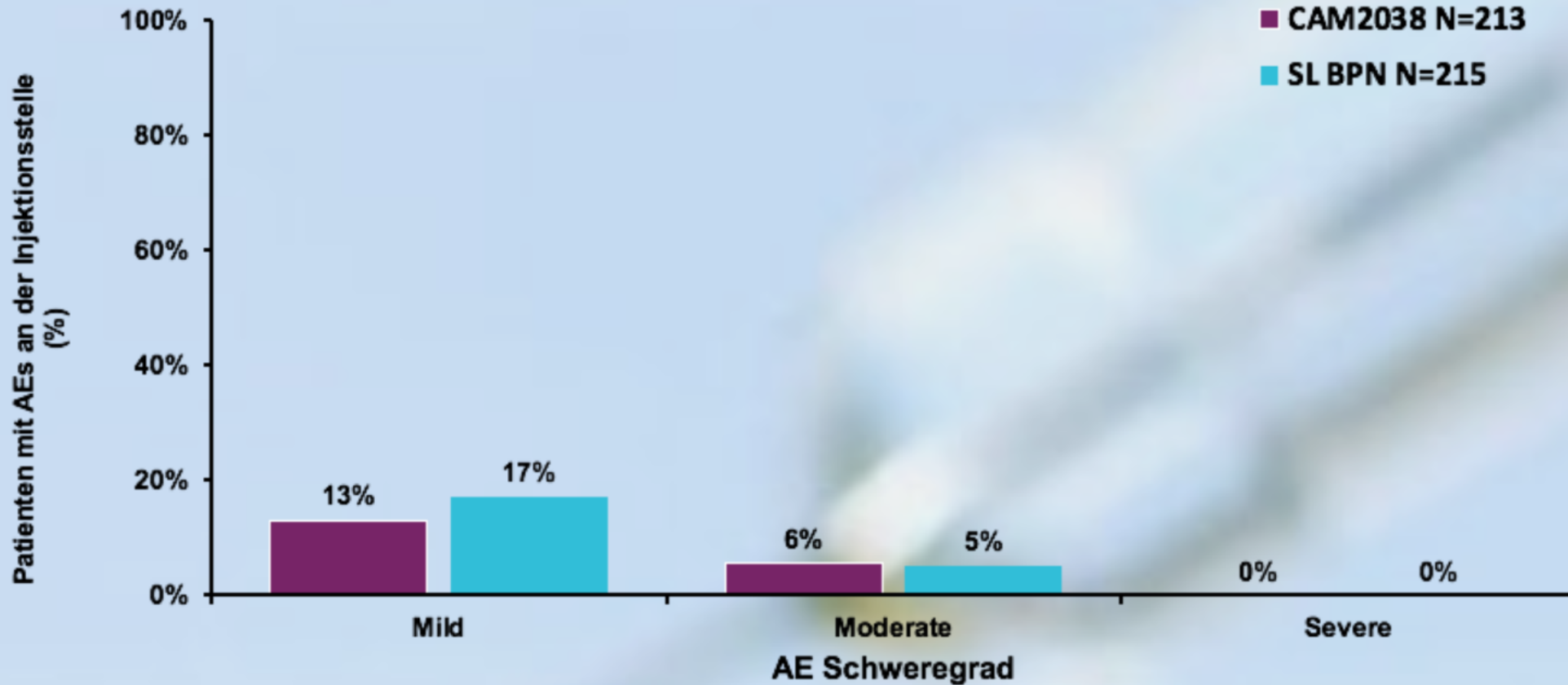
8
Injektionsbereiche

Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Dazu stehen die Bereiche am Gesäß, Oberschenkel, Bauch oder Oberarm zur Verfügung. Es sollte eine Rotation der Injektionsstellen erfolgen, mit mindestens 8 Wochen vor erneuter Injektion in eine zuvor verwendete Injektionsstelle.

Vermeiden Sie Injektionen in die Taille oder innerhalb von 5 cm um den Nabel.



Adverse Events an der Injektionsstelle (Studie 421)



Reaktionen an der Injektionsstelle (ISRs) nach anatomischem Bereich (Studie 421)

<u>jede Reaktion</u>	<u>Buvidal</u> N=213		SL BPN N=215	
	n	%	n	%
Abdomen	12	5.6%	20	9.3%
Arm	19	8.9%	20	9.3%
<u>Gesäß</u>	8	3.8%	9	4.2%
<u>Oberschenkel</u>	12	5.6%	13	6.0%

Sicherheitsdaten – Unerwünschte Ereignisse

Art des unerwünschten Ereignisses	Unerwünschte Ereignisse			Eingetreten in ≥5% der Teilnehmer	Unerwünschte Ereignisse		
	SL BPN/NX (n=215)	Buvidal (n=213)	Gesamt (n=428)		SL BPN/NX (n=215)	Buvidal (n=213)	Gesamt (n=428)
≥1 Jegliches	119 (55.3)	128 (60.1)	247 (57.7)	Schmerzen an Injektionsstelle	17 (7.9)	19 (8.9)	36 (8.4)
≥1 Medikamentenbezogen	64 (29.8)	70 (32.9)	134 (31.3)	Kopfweh	17 (7.9)	16 (7.5)	33 (7.7)
≥ Hochgradig	15 (7.0)	6 (2.8)	21 (4.9)	Konstipation	16 (7.4)	16 (7.5)	32 (7.5)
Nicht-tödlich hochgradig	13 (6.0)	5 (2.3)	18 (4.2)	Übelkeit	17 (7.9)	15 (7.0)	32 (7.5)
Todesfälle*	0	1 (0.5)	1 (0.2)	Juckreiz an Injektionsstelle	13 (6.0)	13 (6.1)	26 (6.1)
Hospitalisierungen	12 (5.6)	3 (1.4)	15 (3.5)	Rötung an Injektionsstelle	12 (5.6)	12 (5.6)	24 (5.6)
Überdosis	5 (2.3)	0	5 (1.2)	Harnwegsinfektion	10 (4.7)	11 (5.2)	21 (4.9)
Zu Behandlungsabbruch führend	3 (1.4)	7 (3.3)	10 (2.3)	Schlafstörungen	6 (2.8)	12 (5.6)	18 (4.2)

* 1 patient died as a result of being hit by a car

SL BPN/NX = sublinguales Buprenorphin/Naloxon

Praktische Erfahrungen beim Einsatz von Depot-Buprenorphin bei stabilen und instabilen Patienten

Allgemeines

DEBUT Studie

Fazit

Langzeitstudien

Eigenschaften

25. Substitutionsforum - Plattform für Drogentherapie

06/07.05.2023, Mondsee

Dr. Nazifa Qurishi

Gemeinschaftspraxis Gotenring - Köln

Die erste wöchentlich und monatlich anwendbare, lang wirkende und flexibel dosierbare Behandlungsoption bei Opioidabhängigkeit

Depot-Buprenorphin ist ein subkutanes Depot, das durch medizinisches Fachpersonal appliziert wird.

Depot-Buprenorphin kann:

- **Zu verbesserten Therapierfolgen führen* vs. aktuellem Therapiestandard**
- **Entzugerscheinungen und Suchtdruck schnell und nachhaltig unterdrücken**
- **Eine hohe Haltequote erzielen**
- **Belastung, Risiken und Stigmatisierung der täglichen Einnahme minimieren.**

Aktuelles

Aktuelles zu Buvidal in Österreich

Ab dem 01.06.23 wird Buvidal in allen Dosierungen in die Regelerstattung aufgenommen.

“Der Dachverband der Sozialversicherungsträger hat auf Grundlage der Empfehlung der Heilmittel-Evaluierungs-Kommission folgende Entscheidung getroffen:
Dem Antrag auf Aufnahme der Arzneispezialität Buvidal 16 mg Depot Injektionslösung in den Erstattungskodex wird gemäß § 27 Abs 1 VO-EKO stattgegeben.”

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Praktische Erfahrungen beim Einsatz von Depot-Buprenorphin bei stabilen und instabilen Patienten

Allgemeines

DEBUT Studie

Fazit

Langzeitstudien

Eigenschaften

25. Substitutionsforum - Plattform für Drogentherapie

06/07.05.2023, Mondsee

Dr. Nazifa Qurishi

Gemeinschaftspraxis Gotenring - Köln