Le prospettive e gli scenari dell'uso delle terapie agoniste nella clinica delle dipendenze

### VII Congresso Nazionale FEDERSERD

Roma 26 ottobre 2018



Dott. Marco Riglietta

Direttore UOC Dipendenze

ASST Papa Giovanni XXIII — Bergamo

Vice direttore comitato scientifico

FEDERSERD



#### «New» treatment for opiate addiction

Obiettivi ed efficacia delle terapie agoniste Mortalità droga correlata e sua riduzione Levometadone: caratteristiche farmacologiche ed evidenze di efficacia Buprenorfina: nuove formulazioni Conclusioni



#### farmacoterapia per gli oppioidi - molecola e data di messa in commercio

1952 Eptadone ®

1979 Narcan ® (naloxone)

1987 Naltrexone cps

1991 Naltrexone soluzione orale

1993 Metadone cloridrato 1%

1999 Subutex® (Buprenorfina)

2006 Suboxone® (Buprenorfina/naloxone)

2011 Dimatex ® (Lofexidina)

2015 Ellepalmiron® (levometadone)

2019? – buprenorfina depot



#### I trattamenti con agonisti degli oppiacei - efficacia

il trattamento di mantenimento con agonisti degli oppiacei, associato a trattamenti psicosociali, è stato riconosciuto come il più efficace.

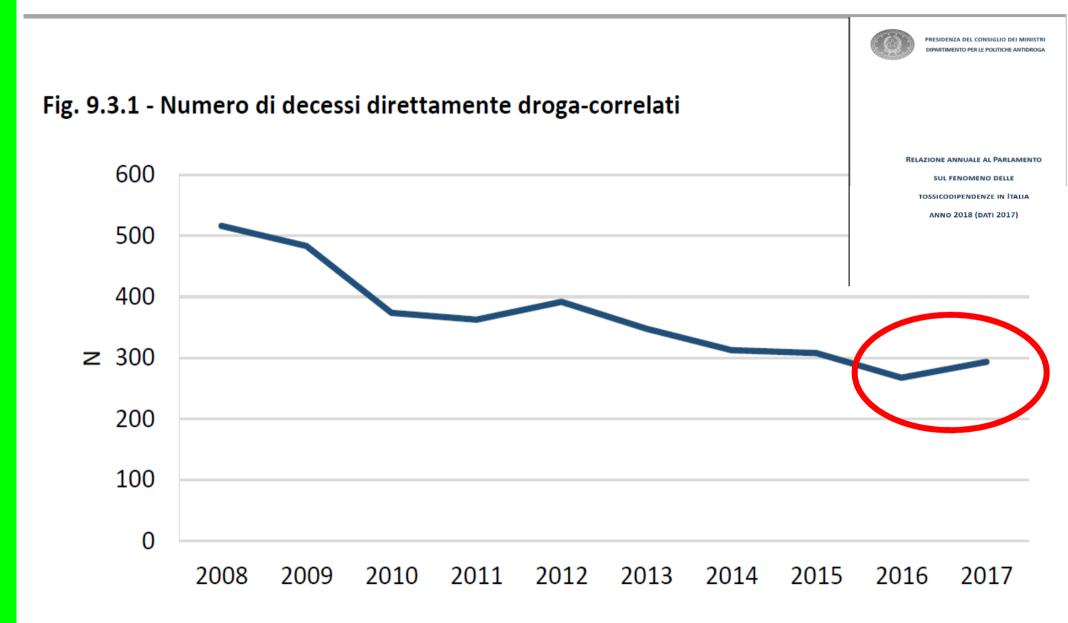
**Riduce significativamente l'uso di oppiacei e di altre droghe**, le attività criminali

Riduce i comportamenti che espongono al rischio e alla trasmissione di HIV e virus epatite.

Purché assunti nell'ambito di servizi terapeutici ben organizzati, di alta qualità e con attività di supervisione aiuta, inoltre, a mantenere i pazienti in trattamento.

Riduce l'overdose da oppiacei e la mortalità per tutte le cause;





Fonte: DCSA - Anni 2008-2017



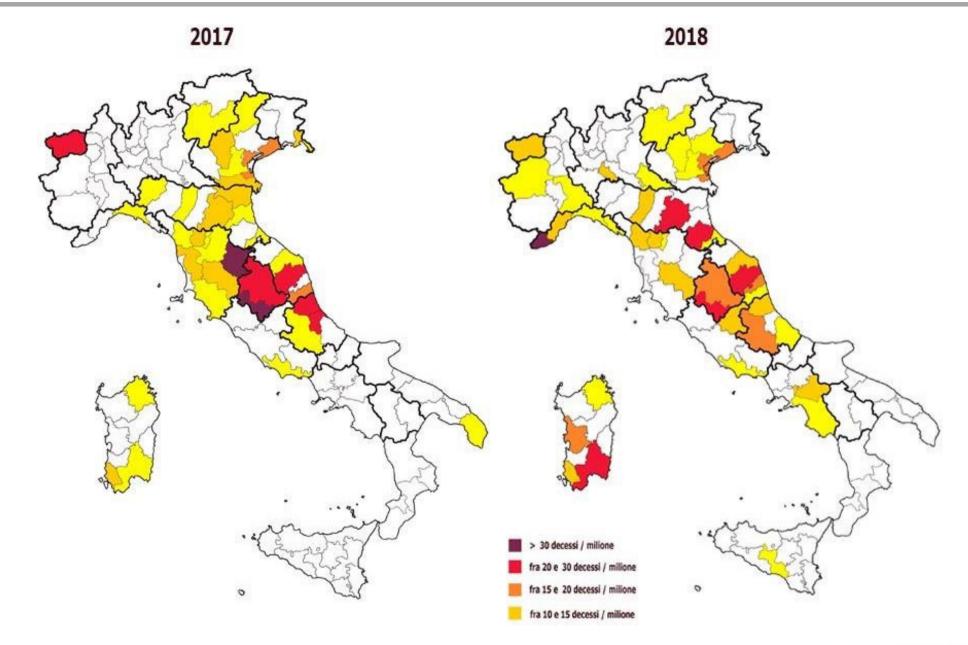
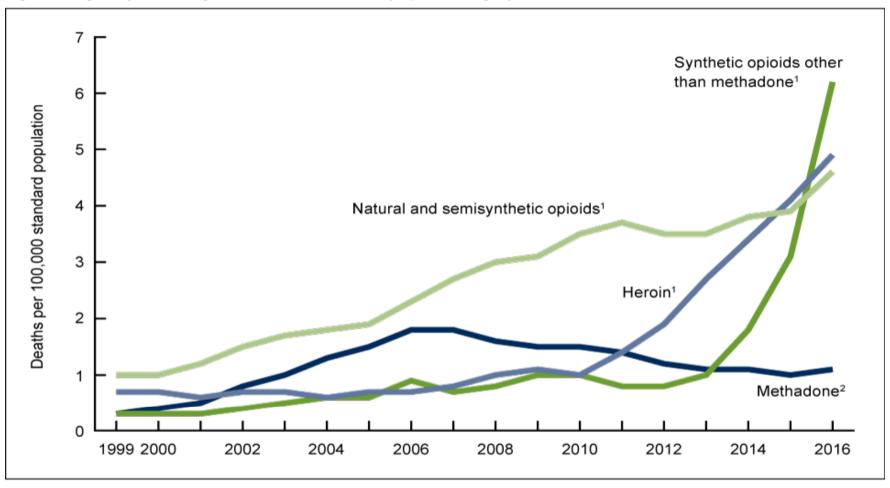




Figure 4. Age-adjusted drug overdose death rates, by opioid category: United States, 1999–2016



Significant increasing trend from 1999 to 2016 with different rates of change over time, p < 0.05.

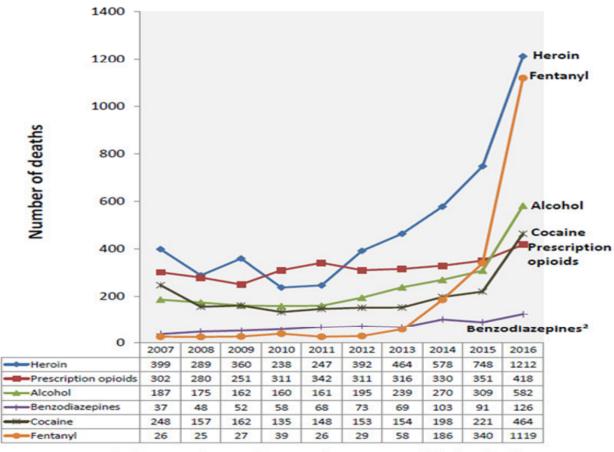
NOTES: Deaths are classified using the *International Classification of Diseases, Tenth Revision*. Drug-poisoning (overdose) deaths are identified using underlying cause-of-death codes X40–X44, X60–X64, X85, and Y10–Y14. Drug overdose deaths involving selected drug categories are identified by specific multiple-cause-of-death codes: heroin, T40.1; natural and semisynthetic opioids, T40.2; methadone, T40.3; and synthetic opioids other than methadone, T40.4. Deaths involving more than one opioid category (e.g., a death involving both methadone and a natural or semisynthetic opioid) are counted in both categories. The percentage of drug overdose deaths that identified the specific drugs involved varied by year, with ranges of 75%–79% from 1999 to 2013, and 81%–85% from 2014 to 2016. Access data table for Figure 4 at: https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db294\_table.pdf#4.





<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Significant increasing trend from 1999 to 2006, then decreasing trend from 2006 to 2016, p < 0.05.

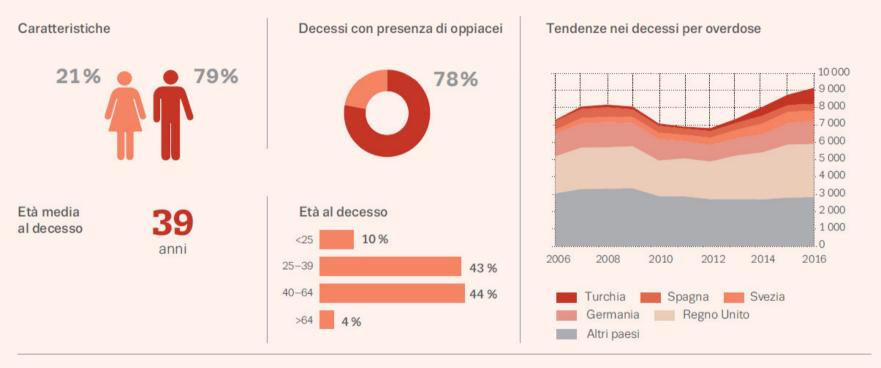
Figure 5. Total Number of Drug- and Alcohol-Related Intoxication Deaths by Selected Substances<sup>1</sup>, Maryland, 2007-2016.



<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Since an intoxication death may involve more than one substance, counts of deaths related to specific substances do not sum to the total number of deaths.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Includes deaths caused by benzodiazepines and related drugs with similar sedative effects.

#### DECESSI CAUSATI DAL CONSUMO DI STUPEFACENTI

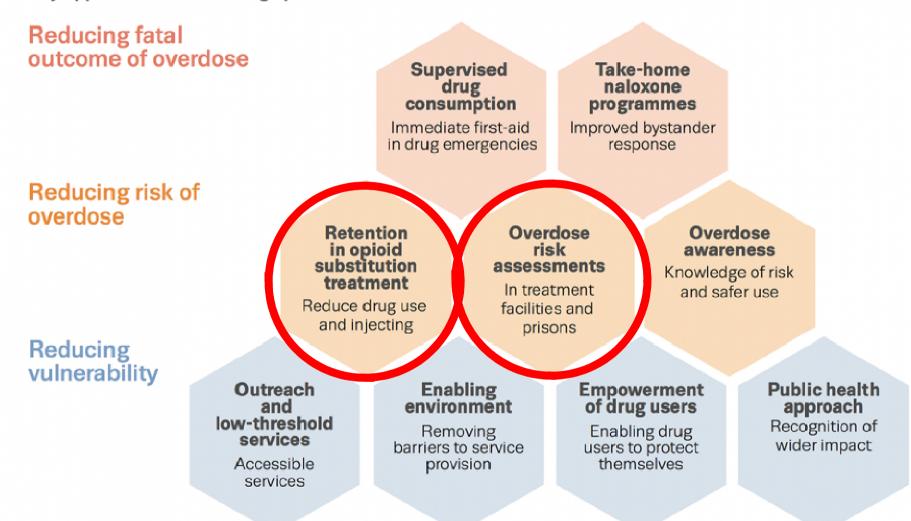


Numero di decessi

7 929 UE 9 138 UE + 2

NB: dati per Stati membri dell'UE, Turchia e Norvegia (UE + 2).

Key approaches for reducing opioid-related deaths



#### I trattamenti con agonisti degli oppiacei - efficacia

Retention has been associated with improved treatment outcomes such as reductions in substance use and criminal behavior, and increases in psychosocial functioning and quality of life

(Mitchell et al., 2015; Perreault et al., 2015; Simpson, Joe, & Rowan-Szal, 1997). et al., 2011).

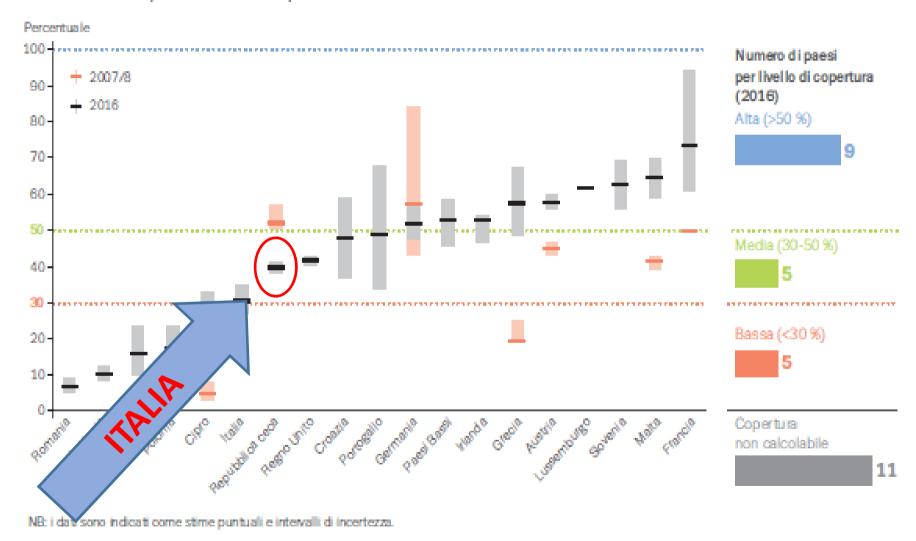
All-cause mortality in opioid-dependent populations is elevated outside of treatment, particularly in the period after treatment cessation

(Cornish, Macleod, Strang, Vickerman, & Hickman, 2010; Cousins et al., 2016; Degenhardt



#### La terapia con agonisti – problemi aperti

Copertura del trattamento sostitutivo per la dipendenza da oppiacei (percentuale della stima dei consumatori di oppiacei ad alto rischio che ricevon o l'intervento) nel 20 16 o nel l'anno più recente e nel 2007-2008



#### La terapia con agonisti – problemi aperti

20 – 50% dei soggetti con OUD sono trattati

Diversione - misuso

Vincoli «normativi» per la terapia

Terapia cronica



#### La terapia con agonisti – problemi aperti

Revisioni sistematiche hanno evidenziato che oltre all'efficacia del trattamento l'elemento essenziale è l'aderenza alle terapie (1)

Buprenorfina SL – dopo ogni dose sublinguale le concentrazioni plasmatiche possono avere fluttuazioni rapide facendo sperimentare sintomi di astinenza nei pazienti (2)

Metadone – rapidi/lenti metabolizzatori e necessità di frazionamento

Stigma



#### Popolazione generale

Personale socio sanitario in generale

Operatori delle dipendenze

Medici delle dipendenze



#### Disturbo da uso di oppiacei – nuovi trattamenti

Levometadone

Buprenorfina long acting



#### Levomethadone – caratteristiche farmacologiche 1-6

LEVOMETHADONE (R-Methadone)

DEXTROMETHADONE (S-Methadone)

Protein binding: 86%

Protein binding: 90%

Half life:

 28,1-41,3 h

Bioavailability: 65-100%

Bioavailability: 65-100%

Metabolized by CYP3A4 and CYP2C19

Metabolized by CYP3A4 and CYP2B6.

Levomethadone has a  $\mu$  receptor affinity and an analgesic potency respectively up to 10-fold and a 50-fold higher than Dextromethadone.

Some undesirable effects related to Dextromethadone are: fatigue, tension, confusion and depression.

The opioid effects of racemic methadone (pain relief, elimination of withdrawal symptoms and craving) are mainly attributable to Levomethadone.

Dextromethadone has a capacity to block cardiac potassium channels 3.5 times higher than Levomethadone. This block may result in a delay in Phase 3 of ventricular repolarization, with consequent QT prolongation

[1]. Ferrari A. et.al. Pharmacol Res. 2004 Dec;50(6):551-9 [2]. Kristensen K. et.al. Life Sci 1996; 56(2): 45-50; [3]. Mitchell TB. et al. Br J Clin Pharmacol 2004; 58(6): 609-617; [4]. Ansermot N. et.al. Arch Intern Med. 2010;170(6):529-536; [5] Meini M et al. J Toxicol Pharmacol 2017; 1:012; è6] Eap CB. et al. Clin Pharmacol Ther 2007 81(5): 719-728; [16].



#### Levomethadone - Vantaggi

Levomethadone l'enantiomero farmacologicamente attivo del metadone <sup>1</sup>

Gli effetti oppioidi terapeutici del metadone racemo sono principalmente attribuibili al levometadone.<sup>2,3</sup>

Destrometadone può contribuire significativamente agli eventi avversi nel corso della terapia di mantenimento.<sup>2</sup>

- Il Levomethadone ha un profilo di sicurezza cardiaca migliore della formulazione racemica.<sup>2</sup>
- Il blocco dei canali hERG è stereoselettivo: il dextromethadone è 3.5 più potente del levomethadone
- Levomethadone può rimpiazzare il metadone racemico in un rapporto 1:2 ratio.4
- L'uso di Levomethadone è associato ad una riduzione degli effetti collaterali e, dovuto a differenti vie metaboliche ad un dimunuito rischio di iterazioni farmacologiche con altri concomitanti trattamenti.<sup>5</sup>

#### Risk factors for QT prolongation

#### **Drugs**

\*High Methadone dose or use i.v.

Antibiotics (i.e clarithromycin, cotrimoxazole, erythromycin)

\*Antidepressant - amitriptyline, fluoxetine, citalopram, venlafaxine

Antipsychotic - haloperidol, risperidone, quetiapine

Other - tamoxifen, ketoconazole, sumatriptan, vasopressin

#### **Other factors**

cardiac factors- alcoholic myocardiopathy, infective endocarditis, QT congenital syndrome, cardiac congestive failure

Electrolyte aberration, low potassium, low calcium

Malnutrition, anorexia

\*HIV, hepatitis

\* Alcohol abuse, cocaine use, benzodiazepine



#### Levomethdone – possibile popolazione target

# Pazienti adulti con dipendenza da oppiacei con

- Malattie cardiache in corso
- Familiarità per patologie cardiache
- Concomitante utilizzo di farmaci con potenziale cardiotossicità (eg antipsychotics)
- HIV and Hepatitis
- Abuso cconcomitante di alcol e cocaina
- •Anomalie elettrolitiche (bassi lievlli sierici di Ca<sup>++</sup> e K<sup>+)</sup>
- Malnutrizione ed anoressia



#### **Published RWE**



#### Journal of Toxicology and Pharmacology

Research Article

Open Access

## Opioid Dependence Treatment: is Levomethadone a New Frontier? A Pilot Study in Italy

Milo Meini', Marco Moncini', Laura Daini', Daniela Scaramelli', Marta Milianti', Tania Giarratana' and Paola Rucci<sup>2\*</sup>

\*Local Health Authority Toscana Nordovest, Drug Addiction Service, Via Fleming 1, 56025 Pontedera (PI), Italy

\*Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, Alma Mater Studiorum University of Bologna, Via San Giacomo 12, 40126 Bologna, Italy

\*Corresponding author: Paola Rucci, Email: paola.rucci2@unibo.it

Received: 08 June 2017; Accepted: 01 September 2017; Published: 08 September 2017

#### Retrospective observation

#### **AIMS:**

- ✓ to analyse the safety and tolerability of levomethadone in adults formerly trated with racemic methadone for OD or naive
- ✓ To identify patients for whom levomethadone should be preferred over racemate of vice versa

#### **STUDY POPULATION:**

✓ 21 patients in treatment with levomethadone up to 6 months.

#### Published RWE - Results

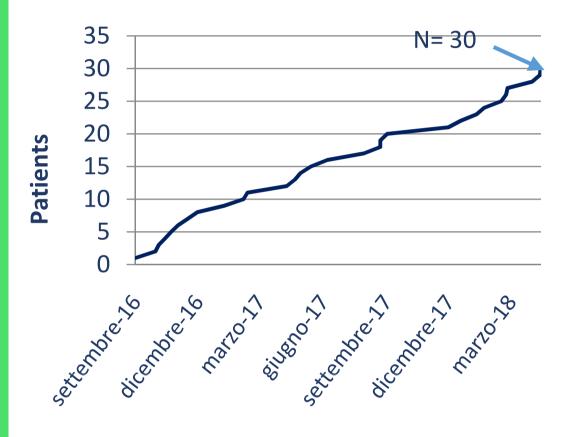
- ✓ <u>Treatment retention</u>: 85,7% at 6 mo
- ✓ <u>Tolerability</u>:



- ✓ NO reported ADR
- ✓ 3 patients who had suffered from excessive sweating during racemate
  treatment reported the disappearance of this effect; one reported the
  normalization of bowel previously constipated
- ✓ All 12 patients shifted from methadone to levomethadone reported feeling of general well being, a higher mental lucidity and more «feel like doing things»
- ✓ 82% of the 12 patients shifted from methadone to levomethadone referred a
  better hold throughout the day

#### **Enrolled patients**

#### September 2016 – April 2018



#### Patients characteristics

(min/max)	(22-63)
Females (%)	3 (10%)
Males (%)	27 (90%)
Retention on treatment (12 mo) (%)	93,3%

Riglietta et al.



#### Buprenorfina depot – RBP 6000®



**Pharmacometrics** 

Population Pharmacokinetic Modeling After Repeated Administrations of RBP-6000, a New, Subcutaneously Injectable, Long-Acting, Sustained-Release Formulation of Buprenorphine, for the Treatment of Opioid Use Disorder The Journal of Clinical Pharmacology 2016,00(0) I-I0 © 2016, The American College of Clinical Pharmacology DOI: 10.1002/jcph.665

Celine M. Laffont, PhD<sup>1</sup>, Roberto Gomeni, PhD<sup>2</sup>, Christian Heidbreder, PhD<sup>1</sup>, J. P. Jones III, PhD<sup>1</sup>, and Azmi F. Nasser, PhD<sup>1</sup>

RBP *6000* (Indivior) sviluppato una tecnologia che permette una somministrazione mensile. RBP6000 contiene 200mg/ml di buprenorfina in un sistema biodegradabile, il quale a contatto con l'acqua solidifica e permette rilascio prolungato di buprenorfina per un minimo di 28 giorni (2)



#### Buprenorfina depot – RBP 6000®

- Trial clinico in fase 3 in doppio cieco su soggetti che richiedono trattamento con disturbo da uso di oppiacei moderato o severo in 38 centri
- Durata dello studi: 24 settimane
- 3 gruppi: 6 dosi da 300mg 2 dose da 300mg + 4 dosi da 100mg e placebo
- Analisi del consumo di sostanze dalla 5 settimana
- Risultati: entrambi i gruppi di trattamento significativamente superiori al placebo
- Esito migliore per concentrazioni plasmatiche superiori a 2ng/ml
- Nessun evento avverso presente in una percentuale di pazienti superiore al 10%. Nessun evento avverso serio.



#### Buprenorfina depot – RBP 6000®

#### ORIGINAL CONTRIBUTION

#### Sustained-Release Buprenorphine (RBP-6000) Blocks the Effects of Opioid Challenge With Hydromorphone in Subjects With Opioid Use Disorder

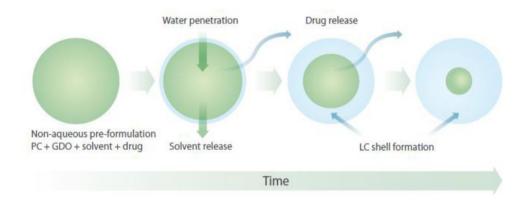
Azmi F. Nasser, PhD,\* Mark K. Greenwald, PhD,† Bradley Vince, MD,‡ Paul J. Fudala, PhD,\* Philip Twumasi-Ankrah, PhD,\* Yongzhen Liu, PhD,\* JP Jones III, PhD,\* and Christian Heidbreder, PhD\*

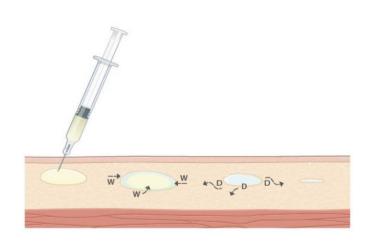
- Blocco dell'effetto soggettivo di rinforzo della somministrazione intramuscolare di idromorfone (6 e 18 mg)
- Il blocco è direttamente proporzionale ai livelli plasmatici di buprenorfina



**CAM 2038 (Camurus)** ha utilizzato un'altra tecnologia che permette di iniettare buprenorfina con un'iniezione settimanale (50 mg/ml) o mensile (356mg/ml)

#### In situ gelling principles







Adv Ther (2017) 34:560-575 DOI 10.1007/s12325-016-0472-9



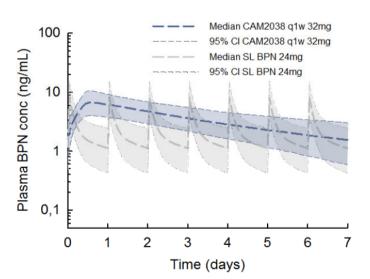
ORIGINAL RESEARCH

Pharmacokinetic Evaluation of Once-Weekly and Once-Monthly Buprenorphine Subcutaneous Injection Depots (CAM2038) Versus Intravenous and Sublingual Buprenorphine in Healthy Volunteers Under Naltrexone Blockade: An Open-Label Phase 1 Study

Muna Albayaty · Margareta Linden · Håkan Olsson · Markus Johnsson · Kerstin Strandgården · Fredrik Tiberg

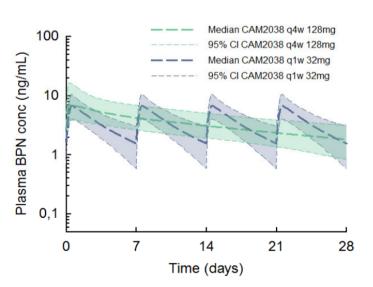
Received: November 3, 2016/Published online: January 9, 2017 © Springer Healthcare 2017

#### Weekly CAM2038 - Daily SL BPN



## Due formulazioni: settimanale (Q1W) e mensile (Q4W)

#### Monthly CAM2038 – Weekly CAM2038



Population PK analysis and modelling based on data four clinical studies (N=236). Diagnostic testing demonstrated predictive BPN concentrations and good agreement between observed and predicted data percentiles





Journal of Pharmaceutical Sciences

Volume 107, Issue 3, March 2018, Pages 942-948



Research Article

Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Transport and Metabolism

A Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling Approach to Predict Drug-Drug Interactions of Buprenorphine After Subcutaneous Administration of CAM2038 With Perpetrators of CYP3A4

Tao Liu, Jogarao V.S. Gobburu 🖇 🖾

https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.10.035

Get rights and content

The purpose of this research is to predict the magnitude of drug-drug interaction (DDI) after coadministration of a strong CYP3A4 inducer or inhibitor.

The strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole was predicted to increase the buprenorphine exposure by 35% for the Q1W and 34% for Q4W formulation, respectively.

Also, the strong inducer rifampin was predicted to decrease the buprenorphine exposure by 26% for both the Q1W and Q4W formulation.

I risultati del lavoro suggeriscono la mancanza di iterazioni clinicamente significative fra CAM 2038 e farmaci inibitori/induttori del CYP3A4

Therefore, no dose adjustment is required when CAM2038 is co-administered with CYP3A4 perpetrators



#### Biodisponibilità

• la biodisponibilità di buprenorphine era 6–8 volte superiore dopo somministrazione di CAM2038 piuttosto che di buprenorfina sublinguale.

#### AEs

 Nessuna evidenza nella frequenza di eventi avversi. Se normalizzato il periodo di osservazione, probabilmente il numero di eventi e minore per CAM2038 seguito da formulazione SL e IV

#### efficacia

- CAM2038 q1w and q4w risultano simili nel determinare le concentrazioni plasmatiche comparando le stesse dosi
- •I due prodotti sono intercambiabili da un punto di vista dell'efficacia

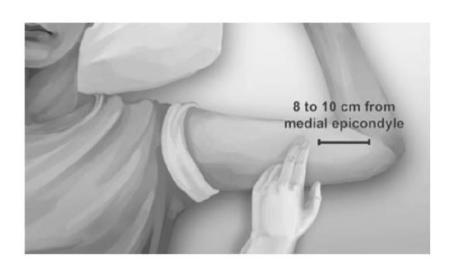


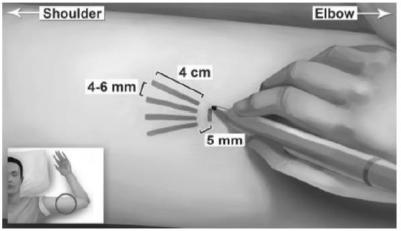
**Probuphine (Braeburn Pharmaceuticals)** approvata da FDA nel 2016 è una formulazione che contiene 80 mg di buprenorfina mescolata con un polimero di etilen-vinil-acetato biocompatibile non biodegradabile espulso da 4 bacchette ( $26 \times 2,5$ mm) impiantate sotto cute.

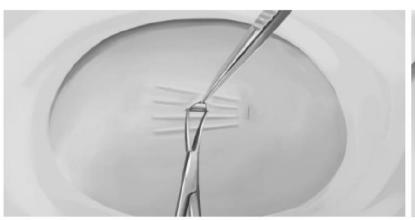
Iniziale rilascio con un picco a 16 ore seguito da una lenta riduzione che porta allo steady state a 21 giorni. Quindi vi è un rilascio costante di buprenorfina fino al 6 mese.

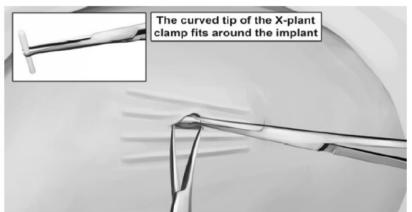
Nessuna evidenza di una fluttuazione dei livelli ematici di buprenorfina come invece succede nella somministrazione sublinguale. Dopo espianto l'emivita della BPN rilasciata è di 24 ore simile alla formulazione SL (1)











**PROBUPHINE** is indicated for the maintenance treatment of opioid dependence in patients who have achieved and sustained prolonged clinical stability on low-to-moderate doses of a transmucosal buprenorphine containing product (i.e., doses of no more than 8 mg per day of Subutex or Suboxone sublingual tablet or generic equivalent).

PROBUPHINE should be used as part of a complete treatment program to include counseling and psychosocial support.

PROBUPHINE is not appropriate for new entrants to treatment and patients who have not achieved and sustained prolonged clinical stability, while being maintained on buprenorphine 8 mg per day or less of a Subutex or Suboxone sublingual tablet or generic equivalent.



PRO-805

• evidenzia la superiorità su placebo

PRO-806

 dimostra superiorità su placebo e non inferiorità a Buprenorfina SL a dosaggio di 12-16 mg/die

PRO-814

 non inferiorità di Probuphine a buprenorfina/naloxone <= 8mg/die</li>

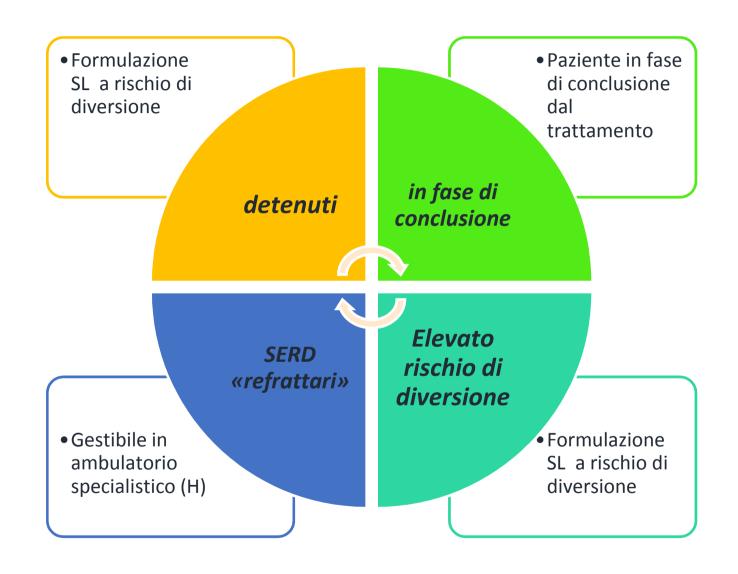


#### Quale l'impatto delle formulazioni long acting

Miglioramento dell'aderenza Riduzione della diversione per I pazienti più gravi Miglioramento dell'aderenza? Aumento della capacità di cpatazione? Cambiamento del setting Riduzione dello stigma



#### Ci possono essere popolazioni specifiche?





#### conclusioni

Superare lo stigma

Aumentare la captazione dei pazienti con OUD

Migliorare l'aderenza alle terapie Aumentare la copertura dei trattamenti agonisti



#### conclusioni

Superare lo stigma

- Popolazione generale
- •Operatori socio sanitari
- •Operatori delle dipendenze

Aumentare la captazione degli OUD

- Modifiche normative
- Capacità di aggancio
- •Contesti differenti

Aderenza alla terapia

•Condividere con i pazienti obiettivi e strumenti

Aumentare la copertura dei trattamenti agonisti





## Thanks for your attention mriglietta@asst-pg23.it

