Appendix 1

As supplied by authors

CRISM National Guideline

for the Clinical Management of

OPIOID USE DISORDER

CIHR IRSC
Canadian Institutes of Health Research
Instituts de recherche en santé du Canada

CRISM-ICRAS
Canadian Research Initiative in Substance Misuse
Initiative Canadienne de Recherche en Abus de Substance

About the Canadian Research Initiative in Substance Misuse

Funded by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), the **Canadian Research Initiative on Substance Misuse (CRISM)** is a national research consortium focused on substance use disorder, comprising four large interdisciplinary regional teams (nodes) representing British Columbia, the Prairie Provinces, Ontario, and Quebec/Atlantic. Each CRISM node is an expert network of research scientists, service providers, policy-makers, community leaders, and people with lived experience of substance use disorder. CRISM's mission is to translate the best scientific evidence into clinical practice and policy change. More information about CRISM can be found at http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/44597.html.

Authors and Contributors

CRISM National Guideline Review Committee*

British Columbia

Evan Wood, MD, PhD, ABIM, FRCPC, Dip. ABAM, FASAM; Nominated Principal Investigator, British Columbia Node of the Canadian Research Initiative in Substance Misuse; Director, British Columbia Centre on Substance Use; Canada Research Chair in Inner City Medicine; Professor of Medicine, University of British Columbia

Keith Ahamad (Clinical Lead), MD, CCFP, CISAM; Division Lead - Addiction, Department of Family and Community Medicine, Providence Health Care; Assistant Professor, University of British Columbia; Clinician Scientist, British Columbia Centre on Substance Use

Nadia Fairbairn, MD, FRCPC, CISAM; Addiction Medicine Physician Lead, St. Paul's Hospital; Assistant Professor, University of British Columbia

Ramm Hering, MD, MSc, CCFP, Dip. PH, Dip. ABAM, FASAM, CCSAM; Physician Lead, Primary Care Substance Use, Island Health; Physician Lead, Victoria Addiction Medicine Consult Service and Rapid Access Addiction Clinic, Island Health; National Board Member, Canadian Society of Addiction Medicine

Leslie Lappalainen, MD, CCFP, Dip. ABAM; Medical Lead for Addiction Medicine, Mental Health and Substance Use Services, Interior Health; Primary Care Physician, Martin Street Outreach Centre (Penticton); Clinical Instructor, University of British Columbia

Zak Matieschyn, NP(Family), MN; Addiction Nurse Practitioner Fellow, British Columbia Centre on Substance Use; Family Nurse Practitioner, Castlegar and Nelson Health Centres

Kenneth W. Tupper, PhD; Director of Implementation and Partnerships, British Columbia Centre on Substance Use; Adjunct Professor, School of Population and Public Health, University of British Columbia

Nader Sharifi, MD, CCFP, Dip. ABAM; Regional Division Head, Addiction Medicine and Addiction Medicine Consultant Physician, Fraser Health; Family Physician, Forensic Psychiatric Hospital; Correctional Physician, Correctional Services Canada; Medical Director, Provincial Health Services Authority Correctional Health Services

Ontario

Benedikt Fischer, PhD; Nominated Principal Investigator, Ontario Node of the Canadian Research Initiative in Substance Misuse; Senior Scientist, Institute for Mental Health Policy Research, Centre for Addiction and Mental Health; Professor, Department and Institute of Medical Science, Faculty of Medicine, University of Toronto

Peter Selby (Clinical Lead), MBBS, MHSc; Clinician Scientist, Addictions, Centre for Addiction and Mental Health; Professor, Family and Community Medicine and Psychiatry and Public Health, University of Toronto

Sharon Cirone, MD; Family Physician in Addiction Medicine and Mental Health

Curtis Handford, MD, CCFP, MHSc; Staff Physician, Department of Family and Community Medicine, St. Michael's Hospital, Toronto; Associate Professor, Department of Family and Community Medicine, University of Toronto

Meldon Kahan, MD, CCFP, FRCPC; Medical Director, Substance Use Service, Women's College Hospital

Alice Ordean MD, CCFP, MHSc, FCFP, Dip. ABAM, FASAM; Medical Director, Toronto Centre for Substance Use in Pregnancy; Medical Consultant, Addiction Medicine Service, St. Joseph's Health Centre; Associate Professor, Department of Family and Community Medicine, University of Toronto

Kathy Pouteau, MD, DTMH; Family Physician, Sioux Lookout

Sheryl M. Spithoff, MD; Physician, Department of Family Medicine, Women's College Hospital; Lecturer, Department of Family and Community Medicine, University of Toronto

Beth A. Sproule, BScPhm, PharmD; Clinician Scientist, Centre for Addiction and Mental Health; Associate Professor, Leslie Dan Faculty of Pharmacy, University of Toronto

Prairie Provinces

T. Cameron Wild, PhD; Nominated Principal Investigator, Prairies Node of the Canadian Research Initiative in Substance Misuse; Professor, School of Public Health, Edmonton Clinic Health Academy, University of Alberta

Ginette Poulin (Clinical Lead), RD, MD, CCFP, CISAM, CMCBT; Medical Director, Addictions Foundation of Manitoba; Assistant Director, International Medical Graduate Program; Director, Mentorship and Clinical Enhancement Program, Postgraduate Medical Education, Max Rady College of Medicine, Rady Faculty of Health Sciences, University of Manitoba; Lecturer, Department of Family Medicine, University of Manitoba

Marita Athaide, BN, BGS, MD, CCFP, FCFP; Brandon, Manitoba

Kulvir Badesha, MD, FRCPC, ABAM Candidate; Clinical Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Max Rady College of Medicine, University of Manitoba; Physician and Assistant Professor, Addictions Unit, Health Sciences Centre, Winnipeg, Manitoba; Physician, Addictions Foundation of Manitoba

Peter R. Butt, MD, CCFP, FCFP; Associate Professor, Department of Family Medicine, College of Medicine, University of Saskatchewan

Laura D. Evans, MD, CCFP, Dip. ABAM, CCSAM, CISAM; Clinical Assistant Professor, Department of Family Practice, Cumming School of Medicine, University of Calgary

Morag Fisher, MBChB, CCSAM; Physician, Manitoba Opioid Support and Treatment Program, Addictions Foundation of Manitoba; Lecturer, Department of Family Medicine, Rady Faculty of Health Sciences, University of Manitoba

Michael R. Isaac, MD, MPH, FRCPC; Public Health and Preventive Medicine Physician; Lecturer, Department of Community Health Sciences, Rady College of Medicine, University of Manitoba

Ronald Lim, MD, CCFP, Dip. ABAM, DFASAM, FISAM, CCSAM; Clinical Assistant Professor, Department of Family Practice and Psychiatry, Cumming School of Medicine, University of Calgary

Richard A. Martin, MD, CCFP, FCFP; Clinical Assistant Professor, Department of Family Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta

Matt Rose, MD, CCFP; Medical Director, Boyle McCauley Health Centre; Assistant Clinical Professor, Department of Family Medicine, University of Alberta

Michael Trew, MD, FRCPC; Clinical Associate Professor, Department of Psychiatry, Cumming School of Medicine, University of Calgary

Quebec-Atlantic

Julie Bruneau, MD, MSc; Nominated Principal Investigator, Quebec-Atlantic Node of the Canadian Research Initiative in Substance Misuse; Co-Principal Investigator, Behavioural and Epidemiology Research Lead, Canadian Network on Hepatitis C; Professor, Family Medicine and Emergency Department, School of Medicine, Université de Montréal; Head, Department of General Medicine, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Marie-Ève Goyer (Clinical Lead), MD, MSc; Physician and Head of Service, Homelessness / Proximity Medicine Stream, Centre de Recherche et d'Aide pour Narcomanes (CRAN), Integrated University Health and Social Services Centres of Centre-Sud-de-l'île-de-Montréal; Clinical Assistant Professor, Family Medicine and Emergency Department, Université de Montréal.

Peter Barnes, MD, MEd, CCFP; Emergency Medicine and Addictions Medicine Physician, Central Health; Clinical Assistant Professor, Discipline of Family Medicine, Discipline of Emergency Medicine, Faculty of Medicine, Memorial University of Newfoundland and Labrador

Patrick Boudreault, BPharm, MSc; Director of External Affairs and Professional Support, Order of Pharmacists of Quebec

Joseph Cox, MD, MSc, FRCPC, FASAM; Associate Professor, Department of Epidemiology, Biostatistics, and Occupational Health, McGill University; Medical Specialist, Public Health and Preventive Medicine, Prevention and Control of Infectious Diseases Service, Regional Public Health Department, Integrated University Health and Social Services Centres of Centre-Sud-de-l'île-de-Montréal; Clinical Director, Chronic Viral Illness Service, McGill University Health Centre – Glen Site

Jacques Dumont, MD, CCFP; General Practitioner; Clinical Professor, Faculty of Medicine, Université Laval

Serge Dupont, MD; Inspector, Collège des médecins du Québec; Practice Enhancement Division, Collège des médecins du Québec

Samuel Hickcox, MD; General Practitioner, Rheumatologist, Psychotherapist, Mental Health and Addictions Hospitalist and Senior Leadership Team Addictions Liaison, Nova Scotia Health Authority

Bruce Hollett, MD; Division Head, Family Medicine, Chronic Pain and Addictions, Geriatric Medicine, Waterford Hospital; Assistant Professor, Family Medicine and Psychiatry, Memorial University of Newfoundland and Labrador

Peter Hooley, MD, CCFP; Medical Director, Queen Street Recovery Clinic, Charlottetown, PEI; Assistant Professor, Department of Family Medicine, Dalhousie University

David Martell, MD, CCFP; Lecturer, Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, Dalhousie University; Peer Reviewer, College of Physicians and Surgeons of Nova Scotia (CPSNS) Methadone Maintenance Therapy (MMT) Practice Support Program; Member, CPSNS MMT Handbook Revision Committee; Board Representative for the Maritime Provinces, Canadian Society of Addiction Medicine

Lynn Miller, DNP, NP, FRE; Policy Consultant, College of Registered Nurses of Nova Scotia

Marie-Chantal Pelletier, MD, LLB; Addiction Medicine Service, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM); Clinical lecturer, Faculty of Medicine, Université de Montréal

Duncan Webster, MD, MA, FRCPC; Division Head, Infectious Diseases, Saint John Regional Hospital; Associate Professor, Faculty of Medicine, Dalhousie University

** NOTE: Committee members participated in guideline development activities in their individual capacity and not as institutional representatives. Patrick Boudreault received authorization from the Order of Pharmacists of Quebec to participate.*

External Reviewers

*Academic Review Panel**

P. Todd Korthuis, MD, MPH; Associate Professor of Medicine and Public Health, Chief, Addiction Medicine Section, Oregon Health and Science University

Barbara Broers, MD; Professor, Unit Head, Addictions, Department of Community Medicine and Primary Care, Geneva University Hospitals

** NOTE: Academic reviewers participated in guideline development activities in their individual capacity and not as institutional representatives.*

Stakeholder Review Panel

Canadian Association of People Who Use Drugs

moms united and mandated to saving the lives of Drug Users

Acknowledgements

The guideline development committee gratefully acknowledges the contributions of the following individuals for primary research, writing, editorial work, and administrative support: Maryam Babaei, Annie Tremblay, and Emily Wagner. The committee also wishes to thank Brit Cooper-Jones, Jessica Jun, Josey Ross, and Daniela Ziegler for their research and writing assistance. The committee also acknowledges the assistance and support of the CRISM Node managers: Denise Adams, Farihah Ali, Nirupa Goel, Sarah Miles, Pamela Sabioni, and Aïssata Sako. In addition, the committee thanks Gina Lepage, Annie Tremblay, Caroline Morissette, Aïssata Sako, Alice Lam, and the team from Stevenson & Writers Inc. for their assistance with translating the Guideline into French.

The committee acknowledges and thanks Jordan Westfall of the Canadian Association of People Who Use Drugs and Donna May of moms united and mandated to saving the lives of Drug Users for their assistance in the stakeholder review process. The committee would like to thank the Communauté de pratique médicale en dépendence for their assistance with the review process in Quebec, as well as Dr. Sherry Stewart and Jennifer Swansburg for their assistance with the review process in the Atlantic provinces, and Dr. Pamela Leece for her valuable feedback. The committee is grateful for contributions and support from l'Ordre des pharmaciens du Québec and the College of Registered Nurses of Nova Scotia.

This work was undertaken, in part, thanks to funding from the Canadian Institutes of Health Research through the Canadian Research Initiative in Substance Misuse.

British Columbia: Funding support was provided by the Canadian Institutes of Health Research through the Canadian Research Initiative in Substance Misuse (SMN–139148) and an Embedded Clinician Researcher Salary Award – Western Canada (TI2-147863), which supports Dr. Keith Ahamad (Clinical Lead); and the Canada Research Chairs program through a Tier 1 Canada Research Chair in Inner City Medicine, which supports Dr. Evan Wood.

Prairies: Funding support was provided by the Canadian Institutes of Health Research through the Canadian Research Initiative in Substance Misuse (SMN–139151).

Ontario: Funding support was provided by the Canadian Institutes of Health Research through the Canadian Research Initiative in Substance Misuse (SMN–139150).

Quebec-Atlantic: Funding support was provided by the Canadian Institutes of Health Research through the Canadian Research Initiative in Substance Misuse (SMN–139149) and by the programme CRAN du CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, which supports Dr. Marie-Ève Goyer (Clinical Lead).

Disclaimer for Healthcare Providers

The recommendations in this guideline represent the view of the national guideline review committee, arrived at after careful consideration of the available scientific evidence and external expert peer review. The application of the recommendations in this guideline does not override the responsibility of healthcare professionals to make decisions appropriate to the needs, preferences and values of an individual patient, in consultation with that patient and their guardian(s) or family members, and, when appropriate, external experts (e.g., specialty consultation). When exercising clinical judgment in the treatment of opioid use disorder, healthcare professionals are expected to take this guideline fully into account while upholding their duties to adhere to the fundamental principles and values of the Canadian Medical Association Code of Ethics, especially: compassion, beneficence, non-maleficence, respect for persons, justice and accountability, as well as the required standards for good clinical practice defined by relevant governing bodies within regional or local jurisdictions. Nothing in this guideline should be interpreted in a way that would be inconsistent with compliance with those duties.

Legal Disclaimer

While the individuals and groups involved in the production of this document have made every effort to ensure the accuracy of the information contained in this treatment guideline, please note that the information is provided “as is” and that CIHR and CRISM make no representation or warranty of any kind, either expressed or implied, as to the accuracy of the information or the fitness of the information for any particular use. To the fullest extent possible under applicable law, CIHR and CRISM disclaim and will not be bound by any express, implied or statutory representation or warranty (including, without limitation, representations or warranties of title or non-infringement).

This guideline is intended to give an understanding of a clinical problem, and outline one or more preferred approaches to the investigation and management of the problem. This guideline is not intended as a substitute for the advice or professional judgment of a healthcare professional, nor is it intended to be the only approach to the management of a clinical problem. We cannot respond to patients or patient advocates requesting advice on issues related to medical conditions. If you need medical advice, please contact a local healthcare professional.

Table of Contents

EXECUTIVE SUMMARY **12**

1.0 INTRODUCTION **14**

1.1 Background 14

1.2 Purpose and Scope 16

1.3 Intended Audience 17

1.4 Guideline Development Methodology 17

1.5 Summary of Recommendations 20

2.0 LITERATURE REVIEW **23**

2.1 Opioid Agonist Treatments 24

2.1.1 Methadone 24

2.1.2 Buprenorphine/naloxone 26

2.1.3 Transition between methadone and buprenorphine/naloxone 27

2.1.4 Comparison of adverse effects associated with methadone and buprenorphine/naloxone 28

2.1.5 Slow-release oral morphine 33

2.2 Withdrawal Management 36

2.2.1 Important safety notice 36

2.2.2 Opioid agonist taper 36

2.2.3 Alpha$_2$-adrenergic agonists 37

2.3 Oral Naltrexone 38

2.4 Psychosocial Treatment and Peer-based Support 39

2.5 Residential Treatment 41

2.5.1 Combining residential treatment with opioid agonist treatment 43

2.6 Specific Considerations for Pregnant Women 43

2.6.1 Opioid agonist treatment 44

2.6.2 Withdrawal management 46

3.0 SUMMARY **47**

4.0 GLOSSARY **51**

5.0 APPENDICES **56**

Appendix 1: Provincial educational and training requirements to prescribe methadone for opioid use disorder 57

Appendix 2: Provincial clinical practice guidelines: Dosing recommendations for methadone 62

Appendix 3: Provincial clinical practice guideline recommendations for clinical visits, UDT, and take-home dosing for methadone 65

Appendix 4: Provincial educational and training requirements to prescribe buprenorphine/naloxone 71

Appendix 5: Provincial drug plan coverage and regulations for prescribing buprenorphine/naloxone 76

Appendix 6: Provincial clinical practice guidelines—recommendations for buprenorphine/naloxone 78

Table A6.1. Dosing recommendations for buprenorphine/naloxone 78

Table A6.2. Recommendations for clinical visits, UDT, and take-home dosing (carries) for buprenorphine/naloxone 80

Appendix 7: Provincial resources for rapid consultation with addiction medicine specialists 82

Appendix 8. DSM-5 Clinical Diagnostic Criteria for Opioid Use Disorder 84

Appendix 9. Guideline methodology and development process 85

REFERENCES **116**

EXECUTIVE SUMMARY

Opioid use disorder (OUD) is one of the most challenging forms of addiction affecting Canadian healthcare systems, and a major contributing factor to the recent rise in opioid-related morbidity and mortality across the country. In recent years, the non-medical use of pharmaceutical opioids and the emergence of highly potent illegally manufactured opioids, such as street fentanyl, have increasingly impacted the evolving landscape of opioid use. A national evidence-based guideline articulating the full range of therapeutic options for the optimal treatment of adults and youth with varying presentations of OUD is needed to support the development of a comprehensive and sustainable strategy for addressing this growing challenge to public health.

While recognizing the full scope of possible OUD treatments, this guideline strongly endorses opioid agonist treatment (OAT) with buprenorphine/naloxone as the preferred first-line treatment for OUD when possible. This is in view of buprenorphine/naloxone's considerable advantages, including a safety profile that is superior to that of methadone. However, this guideline recommends the use of methadone as a first-line therapy when buprenorphine naloxone is contraindicated, and supports the use of methadone as a second-line option when buprenorphine/naloxone treatment proves to have limitations or is ineffective. This guideline also recommends slow-release oral morphine as a potential OAT option in cases where both buprenorphine/naloxone and methadone are ineffective or contraindicated.

This guideline strongly recommends against a treatment strategy involving withdrawal management alone without plans for transition to long-term evidence-based addiction treatment (e.g., OAT), since this approach has been associated with nearly universal relapse and, subsequently, elevated risk of unsafe drug use and/or overdose in comparison to no treatment provision. However, this guideline also acknowledges the importance of strengthening the residential treatment system for the purpose of aiding individuals who expressly wish to cease opioid use without long-term pharmacological treatment and opt for withdrawal management and/or standalone psychosocial treatment and support.

Finally, this guideline supports using a stepped and integrated-care approach where treatment choice or intensity is continually adjusted to accommodate the circumstances and preferences of individual patients over time and recognizes that many individuals may benefit from the

ability to move between evidence-based treatments. This includes intensification (e.g., initiating pharmacotherapy when a non-pharmacotherapy-based strategy is unsuccessful) as well as strategies to de-intensify treatment (e.g., transition from methadone to buprenorphine naloxone, initiation of opioid agonist taper) for successfully stabilized patients who wish to do so.

1.1 Background

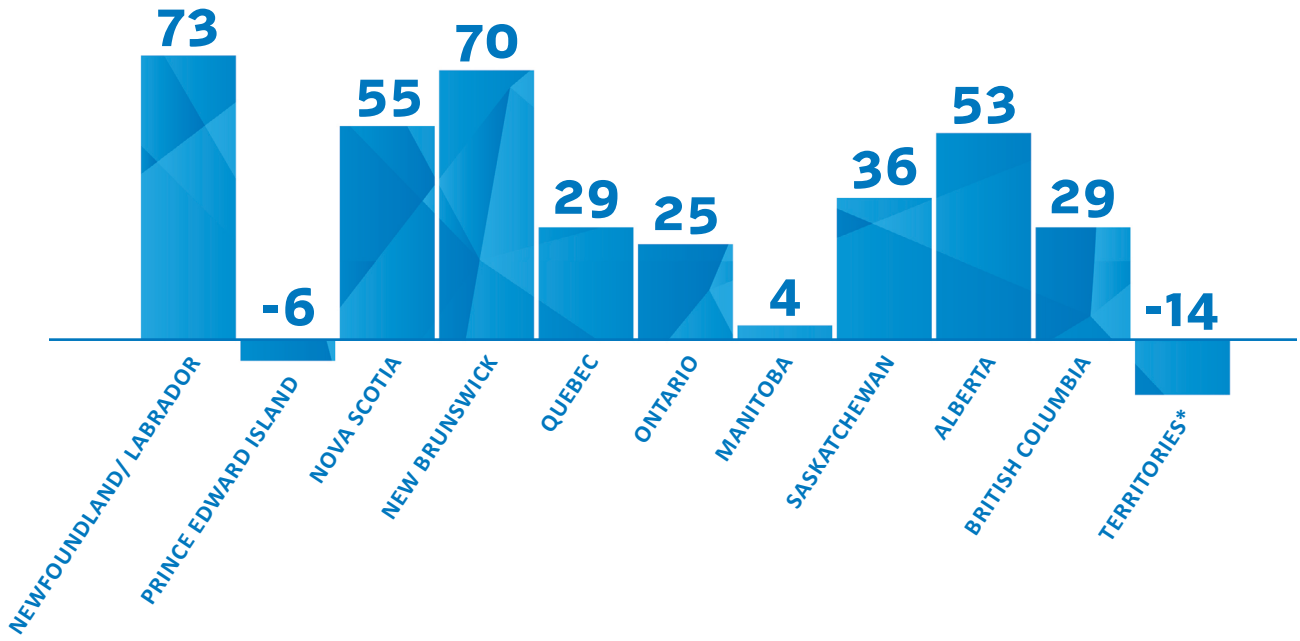
Opioid use disorder (OUD) is defined as a chronic relapsing illness which, though associated with elevated rates of morbidity and mortality, has the potential to be in sustained remission with appropriate treatment. OUD may involve the use of illicitly manufactured opioids, such as heroin or street fentanyl, or the non-medical use of pharmaceutical opioid medications. In recent years, the landscape of opioid use in Canada has increasingly involved the non-medical use of pharmaceutical opioids and a widening range of highly potent synthetic opioids such as illicitly manufactured fentanyl.[1] Recognized as one of the most challenging forms of addiction facing Canadian healthcare systems, OUD is a major driver of the critical rise in overdose deaths across several Canadian provinces.

According to recent national data, at least 2,816 Canadians died from opioid overdose in 2016.[2] While this is the first official national overdose death statistic, provincial overdose death rates over previous years help put the extent of the current opioid emergency into perspective. For example, the number of opioid-related overdose deaths in British Columbia rose by over 87% from 2015 (517) to 2016 (967).[3] Alberta also experienced a spike in overdose deaths in 2016 with 363 fentanyl-related deaths; the province's previous fentanyl-related fatal overdose statistics were 66, 117, and 257 in 2013, 2014, and 2015 respectively.[4, 5] In addition, preliminary reports from Ontario (734 opioid-related deaths in 2015 – a nearly four-fold increase since 1991) also reinforce that untreated OUD is an escalating public health concern.[6] This unprecedented increase in the number of overdose deaths related to fentanyl and other opioids nationwide underscores the urgency of developing a coordinated evidence-based strategy to address OUD and its associated harms.[3, 7, 8]

In an analysis of the impact of the opioid emergency on the country's healthcare resources, the Canadian Centre on Substance Use and Addiction (CCSA) and the Canadian Institute for Health Information (CIHI) recently reported that the average number of opioid use-related hospitalizations per province has increased from nine per day in 2007-2008 to 13 per day in 2014-2015.[8] Figure 1 depicts a province-by-province breakdown of this trend. Importantly, these figures are likely underestimations, as they do not include overdoses that did not involve or require inpatient hospitalization.[8]

Figure 1: Percent increase in significant opioid-poisoning-related♦ hospitalizations per 100,000 population between 2007-2008 and 2014-2015.
Adapted from: Canadian Institute for Health Information, Canadian Centre on Substance Abuse. Data tables: Hospitalizations and Emergency Department Visits Due to Opioid Poisoning in Canada. Ottawa, ON: CIHI; 2016.

*(*Territories include Northwest Territories, Yukon, and Nunavut due to lower volumes.)*



♦ "Significant opioid poisonings" are defined as cases in which opioid poisoning was considered influential to the time spent and treatment received by the patient while in hospital [diagnosis types (M), (1), (2), (W), (X), (Y), (6) or (C), according to the ICD-10-CA codes]. Excludes suspected opioid poisoning hospitalizations.

For many years, methadone has been the most commonly prescribed pharmacotherapy for the clinical management of OUD in Canada.[9] Though more recent literature features a widening range of evidence-based options to address the complex treatment needs of an increasingly diverse patient population, the lack of a comprehensive national guideline has impeded the implementation of these strategies across the country. The development of a cohesive, sustainable, and customizable national OUD care strategy depends on collaboration across multiple domains including public health, clinical care, patients, and peer support groups. The clinical practice recommendations provided in this document are intended to serve as an evidence-based foundation for this collaborative effort.

1.2 Purpose and Scope

The Canadian Research Initiative in Substance Misuse (CRISM) has developed this practice guideline based on current and rigorously reviewed evidence to provide Canadian healthcare professionals with an educational tool and clinical practice recommendations for the treatment of OUD. This guideline is also intended to inform further discussions and collaborations in federal and provincial/territorial policy and program planning. Accordingly, current province-specific training requirements, regulations for prescribing, and dosing schedules for methadone and buprenorphine/naloxone have been provided as appendices.

The guideline presents the scientific and clinical evidence base supporting various OUD treatment approaches, including oral opioid agonist and antagonist pharmacotherapies, as well as withdrawal management strategies, psychosocial interventions, and peer-based support. It is noted that much of the available research evidence in this field involved patients with moderate to severe OUD (as per the DSM-5, see Appendix 8), often with a history of injection heroin use. Thus, this guideline recognizes the need for more studies focused on patients with mild OUD, as well as patients with prescription opioid dependence, who may have fewer comorbidities and may not require intensive pharmacological treatments.

Injectable OAT options, namely diacetylmorphine and hydromorphone, are outside the scope of the present document; however, the guideline review committee acknowledges the body of evidence supporting this treatment approach, which is a standard of care in some international jurisdictions, and emphasizes the need for a dedicated guidance document on injectable opioid treatment options.

While this guideline reviews research evidence regarding the treatment of OUD in the general population, providing pharmacotherapy recommendations that are widely applicable, the committee recognizes the need to develop and implement best practices for treating specific populations, including adolescents and young adults, the elderly, individuals living with concurrent chronic pain, incarcerated individuals, and Indigenous populations (e.g., trauma-informed and culturally optimized care pathways). The evidence presented here is generally extrapolated from studies conducted in adult populations; however, the consensus of the guideline review committee is that the recommendations are equally relevant and applicable to adolescent (aged 12–17 years) and young adult (aged 18–25 years) populations. More specifically—and in line with a recent policy statement from the American Academy of Pediatrics[10]—the committee recommends that any clinician providing care to adolescents and young adults with moderate to severe OUD should consider offering first-line pharmacotherapy options where indicated and appropriate. If administration of pharmacotherapy to this patient population is beyond their scope of practice or expertise,

the care provider should refer such patients to a healthcare professional with experience in the treatment of adolescents and young adults with substance use disorders.

Additionally, while this document offers a brief overview of the available evidence specifically related to OUD treatment in pregnant women, it emphasizes the importance of specialist referral and further research and training in this area. Given that specific OUD treatment modalities are governed by provincial regulations, provincial discussions concerning the facilitation of access to OUD treatments for these populations is paramount.

Although harm reduction approaches are outside the scope of the evidence reviewed in this document, the guideline review committee strongly recommends the inclusion of harm reduction services, such as take-home naloxone, sterile needle distribution programs, and supervised consumption or injection services, in the continuum of care for OUD. This recommendation is in line with a well-established and growing body of evidence demonstrating the effectiveness of harm reduction services in reducing HIV and hepatitis C transmission and overdose deaths, while serving as a crucial point of access to further information and care.[11-20]

Finally, detailed treatment procedures and dosing protocols are province-specific and therefore outside the scope of this document. Healthcare professionals should refer to provincial guidelines for this information.

1.3 Intended Audience

This national practice guideline is intended for use by physicians and allied healthcare providers, nurse practitioners, pharmacists, medical educators, or clinical care case managers with or without specialized experience in addiction treatment. Additionally, this guideline may serve as a resource for policymakers and healthcare administrators at the provincial and national levels for the development of evidence-based strategies and programs to address the current gaps in addiction care, addiction medicine training, and treatment access policies across the country.

1.4 Guideline Development Methodology

Please refer to Appendix 9 for a comprehensive description of the guideline development methodology. A brief summary is provided below.

Funding and Committee Membership

Guideline development activities were entirely supported by internal funding from the CIHR Canadian Research Initiative in Substance Misuse (CRISM), without support from the pharmaceutical industry or associated stakeholders.

Between 7-18 individuals were invited to participate from each regional CRISM node; ultimately, an interdisciplinary committee of 43 individuals was assembled. Consistent with best practices for guideline development, CRISM used the AGREE-II instrument[21] throughout development and revision phases to ensure the guideline met international standards for transparency, high quality, and methodological rigour.

Conflict of Interest Policy

The Guidelines International Network's Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts[22] was used as a framework in the development of this guideline. In brief, committee members were asked to disclose all sources and amounts of direct and indirect remuneration from industry, for-profit enterprises, and other entities (i.e., direct financial conflicts) that could potentially introduce real or perceived risk of bias. In addition, committee members were asked to report indirect conflicts of interest, such as academic advancement, clinical revenue, and professional or public standing that could potentially influence interpretation of evidence and formulation of recommendations.

No committee members were excluded from participation due to direct financial conflicts of interest. Five committee members disclosed direct financial conflicts in the form of paid consulting or advisory board participation (*n* = 2; total remuneration range $3,000 - $7,000), and/or paid honoraria for lectures/training (*n* = 4; total remuneration range $1,000 - $2,000) for Indivior Inc. in the past five years; none were active at the time of participation. To mitigate potential, perceived, or real risk of bias, these five individuals were asked to recuse themselves from the final review and approval process, which included formal endorsement of the 11 clinical recommendations made in the guideline. Additional details regarding the conflict of interest policy can be found in Appendix 9.

Evidence Selection and Review

Guideline content and recommendations are based on a structured review of the literature, and used a traditional hierarchy to identify relevant research evidence, whereby meta-analyses of randomized clinical trials were given the most weight, followed by individual clinical trials, observational reports, and expert opinion.[23, 24] Independent CRISM medical writers identified and selected studies included in the literature review and compiled evidence summaries for the committee's review and consideration.

Development and Approval of Recommendations

The committee used the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) tool to evaluate the evidence base and clinical recommendations.[23] The GRADE system

takes into account the quality of evidence (based on a range of factors including study design, risk-benefit ratios, potential biases, and scope and consistency of results) to determine the strength of recommendations.[25, 26] Please refer to Appendix 9 for a more detailed description of the GRADE system and how it was utilized in the development of this guideline.

The consensus of committee members was sought and secured through email communication and tracked document review and revision. The draft guideline and supporting materials were circulated to the committee for two rounds of review in February and March 2017 respectively, and feedback was collated and incorporated into a revised draft for external review.

External Review and Final Approval

Following the two rounds of committee review, the revised guideline was circulated for external review to two international experts and two national stakeholder groups, the Canadian Association of People Who Use Drugs (CAPUD) and moms united and mandated to saving the lives of Drug Users (mumsDU). Final approval and comment was sought from all committee members (excluding individuals with direct conflicts of interest) in August 2017.

Future Updates

The national CRISM consortium will conduct annual reviews of the relevant research literature and update the guideline as required to ensure that advancements in the field reach the intended audience in a timely and effective manner.

1.5 Summary of Recommendations

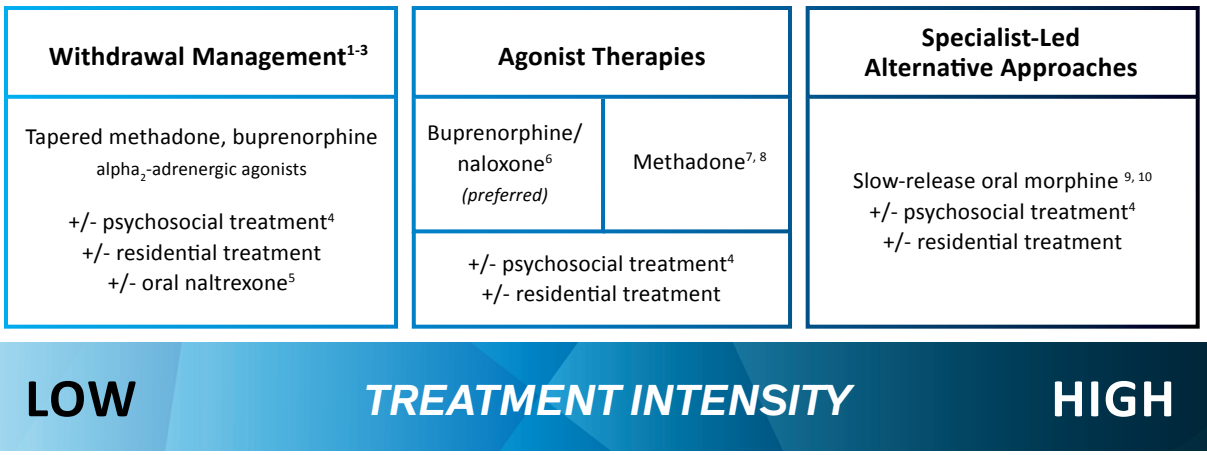
Recommended first- and second-line treatment options	*Quality of evidence*	*Strength of recommendation*	*Refer to evidence summary (pp.)*
Initiate opioid agonist treatment (OAT) with buprenorphine/naloxone whenever feasible to reduce the risk of toxicity, morbidity and mortality, as well as to facilitate safer take-home dosing.	High	Strong	24-30, Table 2
For individuals responding poorly to buprenorphine/naloxone, consider transition to methadone treatment.	High	Strong	24-27, Table 1
Initiate OAT with methadone when treatment with buprenorphine/naloxone is not the preferred option.	High	Strong	24-29, Table 1
For individuals with a successful and sustained response to methadone who express a desire for treatment simplification, consider transition to buprenorphine/naloxone, since its superior safety profile allows for more routine take-home dosing and less frequent medical appointments.	Moderate	Strong	24-30, Table 1
Alternative or adjunct treatment options	*Quality of evidence*	*Strength of recommendation*	*Refer to evidence summary (pp.)*
In patients for whom first- and second-line treatment options are ineffective or contraindicated, OAT with slow-release oral morphine (ideally prescribed as once-daily witnessed doses) can be considered. Slow-release oral morphine treatment should only be prescribed by physicians with a Section 56 exemption to prescribe methadone, or following consultation with an addiction practitioner experienced in OAT with slow-release oral morphine.	Moderate	Strong	33-35

Offering withdrawal management alone (i.e., detoxification without immediate transition to long-term addiction treatment†) should be avoided, since this approach has been associated with increased rates of relapse, morbidity, and mortality.	Moderate	Strong	36-38
When withdrawal management (without transition to OAT) is pursued, provide supervised slow (>1 month) opioid agonist taper (in an outpatient or residential treatment setting) rather than a rapid (<1 week) taper. During opioid-assisted withdrawal management, patients should be transitioned to long-term addiction treatment† to help prevent relapse and associated health risks.	Moderate	Strong	36-38
For patients with a successful and sustained response to OAT who wish to discontinue OAT (i.e., desiring medication cessation), consider a slow taper approach (over months to years, depending on the patient). Ongoing addiction care should be considered upon cessation of opioid use.	Moderate	Strong	36-38
Psychosocial treatment interventions and supports should be routinely offered but should not be viewed as a mandatory requirement for accessing OAT.	Moderate	Strong	39-43
Oral naltrexone can also be considered as an adjunct medication if cessation of opioid use is achieved.	Low	Weak	38
Adjunct harm reduction strategies	***Quality of evidence***	***Strength of recommendation***	***Refer to evidence summary (pp.)***
Information and referrals to take-home naloxone programs and other harm reduction services (e.g., sterile injection supplies), as well as other general healthcare services, should be routinely offered as part of standard care for opioid use disorders.	Moderate	Strong	17, 23

Opioid agonist treatment (OAT): *Long-term treatment with an opioid agonist medication recognized for use in the treatment of opioid use disorder.*

† ***Long-term addiction treatment****: In this context, "addiction treatment" refers to continued care for opioid use disorder delivered by an experienced care provider, which could include pharmacological treatment [opioid agonist treatment (OAT) or antagonist treatment], evidence-based psychosocial treatment, residential treatment, or combinations of these treatment options. In isolation, withdrawal management, harm reduction services, low-barrier housing and unstructured peer-based support would not be considered "addiction treatment". OAT may be provided in an outpatient or in an inpatient addiction-treatment setting.*

Figure 2. Clinical management of opioid use disorder



Harm Reduction[11-13]

Across the treatment intensity spectrum, evidence-based harm reduction should be offered to all, including:

- Education re: safer use of sterile syringes/needles and other applicable substance use equipment
- Access to sterile syringes, needles, and other supplies
- Access to Take-Home-Naloxone (THN) kits
- Access to Supervised Injection Services (SIS) / Supervised Consumption Services (SCS)

References for Figure 2

1 Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2013;2:CD003409.

2 Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD002025.

3 Gowing L, Farrell MF, Ali R, White JM. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 20142016;5:CD002024.

4 Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD005031.

5 Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD001333.

6 Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev 2014;2:CD002207.

7 Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD002209.

8 Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD002208.

9 Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD009879.

10 Jegu J, Gallini A, Soler P, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Slow-release oral morphine for opioid maintenance treatment: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2011;71(6):832-843.

11 Potier C, Laprevote V, Dubois-Arber F, Cottencin O, Rolland B. Supervised injection services: what has been demonstrated? A systematic literature review. Drug Alcohol Depend. 2014;145:48-68.

12 McDonald R, Strang J. Are take-home naloxone programmes effective? Systematic review utilizing application of the Bradford Hill criteria. Addiction. 2016;111(7):1177-1187.

13 MacArthur GJ, van Velzen E, Palmateer N, et al. Interventions to prevent HIV and Hepatitis C in people who inject drugs: A review of reviews to assess evidence of effectiveness. Int J Drug Policy. 2014;25(1):34-52.

2.1 Opioid Agonist Treatments

There is substantial research evidence that OAT with either methadone or buprenorphine/naloxone is significantly more effective than non-pharmacological treatments in retaining individuals in treatment and suppressing illicit opioid use.[27-31] In addition, a strong body of evidence demonstrates that OAT is effective in reducing morbidity and mortality,[32-43] and reducing risk of HIV and hepatitis C infections among people who inject drugs.[44-48]

The choice of OAT depends on several patient-specific factors, such as initial presentation, comorbidities (e.g., HIV, hepatitis C, advanced liver disease, prolonged QTc interval), drug-drug interactions, patient preference, treatment history and response to treatment, as well as prescriber experience and appropriate authorizations (i.e., Section 56 exemption to prescribe methadone).

Regardless of the type of treatment, OAT should incorporate provider-led counselling, motivational interviewing, long-term substance use monitoring, provision of comprehensive primary care, and referrals to psychosocial treatment interventions and psychosocial supports as appropriate, with specialist care as required, to optimize physical and mental wellness as the patient progresses in recovery.

2.1.1 Methadone

Methadone is a long-acting synthetic opioid that acts as a full agonist at the mu (μ) opioid receptor. At a therapeutic dosage, methadone prevents opioid withdrawal, reduces opioid cravings, and blocks the euphoric effects of other opioids.[49] Methadone has been extensively studied and widely prescribed as a first-line option for OUD treatment since 1964. From the earliest studies conducted on the topic, results have shown that methadone treatment is effective in reducing and/or eliminating heroin use and related mortality and criminality rates.[50, 51]

However, compared to many other opioids, methadone has an increased risk of toxicity and adverse events due to its long elimination half-life (i.e., ~24–36h on average[49]), narrow therapeutic index, and high potential for interactions with alcohol and other drugs, particularly benzodiazepines.[52, 53] For example, in the U.S., after controlling for the total number of prescriptions dispensed, methadone-related emergency room visits occur at a rate that is approximately six and 23 times higher than those attributed to oxycodone and hydrocodone, respectively.[41] Moreover, methadone was detected in more than a third of all pharmaceutical opioid-related overdose deaths in the U.S., even though methadone accounts for fewer than 5% of annual opioid prescriptions nationwide.[41] This is consistent with the results of a recent study that reported that approximately 25% of pharmaceutical-opioid-related deaths in British Columbia involved methadone.[54]

The significantly increased risk of overdose death during early stages of methadone treatment (i.e., during initiation, titration, and dose stabilization) and immediately after discontinuing OAT

(i.e., following taper or dropout) has been well described.[55, 56] Methadone has also been associated with elevated risk of overdose when diverted and used by individuals other than the individual to whom it has been prescribed.[57, 58] Supervised dosing until patients are stabilized remains one of the more effective methods of preventing methadone-related overdose deaths.[59, 60]

When dispensed and used as directed, there is considerable evidence demonstrating that methadone is safe and effective for the treatment of OUD and prevention or reduction of related harms.[27, 29, 37, 49] A 2009 review of 11 randomized controlled trials (RCTs) evaluating methadone in comparison to non-pharmacological treatments demonstrated the superiority of methadone in terms of patient retention and reduction of heroin use, and provided moderate-quality evidence for its comparative effectiveness in reducing criminality and mortality.[29] A more recent systematic review, including seven RCTs and 15 reviews or meta-analyses, reached similar conclusions regarding the safety and efficacy of methadone.[27]

Studies have found that methadone yields optimal treatment outcomes at doses of 80mg/day or higher, and that in some patients, doses above 120mg/day may be required for full opioid blockade and full suppression of withdrawal symptoms.[61-64] A 2003 systematic review of 21 studies, including 11 RCTs, examined the outcomes for four different dose ranges: low (1–39mg/day), medium (40–59mg/day), high (60–109mg/day), and very high (more than 110mg/day), and found that methadone doses ranging between 60–120mg/day or higher were more effective at retaining individuals in treatment and reducing illicit opioid use compared to lower doses.[61]

Higher methadone doses have also been significantly associated with reduced heroin and cocaine use during treatment and fewer and less severe withdrawal symptoms.[61, 65] In addition, methadone, particularly at higher doses (≥100mg/day), has been independently associated with increased adherence to antiretroviral therapy and improved virologic outcomes (e.g., lower HIV viral loads, higher CD4 counts) in HIV-positive individuals.[66-68] The wide range of effective doses for methadone is due to the high level of inter-individual variability in methadone pharmacokinetics and metabolism.[49] Therefore, after ruling out medical contraindications (e.g., prolonged QTc and contraindicated concurrent medication), determination of optimal methadone dosing necessitates careful individualized dose titration during the induction phase, as opposed to protocol-driven approaches.[49]

Of note, a significantly increased risk of overdose death has been observed at the beginning of methadone treatment (i.e., during initiation, titration, and dose stabilization), and immediately after discontinuing any OAT (i.e., following taper or dropout).[55, 56] Consequently, particular attention and effort should be directed at retention in treatment and careful patient-specific dose titration until the optimal stable dose is determined (i.e., the minimum dose required to fully alleviate withdrawal symptoms for approximately 24 hours without causing sedation or any other negative side effects).

2.1.2 Buprenorphine/naloxone

Buprenorphine is a long-acting partial mu (μ) opioid receptor agonist that can relieve opioid withdrawal symptoms and cravings for 24 hours or longer when absorbed sublingually. The average elimination half-life of buprenorphine is 37 hours,[69] although research shows a wide inter-individual variation in half-life (24 to 69 hours) following sublingual administration.[70, 71] While its higher affinity for the opioid receptor enables buprenorphine to displace other opioids, its maximal opioidergic agonist effect is lower than full opioid agonists (e.g., methadone, morphine, and heroin) due to its limited activating effect on the mu (μ) receptor.[72] This "ceiling effect" lowers the risk of respiratory depression, side effects, and non-medical use, and contributes to the superior safety profile of buprenorphine.[73] The safety profile of buprenorphine is further augmented through co-formulation with naloxone, an opioid antagonist that reduces the risk of diversion and non-medical use.[74, 75] The naloxone component exerts no antagonist effect when taken sublingually as directed, but can precipitate withdrawal symptoms in opioid-tolerant individuals if injected.

A 2014 meta-analysis of 31 randomized controlled trials demonstrated the superiority of buprenorphine/naloxone over placebo for treatment retention at doses greater than 2mg/day.[30] For suppression of illicit opioid use, moderate-quality evidence showed that higher doses of buprenorphine (≥16mg) were more effective than placebo.[30]

Early trials comparing buprenorphine/naloxone to methadone have been critiqued for using lower buprenorphine/naloxone doses and slower induction protocols than current practice standards.[76] A 2014 meta-analysis found that lower doses (≤6mg/day) of buprenorphine were less effective at retaining patients in treatment than the lower methadone doses (≤40mg/day). However, at medium (7–16mg/day) and high (≥16mg/day) doses, buprenorphine was found to be equivalent to medium and high methadone doses of 40–85mg/day and ≥85mg/day, respectively, for both treatment retention and reduction of opioid use.[30]

In the case of flexible dose studies, where the dose is adjusted to individual needs, rather than participants being randomly assigned to a fixed dose, the same meta-analysis yielded high-quality evidence that buprenorphine/naloxone was less effective than methadone in retaining participants in treatment.[30] However, for participants who did remain in treatment, moderate-quality evidence showed that both treatments were equally efficacious at suppressing illicit opioid use, as assessed by urinalysis or self-report.[30]

A 2016 meta-analysis of six RCTs evaluated methadone and buprenorphine/naloxone for the treatment of pharmaceutical opioid-dependent individuals.[77] The authors found that buprenorphine/naloxone was superior to withdrawal management or psychological treatment alone in terms of retention in treatment, frequency of adverse events (moderate-quality evidence), and reduction in non-medical opioid use (low-quality evidence from three studies).

In studies comparing buprenorphine/naloxone and methadone, no difference was found for treatment retention (low-quality evidence from three studies), self-reported opioid use or opioid-positive urine drug tests (moderate-quality evidence from two studies), or reported adverse events (moderate-quality evidence from two studies) for this specific population.[77] While further study is needed, the research currently available comparing methadone and buprenorphine/naloxone suggests that both treatments appear equally efficacious in the treatment of pharmaceutical opioid-dependent individuals.

A 2009 meta-analysis examining the efficacy of treatment among individuals who use both heroin and cocaine found that OAT, particularly methadone-based treatment, reduced cocaine use.[78] However, review authors caution that the included studies did not account for the possible impact of psychosocial elements or other environmental factors. A more recent meta-analysis found no significant differences between methadone and buprenorphine/naloxone, but that neither treatment was effective in reducing concurrent cocaine use.[30]

2.1.3 Transition between methadone and buprenorphine/naloxone

Several clinical trials demonstrate the feasibility of transitioning from low to moderate methadone doses (up to 60–70mg/day) to buprenorphine/naloxone.[79] Although this practice must be individually tailored, it generally involves a gradual methadone dose reduction or switching to a short-acting opioid prior to buprenorphine/naloxone induction. For conversion directly from methadone, buprenorphine/naloxone should be initiated no sooner than 24 hours, preferably 36–72 hours, after the last dose of methadone in order to minimize the risk of precipitated withdrawal.[80, 81] When transitioning from methadone doses greater than 70mg/day, there is an increased risk of significant withdrawal symptoms and consequent relapse; adjunct medications and/or inpatient treatment (e.g., medical withdrawal management programs) may be required for safe conversion in such cases.[79]

Conversely, transition from buprenorphine/naloxone to methadone is relatively uncomplicated since this represents a shift from a partial agonist to a full agonist.[82, 83] Generally, the first dose of methadone can be administered within 24 hours of the last dose of buprenorphine/naloxone, using established standards for methadone induction in opioid-tolerant patients. Given the relative ease of transitioning from buprenorphine/naloxone to methadone, a clinical trial was conducted in 2007 to compare a stepped care strategy—which involved treatment initiation with buprenorphine/naloxone at doses up to 32mg/day and a transition to methadone if necessary—to standard methadone treatment.[84] This study found that the stepped care approach was equally efficacious compared to optimally delivered methadone treatment, and the authors concluded that these results, in combination with buprenorphine's superior safety profile, were sufficient to warrant broader implementation of buprenorphine/naloxone as a first-line treatment for OUD.[84]

Clinicians with limited experience in managing transitions between treatments are advised to consult an addiction medicine specialist before initiating the process.

2.1.4 Comparison of adverse effects associated with methadone and buprenorphine/naloxone

The main advantages and disadvantages of methadone and buprenorphine/naloxone are summarized in Table 1.

The ‘‘ceiling effect” of buprenorphine/naloxone reduces its overdose potential in comparison to methadone, resulting in a superior safety profile. A recent study conducted in the U.K. of over 19 million prescriptions over a six-year period found that buprenorphine/naloxone was six times safer than methadone in terms of overdose risk.[85] Similarly, other studies have found that the risk of non-medical use and fatal overdose associated with methadone is four times higher than buprenorphine,[86-88] while recent reports and an expert panel have also highlighted the substantial risks of fatal overdose during methadone treatment initiation.[49, 56] Buprenorphine/naloxone has a lower potential for respiratory depression, and standard OAT doses are well below the opioid-naïve threshold lethal dose.[32] In comparison, the standard methadone doses used in OUD treatment often exceed the opioid-naïve threshold lethal dose.[87]

The superior safety profile of buprenorphine/naloxone also permits greater flexibility and patient autonomy, allowing for earlier provision of take-home doses than methadone, and unobserved home inductions where circumstances permit (e.g., stable housing) and when no contraindications are present (e.g., sedative use). Previous research has demonstrated that patient outcomes are not improved when buprenorphine/naloxone is provided via daily witnessed ingestion compared to take-home dosing regimens,[89-91] and there is some evidence that quick transition to take-home dosing can improve treatment compliance and retention.[92, 93] Additionally, research has shown that unobserved buprenorphine/naloxone inductions are comparable to office-based inductions in terms of safety, patient retention, and reduction in opioid use.[94-97]

Importantly, however, buprenorphine/naloxone initiation requires the patient to be in moderate withdrawal prior to induction, in order to avoid precipitated withdrawal. Therefore, buprenorphine/naloxone may not be appropriate for all patients due to individual factors such as intolerable symptoms during treatment initiation.[98] In these cases, medically supervised buprenorphine/naloxone induction in an inpatient setting (i.e., inpatient withdrawal management or residential treatment) could facilitate more intensive monitoring, support, and symptom management for patients during challenging inductions.

Methadone has a higher potential for drug-drug interactions with many common medications (e.g., antibiotics, antidepressants, antiretrovirals), most notably with benzodiazepines.[55, 99-101]

For example, a retrospective analysis of buprenorphine/naloxone and methadone poisoning cases reported to the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS) between 2002 and 2010 showed that among the 692 methadone-related cases and 72 buprenorphine-related cases identified, the clinical toxic effects associated with concomitant use of benzodiazepines were more severe with methadone than with buprenorphine, particularly concerning the occurrence of coma (22.4% vs. 5.6%), respiratory arrest (4.5% vs. 0), hypotension (11.8% vs. 2.8%) and cardiac arrest (1.9% vs. 0).[102]

Methadone can cause a clinically significant prolongation of the QTc interval, particularly at higher doses over 100mg/day.[103-105] Due to this QTc-prolonging effect, methadone can increase the risk of Torsade de Pointes, a rare, but potentially fatal, cardiac arrhythmia.[52] Conversely, buprenorphine/naloxone has not been associated with QTc prolongation,[104] and case series have reported that transitioning methadone-treated patients who develop Torsades de Pointes to buprenorphine/naloxone reverses the condition, with the QTc interval returning to pre-treatment values within a few weeks.[106-108] In view of these findings, buprenorphine/naloxone should be considered the preferred first-line OAT option for patients with cardiac disease or other risk factors for Torsades de Pointes, such as genetically-inherited cardiac repolarization defects, electrolyte imbalances, and concomitant use of other QTc-prolonging agents.[103, 109, 110]

While opioid use is more prevalent among men, study outcomes are generally not reported in terms of gender. The few studies that have examined the influence of gender and/or sex reported no differences between men and women in risks or outcomes of buprenorphine/naloxone- or methadone-based OAT.[106, 107] More research is needed to explore gender- and sex-related differences in risks (e.g., Torsade de Pointes incidence) and on various outcomes during OAT.

Long-term opioid use, including OAT, may lead to abnormalities in the endocrine system, mainly affecting the gonadal axis and leading to hypogonadism.[113, 114] In line with this, low testosterone levels and erectile dysfunction have been associated with long-term opioid use, including OAT.[115] A meta-analysis of four studies comparing the effect of buprenorphine/naloxone to methadone on erectile dysfunction in men receiving OAT showed that methadone was associated with a significantly higher frequency of sexual dysfunction than buprenorphine.[111] Because several factors may influence sexual dysfunction among men receiving OAT, the authors concluded that additional studies are required to identify other clinical factors associated with sexual dysfunction among methadone patients.[116] Nonetheless, clinicians should inquire about sexual dysfunction in OAT patients and monitor testosterone levels so that sexual dysfunction and related symptoms may be treated appropriately.

Patient-reported concerns with methadone also include the potential for tooth decay, which has been largely under-studied and possibly under-acknowledged by care providers.[117] There are several oral side effects common to all opioid medications, such as suppressed salivary secretion and bruxism.[112-115] In addition, the high-sucrose syrup often used to administer methadone could further contribute to development of dental caries.[117] Conversely, buprenorphine/naloxone is less frequently associated with oral health issues compared to methadone, with the exception of a small case series (n=11) that reported that sublingual buprenorphine/naloxone can reduce salivary pH and buffering capacity, which could, in turn, potentially increase the risk of dental caries.[115] While more research is needed to confirm these findings, clinicians should be aware of these oral health risks and provide referrals to low-cost or free local dental care services when available.

Table 1. Advantages and disadvantages of methadone vs. buprenorphine/naloxone

Methadone	Buprenorphine/Naloxone
Advantages	
• Potentially better treatment retention, particularly in patients with higher-intensity OUD (e.g., long history of opioid use, injection heroin use, high tolerance, and frequent use), or at high risk of drop out[1-3] • May be more effective for withdrawal-symptom control in chronic, severe OUD[2, 3] • Treatment initiation may be easier • No maximum dose • Approved in Canada for the indication of pain control	• Health Canada exemption is not required to prescribe buprenorphine/naloxone in most provinces and territories (see Appendices 4 & 5) • Lower risk of overdose due to partial agonist properties and ceiling effect for respiratory depression (in the absence of benzodiazepines or alcohol)[4-6] • Lower risk of public safety harms if diverted[7, 8] • Milder side effect profile[2, 3] • Easier to transition from buprenorphine/naloxone to methadone if treatment is unsuccessful[2, 3] • Shorter time to achieve therapeutic dose (1-3 days)[9-11] • Lower risk of toxicity and drug-drug interactions[12] • Milder withdrawal symptoms when discontinuing treatment, may be a better option for individuals with lower-intensity opioid dependence (e.g., oral opioid dependence, infrequent or no injection use, short history of OUD), and individuals planning to taper off OAT in a relatively short period of time[2, 3] • Optimal for rural and remote locations where access to care is limited, methadone prescribers are lacking, and/or where daily witnessed ingestion at a pharmacy is not feasible • More flexible dosing schedules, including alternate-day dosing, earlier provision of 1- to 2-week take-home prescriptions, and unobserved home inductions support patient autonomy and can reduce costs[14-17] • Easier to adjust and re-titrate following missed doses, due to its partial agonist properties

Disadvantages

- Health Canada exemption is required to prescribe methadone in all provinces and territories
- Higher risk of overdose[4-6]
- More often prescribed as witnessed doses; prescription of take-home doses typically use slow graduated schedule (e.g., increase of 1 take-home dose per week every ~4 weeks; see Appendix 3), which can be inconvenient or not feasible for some patients
- More severe side-effect profile (e.g., somnolence, erectile dysfunction, cognitive blunting)[2, 3]
- Longer time to achieve therapeutic dose (several weeks)[17]
- Can be more challenging to transition from methadone to buprenorphine/naloxone if treatment is unsuccessful[2, 3]
- Higher risk of public safety harms if diverted[7, 8]
- Higher potential for adverse drug-drug interactions (e.g., antibiotics, antidepressants, antiretrovirals)[12]
- Associated with QTc prolongation and increased risk of cardiac arrhythmia in patients prescribed higher doses, with pre-existing risk factors, and/or taking other medication(s) that prolong QTc interval[2, 3]
- Can be more expensive if prescribed as daily witnessed doses, mainly due to fees associated with dispensing and witnessed ingestion[15-16]
- Potentially lower treatment retention, particularly in higher-intensity OUD[1]
- May cause precipitated withdrawal if appropriate dose-induction protocols are not followed[11]
- Withdrawal-symptom suppression may be inadequate for individuals with high opioid tolerance[2, 3]
- Reversing effects of overdose can be challenging due to pharmacology of buprenorphine (high affinity for opioid receptors, long half-life)[12]
- Patients require education on how to take sublingual doses correctly (i.e., hold under tongue until dissolved—up to 10 minutes; do not drink or smoke, and minimize swallowing)
- Non-adherence to treatment may require frequent re-inductions

References for Table 1:

1 Mattick et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2014(2): CD002207.

2 Maremmani & Gerra. Buprenorphine-based regimens and methadone for the medical management of opioid dependence: selecting the appropriate drug for treatment. Am J Addict 2010;19:557-68.

3 Bonhomme et al. Opioid addiction and abuse in primary care practice: a comparison of methadone and buprenorphine as treatment options. J Natl Med Assoc 2012;104:342-50.

4 Dasgupta et al. Post-marketing surveillance of methadone and buprenorphine in the United States. Pain Med. 2010;11(7):1078-1091.

5 Bell et al. Comparing overdose mortality associated with methadone and buprenorphine treatment. Drug and Alcohol Depend. 2009;104(1-2):73-77.

6 Marteau et al. The relative risk of fatal poisoning by methadone or buprenorphine within the wider population of England and Wales. BMJ Open. 2015;5(5):e007629.

7 Maxwell & McCance-Katz. Indicators of buprenorphine and methadone use and abuse: what do we know? Am J Addict. 2010;19(1):73-88.

8 Lofwall & Walsh. A review of buprenorphine diversion and misuse: the current evidence base and experiences from around the world. J Addict Med. 2014;8(5):315-326.

9 D'Onofrio et al. Emergency Department-Initiated Buprenorphine for Opioid Dependence with Continuation in Primary Care: Outcomes During and After Intervention. J Gen Intern Med. 2017; 32(6): 660-666.

10 Liebschutz et al. Buprenorphine treatment for hospitalized, opioid-dependent patients: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2014 Aug;174(8):1369-76.

11 Kraus et al. Statement of the American Society Of Addiction Medicine Consensus Panel on the use of buprenorphine in office-based treatment of opioid addiction. J Addict Med. 2011 Dec;5(4):254-63.

12 Moody. Metabolic and toxicological considerations of the opioid replacement therapy and analgesic drugs: methadone and buprenorphine. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9(6):675-697.

13 Nielsen S et al. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. Cochrane Database Syst Rev. 2016 May 9;(5):CD011117.

14 Holland R, Maskrey V, Swift L, et al. Treatment retention, drug use and social functioning outcomes in those receiving 3 months versus 1 month of supervised opioid maintenance treatment. Results from the Super C randomized controlled trial. Addiction. 2014;109(4):596-607.

15 Lee JD et al. Unobserved "home" induction onto buprenorphine. J Addict Med. 2014;8(5):299-308.

16 Baser et al. Cost and utilization outcomes of opioid-dependence treatments. Am J Manag Care. 2011;17 Suppl 8:S235-248.

17 Barnett. Comparison of costs and utilization among buprenorphine and methadone patients. Addiction. 2009;104(6):982-992.

2.1.5 Slow-release oral morphine

Slow-release oral morphine (24-hour formulation) is widely used for pain management, but there is also a growing evidence base for its use as an OAT medication. Slow-release oral morphine has been approved for clinical use in the treatment of OUD in Austria since 1998, Slovakia and Slovenia since 2005, Bulgaria and Luxembourg since 2006, Switzerland since 2013, and Germany since 2015.[121-123] Slow-release oral morphine is also legally available as a treatment for OUD in several other European countries (France, Croatia, Malta, the Netherlands, and Italy)[121], although, in general, access is strictly regulated (i.e., special approval is required to prescribe), and use is restricted to specialized clinics and specific patient populations. In Canada, slow-release oral morphine for treatment of OUD has been eligible for coverage under Health Canada's Non-Insured Health Benefits (NIHB) program since November 2014,[124] and as a regular benefit under British Columbia's provincial drug plan (PharmaCare) since June 2017.[125]

Available clinical trial evidence suggests that slow-release oral morphine may provide similar benefits to methadone-based OAT. A 2013 Cochrane Review including three randomized trials (n=195) comparing slow-release oral morphine to methadone or buprenorphine/naloxone found no significant differences between treatments in retention, medication adherence, or non-medical opioid use.[126] However, due to the small number of trials that met inclusion criteria, the quality of this evidence was assessed as low (i.e., high likelihood that new evidence could change direction or magnitude of findings) and insufficient to make any conclusions regarding its use in clinical practice.[126] The authors also noted a higher incidence of adverse events for slow-release oral morphine compared to other opioid agonist treatments.[126]

Since the publication of the Cochrane review, an international multi-site randomized crossover trial has provided additional safety and efficacy evidence for slow-release oral morphine as an alternative to methadone treatment.[127] In this study, 278 patients were assigned to receive methadone and slow-release oral morphine treatment in two 11-week blocks, with the order of treatment randomly assigned. Results showed no differences in retention rates, heroin use, or adverse events between treatments in either intention-to-treat or per-protocol analyses (n=157). Moreover, subsequent analyses found that slow-release oral morphine was superior to methadone in patient satisfaction and improvements in mental health, with no significant differences in overall physical health,[128] or alleviation of withdrawal symptoms and reduction of cravings.[129]

At the conclusion of the trial, 94% of retained participants (n=198) elected to continue on or transition to slow-release oral morphine for a 25-week extension phase to assess long-term outcomes of treatment.[130] Over the extension period, there were no signs of adaptation or loss of efficacy among study participants with the continued use of slow-release oral morphine (i.e., no change in mean daily dose, no increase in heroin use, and a gradual decline in heroin craving).[130] Treatment satisfaction, daily stress, and mental health scores also remained stable, and dysthymic symptoms significantly improved.[130] Overall, 71.2% (141/198) of patients were retained in treatment at 25 weeks, which involved a minimum of three witnessed doses in pharmacy per week.[130] Authors also reported a significant decrease in QTc interval following transition from methadone to slow-release oral morphine,[130] suggesting a potential safety advantage for patients with pre-existing or emergent cardiovascular risks (e.g., congenital long QT syndrome, cardiac arrhythmia, Torsades de Pointes[131]) or taking concomitant medications that prolong QTc interval (e.g., antipsychotics, antidepressants, antiemetics, cytochrome P450 inhibitors).[109]

Several non-randomized studies have also assessed the safety and efficacy of slow-release oral morphine for the treatment of OUD.[132] A multi-centre study including patients intolerant to or insufficiently responding to methadone (n=67) found that transitioning from methadone to slow-release oral morphine was relatively simple and well-tolerated by patients, with significant advantages observed over time, including reduced withdrawal symptoms and cravings, and improved physical and psychological health.[133] Similarly, a small open-label crossover study (n=18) assessed outcomes of transitioning patients from methadone to six weeks of slow-release oral morphine treatment, after which methadone treatment was resumed.[134] Compared to methadone, slow-release oral morphine was associated with improved social functioning and reduced heroin craving, with no change in heroin use, depression symptoms, and overall health scores.[134] The majority of patients (78%) expressed a preference for slow-release oral morphine over methadone, with reasons including fewer and less severe side effects, feeling more "normal", and improved withdrawal suppression, sleep quality, and energy levels.[134] Several additional small non-randomized, uncontrolled studies have reported similar improvements in quality of life, withdrawal symptoms, opioid craving, and heroin use compared to baseline or pre-treatment levels.[135-137]

Despite the above findings, it is acknowledged that these studies have limitations; namely, only a small number of RCTs have compared slow-release oral morphine to first-line OAT, and several of the above-described studies had notable biases (e.g., non-randomized studies, open label clinical trials). Consequently, there is less high-quality evidence regarding the comparative efficacy and safety of slow-release oral morphine. For this reason, it is recommended that slow-release oral morphine should only be considered for use in patients who are intolerant to or have not responded to first-line OAT and who remain at high risk of opioid-related harms, including overdose death. As with any medical treatment, exceptions can be made at the discretion of the treating clinician, after carefully balancing risks and benefits of treatment for a particular patient.

It is the consensus of this committee that healthcare providers who wish to prescribe slow-release oral morphine for the treatment of OUD should hold a valid federal Section 56 exemption from the *Controlled Drugs and Substances Act* to prescribe methadone, or have consulted with an addiction medicine specialist with experience prescribing slow-release oral morphine for treatment of OUD. Regardless of methadone exemption status, any care provider who does not have experience prescribing slow-release oral morphine for treatment of OUD should seek specialist consultation prior to initiating treatment.

As with any OAT, policies to prevent non-medical diversion and ensure patient safety are required. These include regular follow-up and assessment, scheduled and random urine drug tests to confirm adherence (i.e., used for monitoring, not used punitively), and random medication counts if take-home doses are prescribed. It is recommended that, in most cases, slow-release oral morphine be prescribed as daily witnessed doses. Exceptions to daily witnessed dosing may be considered if the patient has shown exceptional and sustained improvements in clinical and social stability, as per the best judgment of the treating clinician.

The use of slow-release oral morphine for treatment of OUD is off-label in Canada, and requires careful consideration, discussion, and documented fully informed consent from the patient. Although it is beyond the scope of this guideline to provide detailed dosing protocols, according to existing literature, the average (mean) slow-release oral morphine dose prescribed ranges from 235–791mg/day.[126, 130, 132] The full range of slow-release oral morphine doses described in the literature is 60–1200mg/day.[126, 130, 132]

Finally, it is important to note that only the once-daily, 24-hour formulation of slow-release oral morphine has been studied in clinical trials for the treatment of OUD. Other formulations of oral morphine, such as twice-daily, 12-hour sustained- or extended-release formulations—or any other long-acting synthetic opioid—have not been empirically studied in this context and are not recommended by this committee for treatment of OUD.

2.2 Withdrawal Management

2.2.1 Important safety notice

Withdrawal management alone is not an effective nor safe treatment for OUD, and offering this as a standalone option to patients is neither sufficient nor appropriate. Withdrawal management without linkage to long-term addiction care is associated with elevated rates of relapse and, in turn, HIV and hepatitis C infections and overdose, and should be avoided.[138-145]

Clinical trials report relapse rates ranging from 53.1–66.7% at one month, and 61.1–89.2% at six months following a short-term methadone taper.[146, 147] Similarly, a randomized controlled trial involving 243 patients reported that receiving withdrawal management without linkage to another treatment modality resulted in a relapse rate of approximately 88% within six months of treatment.[140] A large U.S.-based observational cohort (n=990) reported significantly lower rates of sustained abstinence at six-years follow-up for outpatient withdrawal management (12%) compared to other treatment approaches (18 to 21%).[148] Additionally, individuals who have completed inpatient withdrawal management alone face an increased risk of death from opioid overdose compared to those who receive no treatment.[149] This phenomenon is attributed to a loss of tolerance to opioids, which is also thought to explain the increased risk of fatal opioid overdose observed following release from prison.[150]

Due to these increased risks, withdrawal management is not recommended unless it is integrated into ongoing addiction treatment (e.g., long-term OAT, intensive outpatient treatment, residential treatment). When discussing treatment options, patients should be clearly informed of the known risks of withdrawal management alone and encouraged to consider other treatment options that suit their individual circumstances. For individuals who choose withdrawal management over long-term OAT (including patients with high opioid tolerance), a slow outpatient taper should be considered. Close and ongoing follow-up with an outpatient care provider is advised to ensure longer-term OAT is offered when possible. In order to reduce the risk of fatal overdose among patients who decline long-term OAT, patients and families should receive naloxone kits along with overdose prevention and rescue education.[12]

2.2.2 Opioid agonist taper

Methadone taper

Tapered methadone doses appear to reduce the severity of withdrawal symptoms and drop-out rates compared to placebo, but the majority of patients still relapse to opioid use if a strategy involving only tapering is employed.[144, 151] Tapered methadone does not appear to differ from other pharmacological agents (e.g., alpha$_2$-adrenergic agonists or other opioid agonists) in terms of severity of withdrawal symptoms, adverse effects, withdrawal completion, or sustained abstinence.[144]

It should be noted that wide variations in the literature represent a major limitation when comparing tapered methadone to other treatments (e.g., different studies assessed different outcomes of withdrawal management using methadone vs. other treatments, restricting comparisons between treatment approaches in certain contexts).[144]

Buprenorphine/naloxone taper

Similar to tapering off opioids with methadone, an agonist taper involving buprenorphine/naloxone appears to reduce the severity of withdrawal symptoms, but the majority of patients still relapse to opioid use if a strategy involving only buprenorphine/naloxone taper is employed without linkage to long-term addiction treatment.[152] For instance, the Prescription Opioid Addiction Treatment Study, which included persons with prescription OUD, demonstrated significantly lower sustained abstinence rates eight weeks after tapering off buprenorphine/naloxone (8.6%) compared to abstinence rates during buprenorphine/naloxone treatment (49.2%).[153] Longer buprenorphine/naloxone tapers (28-56 days) have been associated with improved outcomes at completion (abstinence from non-medical opioid use, retention in treatment) compared to shorter buprenorphine/naloxone tapers (7-28 days).[93, 154]

Buprenorphine/naloxone tapers may offer some advantages over methadone tapers, such as faster symptom relief and higher rates of withdrawal completion (61.2% versus 51.8%).[138] There does not appear to be a significant difference in terms of the severity of withdrawal symptoms for individuals managed with buprenorphine/naloxone compared to methadone.[138]

Compared to the alpha$_2$-adrenergic agonists clonidine and lofexidine, buprenorphine/naloxone reduces the severity of withdrawal symptoms more effectively, and results in longer retention in treatment and greater likelihood of completing treatment (66.2% versus 42.8%).[138] There does not appear to be a significant difference between buprenorphine/naloxone and alpha$_2$-adrenergic agonists in adverse effects, however, clonidine is associated with higher rates of drop-out due to side effects.[138]

2.2.3 Alpha$_2$-adrenergic agonists

Compared to placebo, alpha$_2$-adrenergic agonists have been found more effective at reducing the severity of opioid withdrawal symptoms and increasing the probability of completing the withdrawal management phase.[155] While the signs and symptoms of withdrawal appear to resolve earlier with alpha$_2$-adrenergic agonists in comparison to tapered methadone doses, significantly more adverse effects have been reported with clonidine than with methadone.[155] Although the overall likelihood of completing withdrawal management appeared similar between alpha$_2$-adrenergic agonists and methadone, alpha$_2$-adrenergic agonists tended to require shorter treatment durations.[155] However, compared to methadone tapers, alpha$_2$-adrenergic agonists

(e.g., clonidine) were somewhat less effective in mitigating the severity of withdrawal symptoms, and were more likely to be associated with adverse effects such as hypotension.[155]

2.3 Oral Naltrexone

Naltrexone is an opioid receptor antagonist that blocks the euphoric effects of opioids at adequate doses.[156] Oral naltrexone, currently the only formulation available in Canada, has been shown to have limited benefits in the treatment of OUD, as evidenced by a 2011 meta-analysis that found no statistically significant differences in retention or abstinence rates for oral naltrexone compared with placebo or no treatment.[157] In this 2011 review, the only outcome that favoured naltrexone over placebo was reduced rates of re-incarceration, but this finding was limited to two of the 13 randomized trials included in the analysis.[157] Based on limited data, the review authors concluded that oral naltrexone was not superior to psychotherapy alone (two studies), benzodiazepine-based treatment (one study), or buprenorphine monotherapy (one study) in terms of retention in treatment, abstinence from opioid use, and reported side effects.[157] Across studies, treatment retention rates were also low with oral naltrexone treatment (28%).[157] Of note, a single randomized trial published subsequent to the meta-analysis reported a significantly higher proportion of opioid-negative urine tests among individuals on oral naltrexone (42.7%) compared to placebo (34.1%).[158]

Potential benefits of oral naltrexone include ease of administration, lack of induced tolerance during long-term treatment, and lack of potential for dependence or non-medical use.[155] However, as an opioid antagonist, naltrexone fully blocks the effects of all opioid medications, including opioid analgesics prescribed for pain. Additionally, the loss of tolerance to opioids associated with naltrexone-based treatment can increase relative overdose risk in patients who discontinue their medication and subsequently relapse to opioid use, as demonstrated by national surveillance data from Australia that showed that naltrexone-associated mortality rates were three to seven times higher than methadone-related mortality rates.[160]

Although research evidence has shown that oral naltrexone has limited benefits compared to other pharmacological treatments for OUD, and in some cases, is no more effective than placebo in reducing opioid use and retaining individuals in treatment, there may be circumstances where oral naltrexone is preferred or requested by a patient. For example, patients may wish to avoid OAT, or may work in a safety-sensitive position that prohibits OAT. In these cases, the lack of evidence for efficacy and known safety risks of oral naltrexone must be carefully reviewed with patients prior to initiating treatment, particularly the high rates of relapse and risk of overdose due to loss of opioid tolerance. In addition, patients prescribed oral naltrexone for the treatment of OUD must be assessed regularly on follow-up and closely monitored for risk or signs of relapse to opioid use.

2.4 Psychosocial Treatment Interventions and Peer-based Support

As is the standard of care for any complex or chronic medical condition, all clinicians providing medical management to patients with OUD should provide general support and unstructured counselling. Medical management, by definition, includes, but is not limited to: providing non-judgmental support and advice; assessing motivation and exploring barriers to change; developing and regularly reviewing a treatment plan with the patient; promoting alternative strategies for managing stress; and providing referrals to health, recovery support, and social services when requested or appropriate.[161] Establishing a trusting, respectful and collaborative therapeutic relationship with patients remains a cornerstone of treating substance use disorders in clinical practice.

In addition, due to the higher prevalence of trauma history and comorbid post-traumatic stress disorder among individuals with substance use disorders compared to the general population, clinicians should incorporate the principles of trauma-informed practice (e.g., trauma awareness; safety and trustworthiness; choice, collaboration and connection; strengths-based approaches and skill building) where appropriate.[162] Furthermore, where available, clinicians should consider undertaking cultural safety training to improve their ability to form positive partnerships with Indigenous clients seeking care for substance use and related harms.

A 2011 Cochrane Review of 35 RCTs (n=4319) found that, compared to OAT with standard medical management alone, the addition of structured psychosocial treatment interventions to OAT did not improve retention in treatment, abstinence from opioid use during or after treatment, or adherence.[163] When analyses were stratified by type of psychosocial treatment intervention [i.e., behavioural (n=24); cognitive behavioural treatment and contingency management; psychoanalytic (n=4); counselling (n=7); and other (n=2)], pooled results remained non-significant for all comparisons and outcomes.[163] The authors concluded that there was high-quality evidence that the addition of psychosocial treatment interventions to standard OAT does not improve retention or abstinence rates, and moderate-quality evidence that adjunct psychosocial treatment interventions do not improve adherence over standard OAT incorporating clinician-led medical management.[163]

RCTs published subsequent to the 2011 review have yielded mixed results.[164] For example, four RCTs evaluating OAT with adjunct cognitive behavioural therapy (CBT) found no difference in treatment retention and abstinence compared to standard OAT[165-168] — although a subsequent sub-analysis of one trial did report that the addition of CBT to OAT was associated with a significant increase in mean number of opioid-free weeks in individuals with prescription OUD.[169] Of four RCTs assessing OAT with ancillary contingency management (CM), two trials reported

significantly higher attendance and retention rates, longer periods of continuous abstinence, and reductions in non-medical opioid use with prize-based CM;[170, 171] one trial reported significantly higher 12-month retention rates with contingent take-home doses;[172] and one trial reported no difference in retention, continuous abstinence, or non-medical opioid use for prize-based CM versus standard OAT.[167] Finally, of two RCTs that evaluated OAT with ancillary counselling, one found that ancillary counselling led to significantly higher 12-month retention rates in patients with no previous OAT experience,[173] while another found no difference in attendance rates, adherence, or non-medical opioid use with ancillary counselling compared to standard OAT.[153, 174]

Considered together, the 2011 Cochrane Review and more recent studies have not provided consistent evidence that ancillary psychosocial treatment interventions improve patient outcomes over OAT incorporating standard medical management. Ongoing research is needed to better understand the role and effectiveness of psychosocial treatment interventions in the clinical management of OUD. These findings do, however, underscore that a patient's decision not to participate in ancillary psychosocial treatment interventions should never preclude or delay provision of evidence-based pharmacological treatments.[175] In addition, there is sufficient research evidence to challenge the traditional notion that OAT models of care that do not include ancillary psychosocial treatment interventions—such as low-threshold/low-barrier and office-based primary care models without concomitant ancillary psychosocial treatment—are inherently inferior to more comprehensive addiction treatment programs.[176]

It is emphasized that the assessment and monitoring of emotional and mental health is an essential component of care for patients with OUD, particularly given the high prevalence of concurrent mental health diagnoses in this population (e.g., post-traumatic stress disorder, depression, anxiety).[174, 177-179] While the evidence for ancillary psychosocial treatment interventions in the general patient population is equivocal, there may be benefits for some individuals, including more complex patient populations typically excluded from RCTs. There is some evidence that the addition of psychosocial treatment interventions can improve both substance use and mental health outcomes for individuals with concurrent disorders, including alcohol and other substance use disorders, post-traumatic stress disorder, and severe mental illness (e.g., schizophrenia, schizoaffective disorder).[180-182] However, due to the small number of trials, this evidence is considered to be low-quality, with considerable heterogeneity between trials and pooled-effect sizes that are generally small to moderate in scale.

Further research is required to assess the effect of specific types of psychosocial support (e.g., housing, employment, and legal support services) on treatment outcomes. No systematic reviews have examined the impact of providing supports for various social needs, however previous studies have demonstrated that addressing housing and other survival needs can have a significant positive impact on patient outcomes.[183-185] There is likely a benefit to OUD

treatment being offered in the context of interdisciplinary care teams that are equipped to address these needs when possible.

Peer-based support groups are widely available community resources often recommended as an adjunct to clinical management of substance use disorders, or as a source of additional guidance and support following treatment (e.g., aftercare). A widely recognized example is Narcotics Anonymous (NA), an international fellowship of support groups composed of individuals in recovery, which offers emotional support and a structured "12-step" approach to achieving abstinence. Research and evaluation of peer-based support has primarily focused on 12-step facilitation (TSF) approaches, which refers specifically to 12-step programs led by a trained professional, such as a substance use counsellor. There have been no well-designed, controlled studies of the effectiveness of these groups in supporting treatment goals of individuals with OUD, although a small number of observational studies have reported associations between active participation in 12-step programs and improved treatment outcomes among individuals with substance use disorders.[186-188]

It should be noted that the TSF model is not always supportive of the use of opioid agonist medications for the treatment of OUD. Underlying philosophical conflicts, if present, can also negatively affect engagement and disclosure and deter regular attendance.[189] If patients identify incompatibilities between personal beliefs and TSF as barriers to participation, alternative options can be provided when possible. For example, peer support groups with a secular mandate (e.g., SMART Recovery©, LifeRing®), or groups for specific populations (e.g., youth, women, Indigenous peoples, individuals with concurrent mental health issues) may be locally available; however, it is noted that the efficacy of these support groups has not been empirically studied.

Referrals to psychosocial treatment interventions and community-based supports, including peer-support groups, may be routinely offered to patients in conjunction with pharmacological treatment. All care providers should be aware of local resources including waitlists, costs to patients, and practitioner expertise and approach, in order to provide informed referrals appropriate to individual patient needs.

2.5 Residential Treatment

There is limited evidence on the impacts of residential treatment programs on OUD. To date, no systematic reviews or meta-analyses have been conducted in this area. In addition, there are no large clinical trials comparing residential treatment to other interventions and few rigorous studies identifying specific characteristics of an effective residential treatment program or factors that make a patient a good candidate for this treatment modality.

Observational cohort studies in the U.K. have highlighted the relatively high rate of relapse among patients discharged from residential treatment for OUD. For example, outcomes of a six-week residential treatment program in Ireland that consisted of methadone-based withdrawal management, psychosocial therapy (i.e., group, individual and/or family therapy) and an aftercare component demonstrated that 80% of participants reported relapse within one month, with 59% relapsing within one week of discharge.[190] Several factors that were predictive of early relapse were identified, including younger age, not completing the full six weeks of treatment, higher rates of heroin use prior to treatment, a history of injection use, and opting out of aftercare.[190] Similarly, in the National Treatment Outcome Research Study (NTORS), approximately 57% of clients reported heroin use within 30 days of discharge, with 31% relapsing to regular levels of heroin use at one-year follow-up.[191] However, for the full cohort of individuals who attended residential treatment for alcohol or substance use disorders, the NTORS study did find that injecting rates dropped from 61% at intake to 29% at 4–5 years following discharge, while abstinence from heroin use increased from 23.2% to 48.6% across the same period.[192] Individuals in the NTORS study who completed at least one course of residential treatment also demonstrated improvements in terms of safer injection practices, psychological and physical health, and reductions in criminal behaviour at 4–5 years following discharge.[192]

U.S.-based studies also present varied results. One longitudinal study of abstinence-based treatment programs found similar rates of retention, completion and patient satisfaction among individuals in outpatient and residential treatment programs.[193] A randomized trial found a close correlation between residential treatment duration and positive outcomes: treatment duration of less than seven weeks yielded results comparable to receiving no treatment, whereas patients enrolled in residential treatment for seven weeks or longer were found to have a decreased likelihood of heroin use and criminal activity, and an increased likelihood of employment or enrolment in school.[194] An additional study found that a four-week residential treatment program significantly reduced several maladaptive cognitive and behavioural patterns that may contribute to ongoing substance use problems in adults with OUD.[195] Another randomized clinical trial found that combining community reinforcement, family involvement and training with residential withdrawal management using buprenorphine/naloxone was positively and significantly associated with improved retention in treatment and reductions in opioid and other drug use.[196] The results of this study suggested that patients may benefit from residential treatment that involves fostering family and other social connections.

Although the NTORS study found that residential treatment was associated with lower rates of non-fatal overdose at one-year follow-up (7%) compared to pre-treatment rates (22%),[197] providers should be aware of the risks associated with loss of tolerance for patients who attend residential treatment programs without OAT. For instance, a national cohort study in England found that the risk of fatal overdose was twice as high for patients who completed psychosocial treatment only (outpatient or residential treatment) compared to patients who had recently discontinued OAT.[38]

2.5.1 Combining residential treatment with opioid agonist treatment

Traditionally, OAT has been viewed as philosophically incompatible with the abstinence-oriented approach of some residential treatment programs, often causing the two treatment models to develop and operate separately from one another.[198] In recent years, the proven benefits of OAT (e.g., reduction in non-medical drug use and related harms; and improvements in mental health, social functioning, and quality of life) have prompted efforts to integrate these approaches. Some residential treatment programs have revised admission policies and service provision to accommodate evidence-based treatment and patient preference.[198-200] This trend of integration may, in part, reflect a growing recognition that excluding individuals stabilized on OAT from residential treatment may create barriers to access among those most in need of a higher intensity of care. In the context of the national opioid emergency and the known challenges in accessing addiction treatment, it is important to explore inclusive strategies and strengthen both OAT and residential treatment programs through the integration of evidence-based treatment and care.

For individuals engaged in polysubstance use (e.g., cocaine and heroin), combining residential treatment with opioid agonist or antagonist treatment may be beneficial. For example, the residential setting can facilitate ongoing provision of psychosocial supports (e.g., counselling, contingency management) for reducing cocaine use while agonist or antagonist treatment mitigates non-medical opioid use. This may be particularly valuable given the evidence suggesting that a change of environment can be beneficial for individuals seeking treatment for severe concurrent opioid and cocaine dependence.[201, 202]

2.6 Specific Considerations for Pregnant Women

Untreated maternal OUD during pregnancy is associated with numerous adverse outcomes, including fetal growth restriction, fetal demise, and neonatal abstinence syndrome (NAS).[199] Pregnancy is also associated with increased access to healthcare services and motivation for recovery, presenting an important opportunity to engage patients in treatment for substance use.[203] Yet stigma against women who use substances in pregnancy and lack of knowledge regarding treatment options for this population are frequently cited as barriers to appropriate treatment.[204, 205] Pregnant women who do seek treatment are often prescribed pharmacological interventions that are insufficient in dose and/or duration.[204] In addition to describing available treatment options for pregnant women, this guideline underscores the essential role of respectful and specialized care for this patient population. It is beyond the scope of this text to provide specific dosing recommendations. Care providers who are not experienced in treating OUD in pregnancy should consult an addiction medicine specialist.

2.6.1 Opioid agonist treatment

OAT has long been the standard treatment for OUD in pregnant women as it has been shown to eliminate or substantially reduce illicit opioid use with minimal adverse effects on the fetus in comparison to rapid withdrawal management and untreated OUD.[201-203] Abundant supporting evidence has rendered methadone the most frequently prescribed opioid agonist in pregnancy; however, more recent research suggests that buprenorphine (monoproduct) may be similarly effective for the treatment of OUD in pregnancy.[207-209] Although more research is needed, a recent meta-analysis found no overall difference between the two treatment options for all maternal, neonatal or treatment outcomes under study, but some evidence that methadone may be superior in terms of retention in treatment, while buprenorphine may be associated with less severe NAS.[207] It is recommended that care providers seek specialist consultation as needed to determine, on a case-by-case basis, the appropriate OAT agent for treatment of a pregnant patient.

Methadone

Compared to untreated OUD and medically supervised withdrawal management, methadone treatment is associated with positive maternal and neonatal outcomes, including longer gestation, higher live-birth rate, greater birth weight, and earlier hospital discharge of infants.[210] In addition to preventing relapse, methadone has been shown to minimize the sharp fluctuations in maternal serum opioid levels that occur with short-acting opioids (e.g., heroin).[204] Thus, at an appropriate therapeutic dose, methadone can eliminate fetal stress associated with cyclical intoxication and withdrawal of continued illicit or non-medical opioid use.[204]

Like other opioids, methadone can cause NAS, a treatable cluster of neonatal withdrawal symptoms that may require hospitalization and pharmacologic treatment. Neonatal methadone withdrawal lasts longer than withdrawal symptoms attributed to heroin.[210-213] Nevertheless, the symptoms of NAS are treatable, and the risks of methadone treatment are proven to be far fewer and less severe than those associated with untreated OUD and acute withdrawal during pregnancy.[214, 215]

Buprenorphine

While the rates of some neonatal outcomes associated with buprenorphine and methadone exposure in pregnancy are similar, research shows that the NAS symptoms resulting from buprenorphine may be less severe due to its partial agonist characteristics, requiring a shorter treatment period.[214, 215] A recent systematic review (three RCTs, n=223; 15 observational cohort studies, n=1923) comparing the maternal and neonatal outcomes of buprenorphine and methadone found that buprenorphine treatment resulted in lower risk of preterm labour, larger head circumference, and greater birth weight in comparison to methadone.[208]

The authors noted no significant differences between the two treatments in terms of spontaneous fetal loss (i.e., spontaneous miscarriage) and congenital abnormalities.[208] Moreover, a systematic review of OAT options for pregnant women in rural areas found that, due to its superior safety profile, buprenorphine may be advantageous compared to methadone in locations where access to specialized care is limited.[216] In view of these findings, buprenorphine may be considered as a first-line option in certain cases.

It should be noted that the buprenorphine-only formulation is currently only available via authorization through Health Canada's Special Access Programme.

Buprenorphine/naloxone

Only a few studies have investigated the efficacy and safety of buprenorphine/naloxone during pregnancy; most likely due to the theoretical risk that naloxone may pose to the fetus through elevation of maternofetal cortisol levels. Recent retrospective studies have found no statistically significant differences between buprenorphine/naloxone and buprenorphine or methadone related to pregnancy and treatment outcomes.[208, 217-219] For example, a 2013 study compared the maternal and neonatal outcomes of 10 women treated with buprenorphine/naloxone to the corresponding summary statistics of seven previously published studies examining methadone and buprenorphine treatment in pregnancy.[219] While the authors emphasized the need for more research to fully characterize the impact of buprenorphine/naloxone on the fetus, they reported similar results for maternal outcomes, gestation period, and the incidence and severity of NAS.[219] Another study that compared 31 pregnant women treated with buprenorphine/naloxone to 31 pregnant women treated with methadone reported that infants exposed to buprenorphine/naloxone had a lower incidence of NAS and shorter overall hospital stays than those exposed to methadone.[218] Similarly, a study that compared 30 pregnant women treated with buprenorphine/naloxone to 134 pregnant women exposed to other opioids found no signficant differences in maternal and neonatal outcomes between groups, except for a significantly higher birth weight among infants exposed to buprenorphine/naloxone than infants exposed to other opioids.[217]

More research is needed, but based on this limited evidence, buprenorphine/naloxone appears to be safe for use in pregnancy,[217-219] and it is noted that pregnancy was recently removed as a contraindication in the Health Canada-approved buprenorphine/naloxone product monograph.[69] Thus, for patients with established clinical stability on buprenorphine/naloxone prior to pregnancy, continuation of buprenorphine/naloxone treatment may be considered on a case-by-case basis as per the best judgment and experience of the treating clinician, and with appropriate monitoring, follow-up, and specialist consultation as needed. In these cases, risks and benefits of transitioning from buprenorphine/naloxone to another OAT agent should be carefully considered under the guidance of a specialist and discussed with the patient and their family (if appropriate).

Dose adjustments in pregnancy

For pregnant patients on methadone, the acceleration of maternal metabolism in the course of pregnancy may require an increase in daily dose to address emergent withdrawal symptoms and prevent fetal stress, particularly in the second or third trimesters.[216] Since higher doses given at once may cause fluctuations in serum opioid levels and, in turn, fetal stress, split doses may also be required.[216] Buprenorphine is somewhat less likely to require significant dose changes, since its extended half-life renders changes in maternal blood volume less concerning. Adequate doses of buprenorphine (e.g., individually titrated dose that sufficiently reduces or prevents withdrawal symptoms for a 24-hour period, with minimal side effects) can help address the risk of attrition associated with this medication.[205]

2.6.2 Withdrawal management (not advisable due to high risk of relapse)

Many clinicians prescribe short-term withdrawal management, rather than OAT, for pregnant women with substance use disorder in an effort to minimize the risks of fetal exposure to opioid medication.[204] This is likely based on some evidence suggesting that successfully managed withdrawal can diminish the symptoms of NAS.[203] However, withdrawal management is not recommended during pregnancy primarily due to the high rates of relapse, which are similar to those in the general population of patients with OUD, and can lead to increased risk of morbidity (e.g., infections) and mortality (e.g., fatal overdose).[210, 221] Moreover, numerous studies demonstrate that the sharp physiological fluctuations associated with rapid withdrawal from opioid use and subsequent relapse can lead to adverse outcomes that are more severe and longer-lasting than NAS, such as maternal and fetal distress, fetal demise, fetal hypoxia, preterm labor, and long-term developmental issues.[204]

If a patient expressly wishes to discontinue opioid use after being informed of the risks, gradual withdrawal management should take place between 14 and 32 weeks gestation, when the risk of miscarriage is minimized, followed by intensive long-term monitoring and support.[203, 222]

3.0 SUMMARY

Opioid use disorder, recognized as one of the most challenging forms of addiction facing Canadian healthcare systems, is a major driver of the critical rise in overdose deaths across several Canadian provinces. In recent years, the non-medical use of pharmaceutical opioids and the emergence of highly potent illegally manufactured synthetic opioids, such as street fentanyl, have significantly altered the opioid use landscape, leading to an unprecedented increase in the number of overdose deaths nationwide. This national crisis has revealed significant gaps in knowledge, access, and use of evidence-based treatment options currently available for OUD in Canada, and highlighted a profound need to improve the overall OUD system of care.

In the context of the current public health crisis, there is an urgent need for a national evidence-based guideline articulating the full range of therapeutic options for the optimal treatment of adults with varying presentations of OUD. This lack of a comprehensive guideline has resulted in gaps and inconsistencies in the knowledge base of care providers and in the utilization of available psychosocial and medical interventions for OUD, creating challenges for national and provincial/territorial health systems. To address these gaps, CRISM convened a pan-Canadian guideline committee comprising representatives from each of regional CRISM nodes (British Columbia, the Prairies, Ontario, and Quebec/Atlantic), to develop this expert guideline.

OUD is often a chronic, relapsing disease that is associated with significantly elevated rates of morbidity and mortality. With appropriate treatment and follow-up, individuals with OUD can reach sustained long-term remission. To that end, it is important that all patients are offered evidence-based treatment for their illness. Individuals with OUD can be offered a range of pharmacological and/or psychosocial treatments and supports based on their clinical presentation, addiction severity, comorbidities, current psychosocial circumstances (e.g., homelessness), and personal preferences. While this guideline supports the diversity of possible treatments available for individuals with OUD, it strongly recommends against strategies involving withdrawal management alone, since this approach has been associated with elevated risks of HIV and hepatitis C infection and overdose deaths in comparison to providing no treatment.

As a preferred first-line treatment approach for individuals with OUD, the committee recommends OAT with buprenorphine/naloxone when induction is feasible and there are no contraindications to its use. Research has shown that treatment outcomes (i.e., retention, reduction in illicit opioid use) with buprenorphine/naloxone are similar to methadone, but that buprenorphine/naloxone has fewer side effects and important safety advantages. These advantages include a significantly lower risk of fatal overdose due to its lower potential for respiratory depression, a lower risk of adverse events including cardiac arrhythmias, and a

lower likelihood of drug–drug interactions (e.g., with antibiotics, antidepressants, and HIV medications). The safety profile of buprenorphine/naloxone also permits greater flexibility and patient autonomy, allowing for earlier take-home dosing and unobserved home inductions where appropriate. This may be particularly advantageous in circumstances where long-term daily witnessed ingestion at a pharmacy is a substantial barrier or deterrent to retention in treatment, and/or in remote locations where daily witnessed pharmacy dispensation is not practical.

Methadone can be considered an alternative first-line option in cases where buprenorphine/naloxone induction would be challenging, or where loss to follow-up could be highly problematic from the perspective of individual or public health (e.g., risk of HIV transmission). For example, methadone may be preferred for individuals with severe OUD who primarily inject heroin and/or those with significant social instability.

For individuals not benefiting from adequately-dosed buprenorphine/naloxone or methadone, transitioning to the alternative first-line agent may be considered. The transition from buprenorphine/naloxone to methadone is relatively uncomplicated clinically, and is another reason that buprenorphine/naloxone is recommended as the preferred first-line treatment for OUD. For patients desiring treatment simplification or wishing to discontinue methadone treatment due to dissatisfaction with daily witnessed ingestion requirements, difficulty obtaining take-home doses, or other concerns, transitioning from methadone to buprenorphine/naloxone may be advantageous. The transition from the full opioid agonist methadone to the partial opioid agonist buprenorphine/naloxone can be more challenging due to the need to slowly taper the methadone dose to a lower dose before induction onto buprenorphine/naloxone, and the need for patients to be in moderate withdrawal prior to initiation. Specialist consultation is recommended for challenging transitions from methadone to buprenorphine/naloxone.

In patients for whom first- and second-line treatment options are ineffective or contraindicated, OAT with slow-release oral morphine (initially prescribed as once-daily witnessed doses) may be considered. Slow-release oral morphine as OAT has been less well-studied than other oral OAT options, however, recent studies have demonstrated that safety and effectiveness outcomes are comparable to methadone, with potentially greater reductions in heroin craving. For safety reasons, care providers who wish to prescribe slow-release oral morphine as an OAT should hold a valid federal Section 56 exemption from the *Controlled Drugs and Substances Act* to prescribe methadone, or have formally consulted with a skilled addiction medicine practitioner prior to initiating treatment. Regardless of Section 56 exemption status, any practitioner who lacks experience prescribing slow-release oral morphine for treatment of OUD should consult with an experienced prescriber prior to initiating treatment.

This guideline strongly recommends against a treatment strategy involving withdrawal management alone, as this approach has been associated with elevated risk behaviours and overdose death in comparison to providing no treatment, as well as high rates of relapse when implemented without immediate transition to long-term evidence-based addiction treatment. Although this guideline strongly recommends against withdrawal management alone, it is recognized that some patients may express a preference for an opioid agonist taper over long-term agonist treatment when initially seeking treatment. In these scenarios, the higher relative risk of relapse and overdose associated with standalone withdrawal management should be carefully explained, and the benefits of OAT should be discussed. If patients continue to express a preference for opioid taper over OAT, a supervised slow (>1 month) taper in a residential or outpatient setting should be pursued rather than a rapid (<1 week) inpatient taper. During the slow taper, patients should be transitioned to long-term addiction treatment in order to prevent relapse and other associated health risks. Patients who have had a successful and sustained response to OAT who wish to discontinue OAT should similarly use a slow taper (over months to years) alongside ongoing addiction care, with continued addiction care considered at cessation of opioid use.

Psychosocial treatment interventions and supports should be routinely offered in conjunction with pharmacological treatment but should not be viewed as a mandatory requirement for accessing OAT. Research evidence suggests that in uncomplicated patient populations, the addition of structured psychosocial treatment interventions to OAT does not improve treatment outcomes compared to standard OAT with clinician-led medical management (i.e., general support and unstructured clinician-led counselling), which is traditionally provided as standard of care for treatment of OUD. However, this does not suggest that pharmacotherapy should be offered in isolation, but rather that medical management include ongoing assessment, monitoring, and support for all aspects of physical, emotional, mental, and spiritual health, as these remain equally important components of treating OUD; addressing these needs should be considered the standard of care. Evidence-based psychosocial supports focused on individual circumstances (e.g., housing, employment) and other survival needs (e.g., social assistance) may also be helpful in supporting recovery from OUD.

Patients with OUD may benefit from harm reduction interventions, including education about sterile syringe use and safer injection practices to reduce the risk of blood-borne (HIV, hepatitis C) and soft tissue infections, as well as access to take-home naloxone, syringe distribution programs, and supervised consumption services to reduce the risk of blood-borne infection and fatal overdose among high-risk patients or patients with ongoing opioid use.

OAT has long been the standard treatment for OUD in pregnant women, as it has been shown to eliminate or substantially reduce illicit opioid use and minimize adverse effects on the fetus. While methadone is the most frequently prescribed opioid agonist in pregnancy, recent evidence

supports the equal efficacy and safety of buprenorphine (monoproduct) for OUD treatment in pregnancy, with some findings that buprenorphine may have benefits over methadone, such as less severe NAS. There have been very few research studies on the use of buprenorphine/naloxone in pregnancy. The limited evidence available appears to suggest that the efficacy and safety of buprenorphine/naloxone is similar to that of buprenorphine and methadone; however, additional research is needed to formulate strong evidence-based recommendations regarding its use in pregnancy. The selection of the appropriate OAT agent during pregnancy should be considered on a case-by-case basis with the guidance of a specialist and in collaboration with the patient, with appropriate monitoring and follow-up.

To address gaps within the OUD system of care nationally, major emphasis among policymakers is required to better understand and address barriers to accessing evidence-based treatments as reviewed in this guideline. It is also crucial to establish healthcare implementation science mechanisms to promote action on OUD on several fronts and monitor the progression and/or regression of the opioid emergency across the country in the short- and long-term. To this end, development of a multidisciplinary and actionable roadmap to improve clinical care strategies (e.g., address wait times for treatment, linkages to care) and strengthen the integration of care and research across the public health and clinical domains is critical.

Additionally, urgent action is required at multiple levels to reduce barriers to accessing specialist-led treatment interventions that are not reviewed here, such as injectable OAT with diacetylmorphine and hydromorphone. The guideline review committee acknowledges the body of evidence supporting this treatment approach, which is a standard of care in some international jurisdictions, and emphasizes the need for a national, dedicated guidance document on injectable opioid treatment options.

4.0 GLOSSARY

Addiction treatment: In this document, addiction treatment refers to ongoing or continued care for substance use disorder delivered by a trained care provider. For opioid use disorder, this could include evidence-based pharmacological treatment (opioid agonist or antagonist treatment), evidence-based psychosocial treatments, residential treatment, or combinations of these treatment options. Addiction treatment may be provided in outpatient or inpatient settings. In isolation, withdrawal management, harm-reduction services, low-barrier housing and unstructured peer-based support would not be considered "addiction treatment".

Alpha$_2$-adrenergic agonist: Non-opioid medication that acts centrally in the brain to moderate some symptoms and signs of noradrenergic hyperactivity. Clonidine is commonly used to treat withdrawal symptoms and is available in Canada as oral tablets.

Diversion**:** Any non-intended or non-medical use of a prescribed opioid (including prescribed opioid agonist medication), or use by any individual other than the individual for whom it was prescribed.

Harm reduction**:** Policies and programs that aim to minimize immediate health, social, and economic harms (e.g., transmission of infectious disease, overdose mortality, criminal activity) associated with the use of psychoactive substances, without necessarily requiring a decrease in substance use or a goal of abstinence. Examples include needle and syringe exchange programs, take-home naloxone programs, supervised injection or consumption services, and outreach and education programs for high-risk populations.

Illegally manufactured opioid: Illegally manufactured opioids are not subject to quality-control measures and are typically mixed (or "cut") with potentially harmful substances and contaminants to increase volume and profit in the illegal drug market. Common examples of illegally manufactured opioids are street heroin, fentanyl, carfentanil, morphine, and oxycodone. Illegal opioids may also be found in the form of counterfeit tablets pressed to look like pharmaceutical opioids.

Medical management*:* Medical management for opioid use disorder is medically focused, unstructured, informal counselling provided by the treating clinician in conjunction with pharmacological treatment. Medical management includes, but is not limited to: health and wellness checks, support and advice, assessing motivation and identifying barriers to change, creating a treatment plan, fostering medication adherence, optimizing dosing, supporting treatment adherence and relapse prevention, and providing referrals to appropriate health and social services.

***Medically assisted withdrawal management*:** The use of pharmacological treatment (e.g., opioid agonist tapers, alpha$_2$-adrenergic agonists) to mitigate withdrawal symptoms and withdrawal-related adverse events when an individual stops using opioids in pursuit of abstinence. This terminology represents a deliberate shift away from the use of "detox" or "detoxification" to refer to medically supervised withdrawal from substances.

> ***Slow taper*:** Gradual dose reduction of opioid agonist medication, typically in an outpatient or residential setting over a month (or longer) period.
>
> ***Rapid taper*:** Rapid dose reduction of opioid agonist medication, typically in a hospital or dedicated inpatient withdrawal management facility over a period of one week or less**.**

Mutual-support/peer-support programs: Support that is provided through a network of peers through meetings, open discussions of personal experiences and barriers to asking for help, sponsorship, 12-step programs, and other tools of recovery. Examples include Narcotics Anonymous, SMART Recovery®, and LifeRing® Secular Recovery.

Opioids: Substances commonly prescribed for pain management that bind and activate opioid receptors in the brain, suppressing the ability to feel pain. At high doses, opioids can cause euphoria, dysphoria, and respiratory depression. Opioids may be prescribed or obtained illegally, and include synthetic (e.g., fentanyl, methadone, buprenorphine), semi-synthetic (e.g., heroin, hydromorphone, oxycodone), and naturally derived (e.g., opium, morphine, codeine) classes. The term "opiate" refers to compounds naturally derived from the opium poppy. Depending on the opioid type, formulation and individual preference, opioids are consumed via ingestion, inhalation, transdermal delivery, or subcutaneous, intramuscular or intravenous injection.

***Opioid agonist*:** Any substance that binds to and activates mu (μ) opioid receptors, providing relief from withdrawal symptoms and cravings in people with opioid use disorder, and pain relief if used for chronic pain management. Oral opioid agonists used for treating opioid use disorder include methadone, buprenorphine, and slow-release oral morphine.

> ***Methadone:*** A long-acting synthetic opioid that acts as a full mu (μ) opioid receptor agonist. It has a half-life of approximately 24 to 36 hours and is well absorbed. In Canada, it is most frequently administered as an oral solution, generally given as a single daily dose. Methadone tablets are also available in a limited context (e.g., for travel). Currently, methadone is classified as a controlled drug in accordance with Section 56 of the *Controlled Drugs and Substances Act*, requiring clinicians to hold an exemption from Health Canada in order to prescribe it for the treatment of opioid use disorder or pain.

Buprenorphine: A long-acting synthetic opioid that acts as a partial mu (μ) opioid receptor agonist with a half-life of approximately 24 to 42 hours. Buprenorphine has a high affinity for the opioid receptor, but as a partial agonist has a lower intrinsic activity or effect at the opioid receptor compared to full agonist opioids. These pharmacological properties create a "ceiling" on opioidergic effects—including respiratory depression—at higher doses. Buprenorphine's high affinity for the opioid receptor also confers an antagonistic effect on other opioids; it preferentially binds to the receptor and displaces other opioids if they are present, which can cause precipitated withdrawal (see below). In Canada, buprenorphine is available in a combined formulation with naloxone (see below). Buprenorphine monoproduct is only available through Health Canada's Special Access Programme and for specific clinical indications (e.g., pregnancy).

Buprenorphine/naloxone: A 4:1 combined formulation of buprenorphine and naloxone, available as a sublingual tablet in Canada. Naloxone is an opioid antagonist with poor oral bioavailability when swallowed or administered sublingually, and is included to deter non-medical injection and diversion. When buprenorphine/naloxone is taken as directed sublingually, the naloxone component has negligible effects and the therapeutic effect of buprenorphine predominates. However, if diverted for injection use via subcutaneous, intramuscular, or intravenous routes, sufficient naloxone is absorbed to induce some withdrawal symptoms in physically dependent active opioid users. Buprenorphine/naloxone is generally taken once daily, but due to its favourable safety profile and pharmacological properties, it can also be prescribed at higher doses on alternate-day schedules. Most provinces in Canada do not require prescribers to hold a Section 56 exemption for methadone in order to prescribe buprenorphine/naloxone, though many recommend education and training prior to prescribing buprenorphine/naloxone for opioid use disorder (see Appendices 4 & 5).

Slow-release oral morphine: A 24-hour slow-release formulation of morphine, a full agonist at the mu (μ) opioid receptor, that is taken orally once per day. In Canada, slow-release oral morphine is available as a capsule containing polymer-coated pellets (to slow absorption and release) of morphine sulfate. Its elimination half-life is approximately 11 to 13 hours. It is currently approved for pain management in Canada, and its use for treatment of opioid use disorder would be considered off-label.

Opioid agonist treatment (OAT): Opioid agonist medications prescribed for the treatment of opioid use disorder. OAT is typically provided in conjunction with provider-led counselling; long-term substance-use monitoring (e.g., regular assessment, follow-up, and urine drug tests); comprehensive preventive and primary care; and referrals to psychosocial treatment interventions, psychosocial supports, and specialist care as required. In this document, OAT refers to long-term (>6 months) treatment with an opioid agonist medication that has an evidence base for use in the treatment of opioid use disorder. "Opioid agonist treatment (OAT)" is the preferred terminology, representing an intentional shift from the use of “opioid substitution treatment (OST)”, “opioid maintenance treatment (OMT)”, and “opioid replacement therapy (ORT)”.

***Opioid antagonist*:** Medication that works by blocking opioid receptors, preventing the body from responding to opioids. Opioid antagonist medications may be used to rapidly displace opioid agonist molecules from receptors in an overdose situation (e.g., naloxone), or to facilitate continued abstinence from using opioid drugs (e.g., naltrexone). In Canada, naloxone is available in the form of an intramuscular injection preparation (an intranasal formulation is available to a limited extent), while naltrexone is available as an oral tablet taken once per day.

Opioid use disorder (OUD): A problematic pattern of opioid use leading to clinically significant impairment or distress that meets the DSM-5 Diagnostic Criteria for Opioid Use Disorder (see Appendix 8). OUD includes the use of synthetic and/or naturally derived opioids, whether prescribed or illegally obtained. The DSM-5 terminology represents a deliberate shift away from DSM-IV terminology of “opioid abuse” or “opioid dependence”, which may be considered pejorative and/or stigmatizing, to describe this condition.

Pharmaceutical opioid: An opioid that is manufactured by licensed and regulated pharmaceutical companies, either domestically or imported through legal channels, to be dispensed at hospital or community pharmacies.

***Precipitated withdrawal*:** A withdrawal syndrome that can occur when an opioid antagonist or partial agonist, such as buprenorphine, is administered to a patient who is physically dependent and has recently used a full opioid agonist. Due to buprenorphine’s high affinity but low intrinsic activity at the mu (μ) receptor, the partial agonist displaces full agonist opioids from the mu (μ) receptors, without activating the receptor to an equivalent degree, resulting in a net decrease in effect. Precipitated withdrawal is more intense and has a much faster onset than typical withdrawal from opioids.

Prescription opioid: A pharmaceutical opioid that has been medically prescribed to an individual by a licensed health professional (e.g., physician, nurse practitioner, dentist) within their scope of practice***.***

***Psychosocial supports**:* Non-therapeutic social support services that aim to improve overall individual and/or family stability and quality of life, which may include community services, social and family services, temporary and supported housing, income-assistance programs, vocational training, life-skills education, and legal services.

***Psychosocial treatment interventions**:* Structured and/or manualized treatments delivered by a trained care provider that incorporate principles of cognitive behavioural therapy, interpersonal therapy, motivational interviewing, dialectical behaviour therapy, contingency management, structured relapse prevention, biofeedback, family and/or group counselling. Psychosocial interventions may include culturally specific approaches such as traditional healers, elder involvement, and Indigenous healing ceremonies.

Residential treatment: Treatment for substance use disorder provided in a structured live-in, therapeutic setting. The duration of residential treatment programs ranges from several weeks to months, depending on the individual, approach and the setting. Residential treatment programs potentially include some, or all, of the following elements: withdrawal management, pharmacological treatment, psychosocial treatment interventions, medical management, individual and group counselling, peer support, education, and harm reduction. This terminology represents a deliberate shift away from the use of “rehab” or “rehabilitation” to describe these programs.

5.0 APPENDICES

Appendix 1: Provincial educational and training requirements to prescribe methadone for opioid use disorder

Appendix 2: Provincial dosing recommendations for methadone

Appendix 3: Provincial recommendations for clinical visits, urine drug testing (UDT), and take-home dosing for methadone

Appendix 4: Provincial educational and training requirements to prescribe buprenorphine/naloxone

Appendix 5: Provincial drug plan coverage and regulations for buprenorphine/naloxone prescribing

Appendix 6: Provincial clinical practice guidelines—recommendations for buprenorphine/naloxone

Appendix 7: Provincial resources for rapid consultation with addiction-medicine specialists

Appendix 8: DSM-5 Clinical Diagnostic Criteria for Opioid Use Disorder

Appendix 9: Guideline methodology and development process

Appendix 1: Provincial educational and training requirements to prescribe methadone for opioid use disorder

For **all provinces**, the requirements to obtain and maintain authorization to prescribe methadone for opioid use disorder are:

- Licensed to practice medicine and in good standing with the provincial regulatory college
- Where applicable, licensed as nurse practitioner and in good standing with the provincial regulatory college
- Obtained a Section 56 methadone exemption from Health Canada, and have the exemption endorsed by the provincial regulatory college
  - In Quebec, British Columbia, Alberta, Manitoba, and Ontario, practitioners may obtain a methadone exemption by contacting their provincial licensing authority directly
  - The initial exemption is issued for one year, with subsequent exemptions issued every three years

Province*	Education and Practice Requirements
British Columbia	• Completion of an eight-hour online course (includes both Mainpro+ and MOC CME credits) through the Provincial Opioid Addiction Treatment Support Program, hosted by the BC Centre on Substance Use (BCCSU) • Two half-days of preceptorship, or additional learning as needed (with BCCSU-approved preceptor) • If Methadone 101 has been previously completed through the College of Physicians and Surgeons of B.C., but physician has not yet completed a preceptorship, or has completed educational requirements in another province or jurisdiction, they may contact the BCCSU for guidance • A temporary methadone exemption (valid for 60 days, non-renewable) may be obtained through completion of specific modules of the online course and PharmaNet review

Alberta	• Completion of Methadone Maintenance Treatment (MMT) workshop or course recognized by the CPSA • Experience in an Opioid Dependency Program (ODP) setting or evidence of appropriate post-graduate training • Standards for initiating physicians: - Complete a period of direct training, supervision and mentorship with an experienced, CPSA-approved Initiating Physician until approved as competent in MMT - Show documentation of clinical competence - Document ongoing education relevant to MMT that is acceptable to the CPSA, e.g.: · Completion of a recognized course on the fundamentals of addiction medicine within two years of acquiring methadone exemption · Minimum of 40 hours of formal Continuing Medical Education (CME) in some aspect of addiction medicine every five years (time spent at a recognized MMT workshop/course qualifies) · Equivalent education acceptable to the Council of the CPSA - Must have access to laboratory services and a pharmacy - Must collaborate with maintaining physicians of former patients and pharmacists dispensing to current patients - Make reasonable efforts to provide non-pharmacological support to patients (e.g., pharmacy, addiction services, counselling) • To maintain methadone treatment for a patient stabilized by a specialist, must submit a letter of support from the initiating physician with application for a methadone exemption • Standards for maintaining physicians: - Maintain an ongoing association with an experienced initiating physician - Have an understanding of methadone pharmacology and, in addition to the MMT workshop/course, attend the original MMT workshop/course or another approved educational course relevant to addiction medicine, within five years of acquiring a methadone exemption - Must collaborate with initiating physician and other healthcare providers (e.g., pharmacist, counsellor, laboratory) • Standards for both initiating and maintaining physicians: - An interview with the registrar of the CPSA or his/her designate may be required - If going away or suspending their practice, must ensure the patient receives continued care from another physician trained in MMT - Must access prescribing databases, including the Triplicate Prescription Program (TPP) and/or Netcare • Requirements for temporary prescribing physicians in hospitals and corrections: Please see *Alberta MMT Standards and Guidelines*

Saskatchewan	*Similar to education and practice requirements for Alberta, with the following distinctions:* • Initiating physicians must complete two days of direct training • Initiating physicians must have mentorship and support from an established methadone prescriber during the first two years of practice • Initiating physicians must document a minimum of 30 hours of formal CME in addiction medicine every five years • New methadone prescribers will be limited to a maximum of 50 patients until the first audit • Must access the Pharmaceutical Information Program (PIP) Viewer prescribing database • Requirements for temporary prescribing physicians in hospitals and corrections: Please see *Opioid Substitution Therapy Guidelines and Standards for the Treatment of Opioid Addiction/Dependence,* available from the CPSS.
Manitoba	• Completion of provincial Opioid Replacement Therapy 101 course, two-day addiction and methadone training course in Ontario, or online CAMH Opioid Dependence Treatment Core Course • Alternative training programs, such as a six- to eight-hour review of assessment and guidelines with an experienced methadone provider certified in addiction medicine, may be considered with prior approval from the CPSM • Completion of several supervised shifts in a methadone/buprenorphine clinic (minimum of four half days) • Alternatively, extensive experience in methadone/buprenorphine addiction practice in another province may fulfill requirements, if discussed with the CPSM registrar *Note: in Manitoba, nurse practitioners may also obtain an exemption to prescribe methadone if they fulfill the requirements below:* • Must maintain prescribing authority for controlled drugs and substances • Attend Opioid Replacement Therapy 101 course • Complete minimum of four half-days training with experienced methadone provider • Must apply for and receive a methadone exemption from Health Canada Before the Section 56 exemption period expires, practitioners must submit a renewal application specifying education and practice completed to maintain methadone prescribing competency
Ontario	• Must complete an application form and agree to practice in accordance with the CPSO's expectation document (available from the CPSO) • Complete the CAMH Opioid Dependence Treatment Core Course • Complete two days of clinical training with a MMT physician approved by the CPSO *Nurse practitioners must complete approved education for controlled substances and may only prescribe methadone on a continuation basis, only in hospital settings*
Quebec	• Must complete and submit an application form for methadone exemption to the Collège des médecins du Québec (CMQ) • Must attend a one-day education session provided by L'Institut national de santé publique du Québec • In the application to the CMQ, must name a mentor willing to support the physician if necessary

New Brunswick	• Participation in a formal in-person training program deemed appropriate by the CPSNB • Alternative training programs or a mentorship from an experienced prescriber may be considered with prior approval • Must demonstrate completion of additional training in addiction medicine every five years *Nurse practitioners:* Must maintain prescribing authority for controlled drugs and substances
Nova Scotia	• Complete an application form and agree to practice in accordance with the *CPSNS Methadone Maintenance Treatment Handbook* • Successfully complete the CAMH Opioid Dependence Treatment Core Course or equivalent approved course • Complete eight hours of clinical training with a MMT physician approved by the CPSNS • Within each three-year renewal cycle, must have a practice review conducted by an experienced MMT prescriber • Within 3 years of receiving exemption, complete the Opioid Dependence Treatment Certificate Program • Must access the PMP prescribing database *Nurse practitioners:* • Must meet CRNNS requirements and standards to prescribe controlled drugs and substances • Follow requirements above for practicing according to guidelines, initial coursework, and clinical training • Must apply for and receive a methadone exemption from Health Canada
Prince Edward Island	• Agree to participate in practice review(s) if required by the CPSPEI • Complete a Methadone Maintenance Treatment workshop/course recognized by the CPSPEI • Complete the CPSPEI Commitment Form • Maintain an ongoing association with an experienced physician who has been prescribing MMT for at least two years • Complete ongoing education relevant to MMT, including: - A recognized course on the fundamentals of addiction medicine within two years of acquiring a methadone exemption - Minimum 20 hours of formal CME in some aspect of addiction medicine every five years (MMT workshop or course qualifies) or equivalent acceptable to the CPSPEI • Review the CPSO Methadone Maintenance Guidelines
Newfoundland and Labrador	• Complete an application form and agree to practice in accordance with the CPNSL's expectation document • Successfully complete the CAMH Opioid Dependence Treatment Core Course • Complete two days of clinical training with a MMT physician approved by the CPSNL • Within 3 years of receiving exemption, complete the Opioid Dependence Treatment Certificate Program

**Note: Information was not available for Yukon, Northwest Territories, or Nunavut*

For further information and standards for prescribing methadone for the treatment of OUD, practitioners may refer to their provincial college's guidelines.

Sources:

British Columbia: Provincial Opioid Addiction Treatment Support Program

Alberta: Alberta Methadone Maintenance Treatment Standards and Guidelines for Dependence

Saskatchewan: Opioid Substitution Therapy Guidelines and Standards for the Treatment of Opioid Addiction/Dependence

Manitoba: Manitoba Methadone & Buprenorphine Maintenance Recommended Practice

Ontario: Methadone Maintenance Treatment Program Standards and Clinical Guidelines; CNO Q&A on controlled substances

Quebec: A Cross-Canada Scan of Methadone Maintenance Treatment Policy Developments; CMQ Questionnaire pour une demande d'exemption

New Brunswick: CPSNB Treatment of Opioid Addictions; Personal Correspondence, Laurie Janes, Executive Director, NANB

Nova Scotia: CPSNS Methadone Maintenance Treatment Handbook; Nurse Practitioner Standards of Practice

Prince Edward Island: CPSPEI Prescribing Methadone Maintenance Treatment for Opioid Dependency Policy

Newfoundland and Labrador: CPSNL Methadone Maintenance Treatment Standards and Guidelines

Appendix 2: Provincial clinical practice guidelines: Dosing recommendations for methadone

The following standards represent the upper range[1] of the recommended dose for a typical patient; doses may be administered in smaller amounts or increased over a greater number of days than those specified.

	Initiation (starting dose)	Titration/ induction[2] (dose increase)	Stabilization (dose increase)[3]	Typical stabilization dose range
British Columbia	LR: 20–30mg MR: 10–20mg HR: 5–10mg	5–10mg / 5+ days	10mg / 5–7 days	60–120mg; additional ECG advised if dose >150mg
Alberta	LR: 30mg MR: 20mg HR: 10mg	10mg / 3 days 10mg / 4 days 5mg / 5 days	10mg / 5–7 days	60–120mg; additional ECG advised if dose >100 mg and at any dose that meets or exceeds a multiple of 20mg above 100 (i.e., 120mg, 140mg, 160mg)
Saskatchewan	LR: 30mg MR: 20mg HR: 10mg	10mg / 3 days 10mg / 4 days 5mg / 5 days	at 60mg (Day 10) hold dose for at least 1 week (up to Day 17) 10mg / 5–7 days	60–120mg; additional ECG advised if dose >100 mg and at any dose that meets or exceeds a multiple of 20mg above 100 (i.e., 120mg, 140mg, 160mg)
Manitoba*	LR: 10–30mg MR: 10–20mg HR: 10-20mg	5–10mg / 3–4 days	During maintenance or if dose ≥ 80mg, 5–10mg / 5–14 days	50–120mg, est. within 2–8 weeks of initiation Caution and additional ECG advised if dose >120 mg; consultation advised if dose >150mg
Ontario	LR: 30mg MR: 20mg HR: 10mg	10–15mg / 3–5 days 5–10mg / 3–5 days 5mg / 5 days	During maintenance or if dose ≥80mg, 5–10mg / 5–7 days	60–120mg; ECG required if dose>150mg. Caution and additional ECG advised if dose >120mg in patients with risk factors for Torsades de Pointes
Quebec	Individualized dosing/schedule approach determined by care provider. 20–30mg typical; 40mg max	5–20mg / 4–6 days	Individualized dosing/schedule approach determined by care provider	Average 80–90mg Justification required if >120mg Post-dose medical assessment required if >200mg

	Initiation (starting dose)	Titration/ induction[2] (dose increase)	Stabilization (dose increase)[3]	Typical stabilization dose range
Newfoundland and Labrador	LR: 30mg	10–15mg / 3–5 days	Maintenance or if dose is ≥80mg, 10mg / 5–7 days	60–120mg Additional ECG advised if dose >150mg
	MR: 20mg	5–10mg / 3–5 days		
	HR: 10mg	5mg / 5+ days		
New Brunswick	10–30mg	Stabilization phase (up to 60mg): 5–15mg / 3–4 days	Transition phase or above 60–80mg: 5–10mg / 3–4 days	Established within 2–6 weeks of initiation; >100mg= in the high range; Max 120–150mg
Nova Scotia	LR: 30mg	10mg / 3 days or 15mg / 5 days	When dose ≥60mg: 10mg / 5–7 days If dose >100mg: 10mg / 7–14 days	60–120mg ECG required if dose ≥150mg and at every 30-50mg dose increase
	MR: 20mg	5mg / 3 days or 10mg / 5 days		
	HR: 10mg	5 mg / 3–5 days		
Prince Edward Island	*See dosing standards for Ontario*			

LR = **low risk** of toxicity; high tolerance, no risk factors or recent abstinence

MR = **moderate risk** of toxicity; unknown tolerance; higher risk for toxicity

HR = **high risk** of toxicity; low tolerance, opioid naïve, or recent abstinence from opioids (or abstinent for >7 days)

*Manitoba defines high risk as recent abstinence with negative initial urine drug screen and/or meeting one of the following circumstances: patients recently using benzodiazepines, patients using other sedating drugs, patients with problematic alcohol use, patients who are older (>60 years) and have a respiratory illness, patients who are on drugs that inhibit or promote methadone metabolism, and patients with low opioid tolerance.

1 There is no "maximum" dose that can be prescribed, and certain cases may require doses above those given in this table.

2 In Alberta, Manitoba, and Ontario, this phase is divided into 'early stabilization' (0-2 weeks) and 'late stabilization' (2-6 weeks). In Saskatchewan, this phase is considered to be within the initiation phase. In New Brunswick, it is called stabilization.

3 In New Brunswick, this phase corresponds to the 'transition' and 'community' phases.

Sources:

British Columbia: A Guideline for the Clinical Management of Opioid Use Disorder

Alberta: Alberta Methadone Maintenance Treatment Standards and Guidelines for Dependence

Saskatchewan: Opioid Substitution Therapy Guidelines and Standards for the Treatment of Opioid Addiction/Dependence

Manitoba: Manitoba Methadone & Buprenorphine Maintenance Recommended Practice

Ontario: Methadone Maintenance Treatment Program Standards and Clinical Guidelines

Quebec: Utilisation de la méthadone dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés

New Brunswick: Methadone Maintenance Treatment Policies and Procedures

Nova Scotia: CPSNS Methadone Maintenance Treatment Handbook

Prince Edward Island: CPSPEI Prescribing Methadone Maintenance Treatment for Opioid Dependency Policy

Newfoundland and Labrador: CPSNL Methadone Maintenance Treatment Standards and Guidelines

Appendix 3: Provincial clinical practice guideline recommendations for clinical visits, urine drug testing (UDT), and take-home dosing for methadone

Note: Clinical stability and ability to safely store methadone are required prior to take-home dosing in every province.

Province	Treatment stage	Schedule of clinical visits	Schedule of UDTs	Take home/Carries
British Columbia	Titration	1–2 times per week	1–2 per week	**≥4 weeks on stable dose** and **12 weeks negative UDT** (Approx. 3 mo. on MMT) Begin with one take-home dose per week. Subsequent increases in take-home doses: 1 additional carry per week every 1–2 mo. Most are established on 2 witnessed doses per week with remaining doses as carries.
	Stabilization/ maintenance	Weekly with progression to schedule as determined by care provider	Monthly	
Alberta	Initiation	At least weekly	At least 1 UDT before initiation	**≥3 mo. on MMT** and **3 consecutive negative UDT** Begin with one take-home dose per week. Subsequent increases in take-home doses: 1 additional carry per week every 4 weeks, to a maximum of 6 per week. 14 carries can only be given after 2 years of stability and negative urine tests.
	Stabilization	Weekly	Monthly	
	<3 mo.	At least every 2 weeks	Every 3 mo.	
	3–6 mo.	At least monthly	Every 3 mo.	
	6–12 mo.	At least every 2 mo.	Every 3 mo.	
	>12 mo.	At least every 3 mo.	Every 3 mo.	

Province	Treatment stage	Schedule of clinical visits	Schedule of UDTs	Take home/Carries
Saskatchewan	Initiation	At least weekly	At least 1 UDT before initiation	**Negative UDT for 3 months** Must increase number of take-home doses at a rate of 1–2 per week, to a maximum of 6 take-home doses per week.
	Stabilization	Every 1–4 weeks until dose is stable	At every visit	
	<6 mo.	At least monthly	At least every 3 mo.	
	6-12 mo.	At least every 2 mo		
	>12 mo.	At least every 3 mo.		
Manitoba	Early stabilization phase (0–2 weeks)	2 per week	At least 1 UDT before patient is initiated	**≥ 2 mo. on MMT** First 2 mo. on MMT: only one carry per week (Sunday). After at least 2 mo.: one additional carry per mo. each month to a maximum of 6 per week, i.e., 5 plus Sunday.
	Late stabilization phase (2–6 weeks)	At least weekly		
	Maintenance phase (6+ weeks)	Every 1–3 mo.	For stable patients and those receiving carries, every 3 mo. minimum (however, some clinics order ongoing frequent UDT, e.g., 1–2 per week)	

Province	Treatment stage	Schedule of clinical visits	Schedule of UDTs	Take home/Carries
Ontario	Early stabilization (0-2 weeks)	1–2 times/week	Before initiation; 1–2 per week	**≥2 mo. on MMT** and **at least 1 week without problematic substance use, shown by history and UDT** Begin with 1 carry dose per week. Subsequent increases in take-home doses: 1 additional carry per week every 4 weeks, to a maximum of 6 per week. 13 carries can be given if: ≥5 years of stability and take-home doses, have been abstinent and stable for most of their time on MMT, dose is 120mg or less. Sunday carries permissible after 4 weeks in limited situations.
	Late stabilization (2-6 weeks)	Weekly	≥4 per month	
	Maintenance (6+ weeks)	Reduce visit frequency as required	Progress from weekly to monthly	
Quebec	Initiation and stabilization	Weekly	Before initiation; Weekly	**>3 mo. on MMT** Begin with 1 take-home dose per week in the 4th mo. of treatment, with increases as per the following schedule, to a maximum of 6 carries per week: 5th mo.: 2 carries per week 6th–8th mo.: 3–4 carries per week >8th mo.: 5–6 carries per week
	Maintenance	Reduce frequency to every 6–8 weeks over time	At least twice per mo. for first 3 mo. From 4th to 12th mo.: <1 per mo. if previous results are negative; 2 per mo. if positive results. As needed after 12th mo.	

Province	Treatment stage	Schedule of clinical visits	Schedule of UDTs	Take home/Carries
Newfoundland and Labrador	Early stabilization (0–2 weeks)	At least weekly; twice-weekly recommended	Prior to initiation 1–4 times per mo. Before take-home doses: Weekly for 4 weeks After take-home doses: Weekly for 4 weeks, every 2 weeks for 2 mo., then monthly random collection schedule preferred	**≥3 mo. on MMT**, **4 consecutive weeks of negative random UDT**, and **≥2 mo. without substance use** Maximum of 6 carries/week. **Schedule A:** Begin with 1 carry per week; increase by ≤1 carry every 4 weeks without substance use, to a maximum of 6 per week. **Schedule B:** Begin with 2 carries on consecutive weekend days; after 8 weeks without drug use, increase to 1 carry of 3 consecutive days and 1 carry of 2 consecutive days. After an additional 12 weeks free of substance use, increase to 6 per week. Accelerated take-home schedule can be considered after 2 mo. in extraordinary situations. See CPSNL MMT Standards.
	Late stabilization (2–6 weeks)	At least weekly		
	Maintenance (6+ weeks)	Every 1–2 weeks; patients with carries: weekly; patients with carries and abstinence ≥6 mo.; patients with long-term clinical stability: <1 per mo.		
New Brunswick	Stabilization (min. 6 weeks)	Weekly	Before initiation; 0–6 mo.: weekly 6–12 mo.: 2 per mo. (if stable) >12 months: 1 per mo.	**≥3 mo. on MMT** (with exceptions) Suggested schedule: 3–6 mo. (depending on drug use): 1–3 carries 6–12 mo. (depending on drug use): 3–5 carries 12+ mo. (drug free): 6 carries
	Transition (min. 6 weeks)	Every 2 weeks		
	Community (maintenance)	Every 3–4 weeks		

Province	Treatment stage	Schedule of clinical visits	Schedule of UDTs	Take home/Carries
Nova Scotia	Induction, stabilization, maintenance	At least once weekly during induction and with dose changes during stabilization; twice-weekly during the first 2 weeks of treatment recommended	Prior to initiation; At least monthly during induction and stabilization Every 2 mo. when 1 year of negative UDTs Every 3 mo. when >1 year of negative UDTs Before take-home doses: Weekly for 4 weeks After take-home doses: Weekly for 4 weeks, every 2 weeks for 2 mo., then monthly random collection schedule preferred	**≥3 mo. on MMT**, **4 consecutive weeks of negative random UDT**, and **≥2 mo. without substance use** Maximum of 6 carries/week. **Schedule A:** Begin with 1 carry per week; increase by ≤1 carry every 4 weeks without substance use, to a maximum of 6 per week. **Schedule B:** Begin with 2 carries on consecutive weekend days; after 8 weeks without drug use, increase to 1 carry of 3 consecutive days and 1 carry of 2 consecutive days. After an additional 12 weeks free of substance use, increase to 6 per week. Accelerated take-home schedule can be considered after 2 mo. in extraordinary situations. Obtain UDT weekly. See CPSNS MMT Handbook.
Prince Edward Island	*See Ontario guidelines*			

Additional Notes:

The Yukon Medical Council has adopted the Alberta MMT standards and guidelines.
Dosing standards for the Northwest Territories and Nunavut are not available at this time.

Carry schedules and frequency of UDT/clinical visits are affected by geographical location (e.g., patients

who reside in rural locations with no pharmacy access on Sundays will receive a default carry).

Sources:

British Columbia: A Guideline for the Clinical Management of Opioid Use Disorder

Alberta: Alberta Methadone Maintenance Treatment Standards and Guidelines for Dependence

Saskatchewan: Opioid Substitution Therapy Guidelines and Standards for the Treatment of Opioid Addiction/Dependence

Manitoba: Manitoba Methadone & Buprenorphine Maintenance Recommended Practice

Ontario: Methadone Maintenance Treatment Program Standards and Clinical Guidelines

Quebec: Utilisation de la méthadone dans le traitement de la toxicomanie aux opiaces; Modifications aux lignes directrice

New Brunswick: Methadone Maintenance Treatment Policies and Procedures

Nova Scotia: CPSNS Methadone Maintenance Treatment Handbook

Prince Edward Island: CPSPEI Prescribing Methadone Maintenance Treatment for Opioid Dependency Policy

Newfoundland and Labrador: CPSNL Methadone Maintenance Treatment Standards and Guidelines

Appendix 4: Provincial educational and training requirements to prescribe buprenorphine/naloxone

Province	Education + Practice Requirements
British Columbia	• **The practitioner does not need to hold a methadone exemption** to prescribe buprenorphine/naloxone for opioid use disorder, but completion of the buprenorphine/naloxone training modules of the BCCSU Provincial Opioid Addiction Treatment Support Program course are strongly recommended, in addition to consultation via the RACE line for additional expert support *Nurse practitioners:* • **NPs are currently limited to continuation prescribing only (subject to change in fall 2017)** • NPs must complete additional education and a preceptorship of a minimum of two half-days' length, under the guidance of a practitioner with expertise in the prescribing of buprenorphine/naloxone and treatment of clients with substance use disorders, and with a license to prescribe methadone • The preceptorship needs to cover the competencies associated with initiation, dosing, writing prescriptions, urine drug testing, carry policy, counselling and documentation
Alberta	• **The practitioner does not need to hold a methadone exemption** to prescribe buprenorphine/naloxone for opioid use disorder • **Current recommendations** for *physician* prescribing of buprenorphine/naloxone for opioid use disorder: - Completion of accredited buprenorphine course (www.suboxonetrainingprogram.ca [formerly known as www.suboxonecme.ca], CAMH Opioid Dependence Treatment Core Course, or other equivalent course approved by CPSA); must submit proof of course completion to the CPSA - Must be registered to prescribe TPP drugs - Initiating physicians must have experience in treating opioid use disorder (postgraduate training, ODT experience, professional certification with CSAM/ASAM, or equivalent approved by CPSA) - Physicians providing maintenance treatment must have a relationship with a physician experienced in treating opioid use disorder (i.e., a qualified initiating physician) - Temporary buprenorphine-prescribing physicians (i.e., in hospital or incarceration environments) will be permitted to maintain a buprenorphine dose without completion of a buprenorphine prescribing course. A temporary prescribing physician must have a relationship with a physician experienced in treatment of OUD and consult with an experienced physician regarding any dose changes ***Continued on next page...***

Alberta Continued	*Nurse practitioners:* • Must complete requirements for prescribing controlled drugs and substances (CDS) - Must complete a CDS educational module recognized by CARNA OR have graduated after September 2015, and complete the CARNA CDS jurisprudence module • Prescribe using the TPP • Complete an approved buprenorphine/naloxone prescribing course • Initiating nurses must complete four half-days of preceptorship with a physician or nurse practitioner experienced in treatment of OUD • Maintaining nurses must complete two half-days of preceptorship with a physician or nurse practitioner experienced in treatment of OUD • Temporary prescribing is permitted for maintaining the same dose without completion of a buprenorphine/naloxone prescribing course. Temporary prescribers must have a relationship with a physician or nurse practitioner experienced in treatment of OUD and consult with them for any dose changes • Prescribing methadone or buprenorphine for opioid use disorder requires special authorization and has further requirements

Saskatchewan	• **The physician must hold a methadone exemption** to prescribe buprenorphine/naloxone for opioid use disorder or **have spent a minimum of one day with another physician who has received an exemption from Health Canada** to prescribe methadone and is experienced in prescribing buprenorphine
	• **Additional requirements** for prescribing buprenorphine/naloxone for opioid use disorder:
	  - Completion of an approved educational buprenorphine prescribing program
	  - Completion of a CME program which includes a minimum of six hours of training in addiction medicine every two years
	  - Must have a relationship with one or more addictions counsellors and one or more pharmacists, and regularly test patients for non-medical or illegal drug use
	  - Must have access to the PIP to monitor other prescriptions
	  - Must prescribe using the physician's personalized prescription pad or CPSS-approved electronic prescribing
	  - Must agree to and cooperate with audits by the College
	  - Requirements for temporary prescribing physicians in hospitals and corrections: Please see *Opioid Substitution Therapy Guidelines and Standards for the Treatment of Opioid Addiction/Dependence,* available from the CPSS

Manitoba	• **The physician must hold a methadone exemption** to prescribe buprenorphine/naloxone for opioid use disorder • **Additional requirements** for prescribing buprenorphine/naloxone for opioid use disorder include: - Completion of online buprenorphine/naloxone education program (i.e., www.suboxonetrainingprogram.ca) *Nurse practitioners:* • Must maintain prescribing authority for controlled drugs and substances • Complete the online www.suboxonetrainingprogram.ca program

Ontario	• **The physician does not need to hold a methadone exemption** to prescribe buprenorphine/naloxone for opioid use disorder • Current recommendations for prescribing buprenorphine/naloxone for opioid use disorder: - Completion of CAMH Opioid Dependence Treatment Core Course - Completion of CAMH Buprenorphine-Assisted Treatment of Opioid Dependence: An Online Course for Front-Line Clinicians - Ongoing continuing education (e.g., online buprenorphine/naloxone education program: www.suboxonetrainingprogram.ca) - A one-day clinical observership of an opioid-dependency practice *Nurse practitioners:* • Must complete approved education for controlled drugs and substances
Quebec	• **The physician does not need to hold a methadone exemption** to prescribe buprenorphine/naloxone for opioid use disorder • **Current requirements** for prescribing buprenorphine/naloxone for opioid use disorder: - For physicians licensed to prescribe methadone with sufficient experience monitoring opioid dependence (at least 10 patients), completion of online buprenorphine/naloxone education program [e.g., www.suboxonetrainingprogram.ca or Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) one-day course] - For physicians new to treating opioid use disorder, completion of a one-day professional development program accredited by the continuing education department of the University of Montreal
New Brunswick	• **The practitioner does not need to hold a methadone exemption** to prescribe buprenorphine/naloxone for opioid use disorder • **Current recommendations** for prescribing buprenorphine/naloxone for opioid use disorder: - Completion of training deemed appropriate by the CPSNB - Evidence of buprenorphine/naloxone training may be requested by the CPSNB *Nurse practitioners:* Must maintain prescribing authority for controlled drugs and substances

Nova Scotia	• **The practitioner does not need to hold a methadone exemption** to prescribe buprenorphine/naloxone for opioid use disorder • **Current recommendations** for *physician* prescribing of buprenorphine/naloxone for opioid use disorder: - Completion of CAMH Opioid Dependence Treatment Core Course - Completion of CAMH course: CAMH Buprenorphine-Assisted Treatment of Opioid Dependence: An Online Course for Front-Line Clinicians - Familiarity with the individual patient factors to be taken into consideration in the choice of buprenorphine for opioid dependence as an OAT - Familiarity with the CAMH buprenorphine/naloxone practice guidelines *Nurse practitioners:* • Must meet CRNNS requirements and standards to prescribe controlled drugs and substances • Must possess the knowledge, skill and ability to prescribe buprenorphine/naloxone (i.e., seeking and completing a buprenorphine/ naloxone education course) • The medication must be required for the client population treated by the nurse practitioner • Recommended completion of the CAMH course: Buprenorphine-Assisted Treatment of Opioid Dependence: An Online Course for Front-Line Clinicians • Formal or informal consultation with a prescriber experienced in the use of buprenorphine/naloxone is strongly recommended. • No provincial exemption is required to prescribe buprenorphine/naloxone, however, individual districts' health authorities may set and enforce policies for prescribing
Prince Edward Island	• The physician does not need to hold a methadone exemption to prescribe buprenorphine/naloxone for opioid use disorder • Current requirements for prescribing buprenorphine/naloxone for OUD: - Completion of online buprenorphine/naloxone education program: (i.e., www.suboxonetrainingprogram.ca) - Completion of a recognized course on the fundamentals of addiction medicine within first two years of commencing prescribing - Completion of a minimum of 20 hours of formal CME in some aspect of addiction medicine every five years or equivalent training approved by the CPSPEI • Completion of "Commitment by Physicians who Undertake Buprenorphine Treatment for Opioid Dependency" form

Newfoundland and Labrador	• **The physician does not need to hold a methadone exemption** to prescribe buprenorphine/naloxone for opioid use disorder • **Current requirements** for prescribing buprenorphine/naloxone for opioid use disorder: - Completion of CAMH Opioid Dependence Treatment Core Course or equivalent program approved by the CPSNL - Completion of an educational program on prescribing buprenorphine (i.e., www.suboxonetrainingprogram.ca) - Establishment of a program for the regular testing of patients receiving buprenorphine for drugs of possible abuse - Participation in ongoing continuing medical education (CME) in opioid-dependence treatment and/or addiction medicine

Note: Information was not available for Yukon, Northwest Territories, or Nunavut

Sources:

British Columbia: CPSBC Important Notice Regarding Suboxone; Scope of Practice for Nurse Practitioners

Alberta: CPSA Suboxone Prescribing; Prescribing Changes for Buprenorphine/Naloxone (Suboxone); Medication-Assisted Treatment for Opioid Dependence: Guidelines for Pharmacists and Pharmacy Technicians; Prescribing Standards for Nurse Practitioners (NPs)

Saskatchewan: Opioid Substitution Therapy Guidelines and Standards for the Treatment of Opioid Addiction/Dependence

Manitoba: Suboxone (buprenorphine/naloxone)—Important practice notes for pharmacists; CRNM Prescribing Controlled Drugs and Substances

Ontario: CPSO Frequently Asked Questions about Prescribing Buprenorphine; CNO Q&A on controlled substances

Quebec: La buprénorphine dans le traitement de la dépendance aux opioïdes

New Brunswick: CPSNB Treatment of Opioid Addiction; Personal Correspondence, Dawn Torpe, RN, MN/II, M.Sc.inf, Nursing Practice Consultant, NANB

Nova Scotia: Opioid Treatment Disorder; CPSNS Methadone Maintenance Treatment Handbook; Personal Correspondence, Lynn Miller, DNP, NP, Policy Consultant, CRNNS

Prince Edward Island: Prescribing Buprenorphine Treatment for Opioid Dependency

Newfoundland and Labrador: CPSNL Methadone Maintenance Treatment Standards and Guidelines; Practice Guideline: Suboxone® for Opioid Dependence

Appendix 5: Provincial drug plan coverage and regulations for prescribing buprenorphine/naloxone

Province	Coverage	Criteria for Coverage	Section 56 Exemption	Professional Roles
British Columbia	Regular Benefit	Open coverage for treatment of opioid dependency in adults	No exemption required	Physicians Nurse Practitioners
Alberta	Regular Benefit	Open coverage for treatment of opioid dependency in adults	No exemption required	Physicians Nurse Practitioners
Saskatchewan*	Exceptional Status	Covered if methadone is contraindicated, not available or inappropriate	Prescribers must have a methadone exemption OR have spent a minimum of one day with another physician who has received an exemption from Health Canada to prescribe methadone	Physicians
Manitoba	Regular Benefit (Part 1 Drug Product)	Open coverage for treatment of opioid dependency in adults	Physicians must have a methadone exemption No exemption required for Nurse Practitioners	Physicians Nurse Practitioners
Ontario	General Benefit	Open coverage for treatment of opioid dependency in adults	No exemption required	Physicians Nurse Practitioners
Quebec*	Codified Exceptional Medication	Covered if methadone is contraindicated, not available or inappropriate	No exemption required	Physicians
New Brunswick	Special Authorization	Covered if methadone is contraindicated, not available or inappropriate	No exemption required	Physicians Nurse Practitioners
Nova Scotia	Exception Status (Criteria Code for Immediate Coverage)	Adults aged 18–24: covered for treatment of opioid addiction Adults over 24: covered if methadone is contraindicated, not available or inappropriate	No exemption required	Physicians Nurse Practitioners

Province	Coverage	Criteria for Coverage	Section 56 Exemption	Professional Roles
Prince Edward Island*	Special Authorization	Adults aged 18–24: covered for treatment of opioid addiction Adults over 24: Covered if methadone is contraindicated, not available or inappropriate	No exemption required	Physicians
Newfoundland and Labrador*	Open Benefit	Open coverage for treatment of opioid dependency in adults	No exemption required	Physicians

**Nurse practitioners in these provinces are not currently authorized to prescribe buprenorphine/naloxone for opioid use disorder; however, these policies are undergoing revision and upcoming regulatory changes are anticipated.*

Sources (coverage):

British Columbia: BC PharmaCare Formulary Search

Alberta: Alberta Drug Benefit List

Saskatchewan: Saskatchewan Drug Plan Formulary

Manitoba: Manitoba Pharmacare Formulary Drug Lookup

Ontario: Ontario Drug Benefit Formulary/Comparative Drug Index Edition 42

Quebec: Public Health Plan - List of Medications

New Brunswick: New Brunswick Drug Plan Formulary

Nova Scotia: Nova Scotia Drug Formulary

Prince Edward Island P.E.I. Pharmacare Formulary

Newfoundland and Labrador: NLPDP Drug Product Database

Appendix 6: Provincial clinical practice guidelines—recommendations for buprenorphine/naloxone

Table A6.1. Dosing recommendations for buprenorphine/naloxone

Note (1): The table below summarizes currently available national and provincial guidelines on induction and stabilization protocols for buprenorphine/naloxone. ***Please also refer to the Suboxone® product monograph for dosing standards approved by Health Canada.***

Note (2): For simplicity, dose strength of the buprenorphine component only (in milligrams) of the combined buprenorphine/naloxone formulation is reported (e.g., 2mg indicates 2mg buprenorphine and 0.5mg naloxone).

	Induction (Day 1)	Induction/titration (Day 2 onward)	Stabilization dose
CAMH Buprenorphine/ Naloxone for Opioid Dependence: Clinical Practice Guideline	**2–4mg (up to 6mg)** Reassess in 1–3 hours; consider prescribing additional dose up to **max. 8mg total on Day 1.** This may include 1–2 2mg tablets to take home in case of withdrawal symptoms.	Reassess within 1–3 days of Day 1. If follow-up is in 3 days, write prescription for same total amount as on Day 1 for the next 1–2 days. If significant withdrawal symptoms continue on reassessment, increase dose to **max. additional 8mg (on average a 2–4mg increase is required)** as early as the 2nd induction day.	**Avg. 8–12mg/day** **Max. 24mg/day** Once at a stable dose, consideration can be given to alternate-day dosing (i.e., double the dose on M/W/F and a single dose on Sunday).

British Columbia	Most common starting dose: **2 x 2mg (4mg total)** If high risk of precipitated withdrawal or currently abstinent: **1 x 2mg** OR use buprenorphine patch (e.g. BuTrans®) as adjunct. If severe withdrawal at time of induction: **3 x 2mg (6mg total)** If withdrawal symptoms not adequately relieved after 1–3 hours, administer additional dose(s) up to **max. total 12mg on Day 1**. This may include 1–2 2mg tablets to take home in case of withdrawal symptoms.	Day 2: **Same total dose as Day 1, plus one or two additional 4mg doses every 2–3 hours** if needed to relieve persistent withdrawal symptoms. **Max total dose on Day 2 should not exceed 16 mg**. Day 3 onward: Same total dose as previous day. If needed (i.e., persistent withdrawal symptoms), repeat induction schedule of 4mg increase with reassessment every 2–3 hours. Otherwise, titrate as needed (by an increase or decrease of 2–4mg at a time) to an optimal dose*. **Target dose is generally 12–16mg/day by the end of the first week.**	**Max. 24mg/day**; clear documentation and justification required to exceed 24mg. Of note, U.S. guidelines state that some patients may require doses up to 32mg per day. For clinically stable patients at stable doses, one can consider: Alternate-day dosing for patients who are on a stable daily dose **of up to 12mg (i.e., within the 24mg/day maximum)**; and/or gradually increasing take-home doses.
Saskatchewan **Manitoba** **Nova Scotia** **Prince Edward Island** **Newfoundland and Labrador**	**As per CAMH guidelines (see above)**		
Quebec	**2–4mg** Reassess in 2–4 hours; increase by an additional 2–4mg at a time up to **max. 8mg total on Day 1.**	Dose may be increased by **increments of 2–4mg every 2–4 hours** to a **maximum of 8–16mg/day,** depending on patient's symptoms and previous consumption.	**Avg. 12–16mg/day** **Max. 24mg/day** It should be noted that the Health Canada product monograph mentions a maximum dose of 24mg/day, but protocols in various countries (e.g., the U.S. and Australia) mention amaximum dose of 32mg/day. For well-stabilized patients, doses can be given daily, every 2 days (double dosing), or 3 times a week (double dosing on M/W and triple dosing on Friday). Total daily dose **should not exceed 32mg/day**.

**Optimal dose: can sustain an entire 24-hour dosing interval with no withdrawal symptoms and no medication-related intoxication or sedation.*

Table A6.2. Recommendations for clinical visits, UDT, and take-home dosing (carries) for buprenorphine/naloxone

	Treatment Stage	Schedule of clinical visits	Schedule of UDTs	Take home/Carries
British Columbia	Induction: Day 1	Plan for weekday morning, allowing for reassessment in the afternoon. Reassess 30–60 min from first dose, and 1–3 hours from first dose.	**At least monthly** during induction and titration, until stable dose is reached; or more frequently as required.	Take-home doses can be gradually increased in clinically stable patients at stable doses. **Generally provide for 1–2 weeks' worth of medication at a time.** Some take-home doses may be incorporated into induction when multiple same-day visits for reassessment not feasible.
	Induction: Day 2 onward	Reassess in morning and, if increasing dose, every 2–3 hours.		
	Once optimal dose is achieved	Follow up once per week (or more frequently, as needed).		
	Stabilization	Continue to assess at least every 1–2 weeks; may decrease follow-up visits with increasing clinical stability.	For patients receiving take-home doses: **At least 4 random UDTs per year**; more frequent if there are safety concerns.	
Saskatchewan Nova Scotia Prince Edward Island Newfoundland and Labrador	**As per CAMH guidelines (see below)**			
Manitoba	**As per CAMH guidelines (see below)**		At least 1 UDT before patient is initiated; for stable patients and those receiving carries, min. every 3 mo.	**≥2 mo. on MMT** First 2 mo. on MMT: only one carry per week (Sunday). After 2 mo.: one additional carry per mo. each month to a maximum of 6 per week i.e., 5 plus Sunday. Very stable patients may receive up to two weeks of carries.

CAMH	Induction: Day 1	As early in the day as possible; reassess 1 hour, and 3 hours, from first dose.	In general, UDT should be performed **during or immediately following each patient appointment.** More or less frequent testing may be performed for a clinically justifiable reason.	May be given once the patient has demonstrated clinical stability. Gradual increase in number of weekly take-home doses up to a **suggested maximum of 1–2 weeks of consecutive take-home doses.** Refer to Health Canada product monograph for take-home dosing guidance; take-home doses should be given once the patient has sufficient clinical stability and is able to safely store the medication. Take-home doses should be assessed and reviewed on a regular basis.
	Induction: Day 2 onward	Either reassess on Day 2 or write a prescription for observed once-daily dosing for the next 1–2 days		
	Induction	1–2 times/week		
	Once at stabilization dose	Every 1–2 weeks		
	Once achieved clinical stability and eligible for take-home doses	Once every 1–3 months; min. every 3 months. Increase visit frequency if patient demonstrates signs of clinical instability.		
Quebec	Induction: Day 1	The initial dose should be given in the morning; Reassess 2–4 hours after initial dose	UDT should be collected before treatment to confirm opioid intake and **randomly during the first two months of treatment**. Frequency of UDT is up to the clinician's judgment. **A frequency of two screenings per month may be useful.** After the first 2 months of negative UDT, it may be randomly collected at the frequency the clinician deems appropriate.	May be given once the patient has demonstrated ability to manage medication and clinical stability. **Unsupervised doses are not allowed during the first 2 months** of treatment for a new patient. After this period, a first take-home dose may be granted for a period of 1 month. A new take-home dose may be assigned every month, depending on the patient's stability and treatment progress. A patient who switches from MMT to treatment with buprenorphine/naloxone may typically retain the same number of take-home doses as in their MMT dosing schedule. **Max. 6 take-home doses in 7 days** *The physician may expedite a take-home dosing schedule based on their clinical judgment of the patient's treatment progress and stability, but these exceptional cases must be justified on record, and the pharmacist should be advised.*
	Induction: Day 2 onward	Daily; reduce frequency over time		
	After stability is achieved	1 per 3 mo.		

Sources:

British Columbia: A Guideline for the Clinical Management of Opioid Use Disorder

Manitoba: Manitoba Methadone & Buprenorphine Maintenance – Recommended Practice

CAMH: Buprenorphine/Naloxone for Opioid Dependence: Clinical Practice Guideline

Quebec: La buprénorphine dans le traitement de la dépendance aux opioïdes

Appendix 7: Provincial resources for rapid consultation with addiction medicine specialists

British Columbia: Rapid Access to Consultative Expertise (RACE) Line

- The RACE line allows primary care practitioners in BC to rapidly connect with and receive treatment advice from a specialist, often eliminating the need for a face-to-face specialist or emergency department referral. To connect with an addiction medicine specialist, practitioners may call the RACE line (604.682.2344) or download the RACE app at http://www.raceconnect.ca/race-app. Primary care physicians may be eligible to receive CME "Linking Learning to Practice" credit for using RACE in patient care.

- For more information, practitioners can visit the RACE line website at http://www.raceconnect.ca.

Champlain, Ontario and Newfoundland and Labrador: Building Access to Specialists through eConsultation (BASE eConsult) Service

- The BASE eConsult service is a secure, web-based tool that allows primary care practitioners (PCPs) in the Champlain region of Ontario and throughout the province of Newfoundland and Labrador to rapidly connect with specialty care for patients, often eliminating the need for a face-to-face appointment. Through eConsult, a practitioner can submit a non-urgent, patient-specific question to a participating specialty. The request will be answered within 7 days (average response time is = 2 days) by the appropriate specialist. Depending on the individual request, the specialist may:

  - Provide the practitioner with patient-specific advice in place of a face-to-face specialist consultation;

  - Request additional information before being able to provide advice; and/or

  - Recommend a formal referral, in which case any additional diagnostic tests, courses for treatment, etc., may be requested and completed before the appointment, leading to a more effective specialist visit.

  - Through this service, PCPs can connect with an addiction medicine specialist with expertise in methadone and buprenorphine treatment.

- For more information or to join the Champlain BASE eConsult service, PCPs can contact econsultsupport@lhinworks.on.ca or visit http://www.champlainbaseeconsult.com/.

- For more information or to join the Newfoundland and Labrador BASE eConsult service, PCPs can contact jcook@nlma.nl.ca or visit http://www.nlma.nl.ca/Physicians/eConsult/.

Alberta: Referral, Access, Advice, Placement, Information & Destination (RAAPID)

- RAAPID allows PCPs and nurse practitioners in Alberta to access expert consultation with an opioid dependency physician specialist over the phone. Practitioners can call this consult service for advice regarding:
  - Initiating and managing opioid agonist therapy
  - Prescribing medications, such as buprenorphine/naloxone, methadone or naloxone
  - Treating patients with existing opioid dependency
  - Managing opioid withdrawal and consideration of opioid agonist therapy
- Opioid dependency physician specialists are available:
  - Monday through Friday 0800 to 2200 hours
  - Weekends and Statutory holidays 0800 to 1800 hours
- To access this service, practitioners north of Red Deer can call RAAPID North at 1-800-282-9911 or 780-735-0400. Practitioners in and south of Red Deer can call RAAPID South at 1-800-661-1700 or 403-944-4488.
- For more information, visit http://www.albertahealthservices.ca/info/Page15558.aspx.

Appendix 8. DSM-5 Clinical Diagnostic Criteria for Opioid Use Disorder

To be eligible for methadone, buprenorphine/naloxone or slow release oral morphine agonist treatment, patients should meet DSM-5 criteria for opioid use disorder.

Opioid Use Disorder (OUD) Diagnostic Criteria[1]

1	Opioids are often taken in larger amounts or over a longer period than was intended	**OUD severity** MILD: The presence of 2 to 3 symptoms MODERATE: The presence of 4 to 5 symptoms SEVERE: The presence of 6 or more symptoms
2	There is a persistent desire or unsuccessful efforts to cut down or control opioid use	
3	A great deal of time is spent in activities necessary to obtain the opioid, use the opioid, or recover from its effects	
4	Craving or a strong desire to use opioids	
5	Recurrent opioid use resulting in a failure to fulfill major role obligations at work, school, or home	
6	Continued opioid use despite having persistent or recurrent social or interpersonal problems caused or exacerbated by the effects of opioids	
7	Important social, occupational, or recreational activities are given up or reduced because of opioid use	
8	Recurrent opioid use in situations in which it is physically hazardous	
9	Continued use despite knowledge of having a persistent or recurrent physical or psychological problem that is likely to have been caused or exacerbated by opioids	
10	Tolerance*, as defined by either of the following: Need for markedly increased amounts of opioids to achieve intoxication or desired effect Markedly diminished effect with continued use of the same amount of opioid	
11	Withdrawal*, as manifested by either of the following: Characteristic opioid withdrawal syndrome Same (or a closely related) substance is taken to relieve or avoid withdrawal symptoms	

**This criterion is not considered to be met for those taking opioids solely under appropriate medical supervision*

1 **Reprinted with permission from:** American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™.* 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc.

Appendix 9: Guideline methodology and development process

Funding

Guideline development activities were entirely supported by internal funding from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Canadian Research Initiative in Substance Misuse (CRISM) Regional Nodes (British Columbia, Ontario, Prairies and Quebec-Atlantic), without support from the pharmaceutical industry or associated stakeholders.

Review Committee Selection

The Nominated Principal Investigators (NPIs) from each CRISM Node nominated a Clinical Lead to coordinate committee formation and review activities in each region (Table 1a). The NPIs and the Clinical Leads, hereby referred to as the Guideline Development Group (GDG), identified and invited seven to 13 expert candidates from each region to form a regional guideline committee (Table 1b). Overall, 44 practicing clinicians and key facilitators, including primary care physicians, addiction-medicine physicians and psychiatrists, nurse practitioners and registered nurses, social workers, pharmacists, program managers and administrators, and policymakers, were invited to participate in the regional review committees. All 44 completed conflict of interest declarations and assessments prior to participation. Of these, 43 completed the full guideline development, review, and approval process. Committee members reviewed and discussed guideline materials via email and teleconference. CRISM staff provided operational and administrative support.

Table 1a. CRISM Guideline Development Group Membership List*

Region	Clinical Lead
British Columbia NPI: Evan Wood, MD, PhD	Keith Ahamad, MD
Ontario NPI: Benedikt Fischer, PhD	Peter Selby, MBBS, MHSc
Prairies NPI: T. Cameron Wild, PhD	Ginette Poulin, RD, MD
Quebec-Atlantic NPI: Julie Bruneau, MD, MSc	Marie-Ève Goyer, MD, MSc

Table 1b. CRISM Guideline Regional Committee Membership List*

Region	Committee Members
British Columbia	Nadia Fairbairn, MD, FRCPC, CISAM Ramm Hering, MD, MSc, CCFP, Dip. PH, Dip. ABAM, FASAM, CCSAM Leslie Lappalainen, MD, CCFP, Dip. ABAM Zak Matieschyn, BSN, MN, RN, NP(Family) Nader Sharifi, MD, CCFP, Dip. ABAM Kenneth W. Tupper, PhD
Ontario	Sharon Cirone, MD Curtis Handford, MD, CCFP, MHSc Meldon Kahan, MD, CCFP, FRCPC Alice Ordean, MD, CCFP, MHSc, FCFP, Dip. ABAM, FASAM Kathy Pouteau, MD, DTMH Sheryl M. Spithoff, MD Beth A. Sproule, BScPhm, PharmD
Prairies	Marita Athaide, BN, BGS, MD, CCFP, FCFP Kulvir Badesha, MD, FRCPC, ABAM Candidate Peter R. Butt, MD, CCFP, FCFP Laura D. Evans, MD, CCFP, Dip. ABAM, CCSAM, CISAM Morag Fisher, MBChB, CCSAM Michael R. Isaac, MD, MPH, FRCPC Ronald Lim MD, CCFP, Dip., ABAM, FASAM, DFISAM, CCSAM Richard A. Martin, MD, CCFP, FCFP Matt Rose, MD, CCFP Michael Trew, MD, FRCPC

Quebec-Atlantic	Peter Barnes, MD, MEd, CCFP
	Patrick Boudreault, BPharm, MSc
	Joeseph Cox, MD, MSc, FRCPC, FASAM
	Jacques Dumont, MD, CCFP
	Serge Dupont, MD
	Samuel Hickcox, MD
	Bruce Hollett, MD
	Peter Hooley, MD, CCFP
	David Martell, MD, CCFP
	Lynn Miller, DNP, NP, FRE
	Marie-Chantal Pelletier, MD, LLB
	Duncan Webster, MD, MA, FRCPC

**Note: Committee members participated in guideline development activities in their individual capacities and not as institutional representatives.*

Conflict of Interest Policy

Conflicts of interest were assessed using the Guidelines International Network's Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts.[1] For this Guideline, committee members were required to disclose all sources and amounts of direct and indirect remuneration received in the past five years from industry, for-profit enterprises, and other entities (e.g., direct financial conflicts) that could introduce real, potential, or perceived risk of bias. In addition, committee members were asked to disclose possible indirect conflicts of interest, such as academic advancement, clinical revenue, and professional or public standing that could potentially influence interpretation of evidence and formulation of recommendations.

Before the draft guideline was circulated for review, two CRISM staff members independently reviewed the disclosure forms to screen potential committee members who should be precluded from participation due to ongoing or current financial relationships (e.g., employment, paid consultancy or advisory board membership, stock ownership, intellectual property) with industry or commercial entities that could theoretically benefit from the guideline recommendations. Consistent with the Institute of Medicine Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines,[2] any individual with a current, ongoing relationship with industry, who had received any remuneration or non-monetary support from industry within the past 12 months, or with a history of significant remuneration or non-monetary

support from industry (defined for our purposes as cumulative receipt of more than $10,000 or equivalent value within the past five years), was excluded from participation on the guideline committee prior to the review process. No committee members were excluded during initial screening as none met these criteria for exclusion.

Summary of disclosures

No current or ongoing direct conflicts of interest were disclosed by the 43 committee members, including the four nominated principal investigators of the CRISM nodes, who participated in the review process upon screening for involvement on the committee. A total of five individuals reported past direct conflict of interests in the form of paid consulting or services as a technical advisor for Indivior Inc. (*n* = 2; total remuneration range $3,000-$7,000), and/or paid honoraria or fees to participate in a speakers panel or training seminar (*n* = 4; total remuneration range $1,000-$2,000) for Indivior Inc. in the previous five years prior to participation in the committee (one individual received both consulting and training fees). None of these direct conflicts of interest occurred within the 12 months preceding their participation on the committee. No individual reported a history of employment (either self or family member); investment interests; grants-in-aid for research, non-monetary research or program support (e.g., equipment, travel, staff salary, facilities); or intellectual property holdings with industry or any commercial entity that could potentially benefit from guideline recommendations.

In terms of indirect sources of potential interest or bias, overall, 31 individuals disclosed special interests in relation to the guideline content. These mainly pertained to specific expertise (e.g., addiction medicine clinician, academic addictions expert), involvement with provincial OAT programs and committees, or research interests of the individuals that had been selected to participate as review committee members. On review, none of the disclosed potential indirect conflicts of interest or bias were deemed to be of sufficient relevance or weight to warrant exclusion from the committee.

Risk mitigation

On review of disclosures, none of the disclosed potential conflicts of interest were deemed to be of sufficient grounds to warrant exclusion from the committee, particularly due to scope of historical remuneration and given that none were active at the time of participation. To mitigate any real, potential, or perceived risk of bias, the five individuals who disclosed direct financial conflicts of interest contributed to the initial rounds of review and revision of the draft, but were asked to recuse themselves from the final review and approval of guideline. The remaining 38 members of the committee with no disclosed direct conflicts of interest reviewed and granted final approval of the guideline contents and clinical recommendations.

References

1 Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, et al. Guidelines international network: principles for disclosure of interests and management of conflicts in guidelines. Ann Intern Med 2015;163:548-53.

2 Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, Board on Health Care Services, Institute of Medicine of the National Academies. Clinical practice guidelines we can trust. Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E, eds. Washington, DC: National Academies Press; 2011. At: https://www.nap.edu/read/13058/chapter/1. Accessed 21 Jun 2017.

Content Development

The GDG reviewed and agreed upon the following elements prior to circulation to regional committees:

Intended audience

The guideline is intended for Canadian physicians, nursing and allied healthcare professionals with and without specialized training in addiction medicine. In addition, this guideline is intended to be a resource for Canadian policymakers and healthcare administrators in the development of provincial strategies and programs to best address unmet addiction care needs in an evidence-based, cost-effective manner.

Objective

The purpose of the guideline is to provide recommendations, supported by current and rigorously reviewed evidence, for the full spectrum of medical and psychosocial interventions available to treat OUD. In doing so, the guideline aims to provide comprehensive education and clinical care guidance to healthcare providers spanning the addiction care continuum in the country, which will, in turn, improve access to evidence-based treatment for patients and families, and reduce the significant harms associated with OUD in Canada.

Scope

The guideline reviews the scientific and clinical evidence base for various OUD treatment approaches, including oral agonist and antagonist pharmacotherapies, as well as withdrawal management strategies, psychosocial treatment interventions and supports, and residential treatment. The guideline is directed primarily toward treatment of uncomplicated OUD in adults and youth, including pregnant women. Future work is required to develop and implement best practices in other specific populations, including incarcerated individuals, the elderly, and Indigenous populations (e.g., culturally optimized care pathways), as well as individuals with concurrent medical and mental health disorders, including alcohol and other substance use disorders and severe mental illness.

In addition, evidence-based injectable OAT (diacetylmorphine and hydromorphone) are not reviewed here; these approaches require more specialized clinical expertise and health system infrastructure. In addition, because of the cost and access barriers for patients, other injectable treatment options such as extended-release naltrexone and depot formulations of buprenorphine are not reviewed in this guideline.

Literature search strategy

The national guideline expanded on two previous documents developed in British Columbia: the Vancouver Coastal Health/Providence Health Care Guideline for Clinical Management of Opioid Addiction released in November 2015, and the BC Centre on Substance Use/Ministry of Health Guideline for the Clinical Management of Opioid Use Disorder, released in February 2017. For these provincial guideline documents, an initial literature search was conducted in November 2014, supplemented by literature searches in January 2015 and June 2016. For the national CRISM guideline, updated literature searches were performed June and November 2016.

For all eleven recommendations, relevant search terms and structured search strategies were constructed and used to search PubMed, ISI Web of Science, and the Cochrane Library databases (i.e., the Cochrane Central Register of Controlled Trials including the Cochrane Drugs and Alcohol Group trials register), using a hierarchical approach, where identification and selection of meta-analyses and systematic reviews of randomized controlled trials was prioritized, followed by individual randomized controlled trials, quasi-experimental studies, prospective and retrospective observational cohort studies, and lastly, expert opinion (e.g., clinical practice guidelines, position papers, consensus statements issued by a recognized professional organization or authority).

Initial exploratory searches had no temporal restrictions from initial date of publication index (variable depending on database used) to current date of the search; results were evaluated in a cumulative fashion in order of most recent date of publication. Using the hierarchical approach, once a relevant high-quality meta-analysis or systematic review was identified for a particular topic, clinical question, or recommendation, subsequent structured literature searches were conducted bridging the time period covered by the prior review to date of search, and supplemented by review of selection criteria used in, review of all citations included/excluded from, and review of all citations that subsequently cited that particular meta-analysis or systematic review. If more than one relevant high-quality meta-analysis or systematic review was identified for a particular recommendation, the supplementary review process described above was used for each. CRISM staff members (ranging from 2-4 individuals) conducted literature reviews, independently examined titles, abstracts, and full-text from literature searches, and prepared narrative evidence summaries for the guideline committee's review and consideration.

Development and grading of recommendations

Recommendations were developed and graded using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) tool[1-3] through an iterative consensus process. The node principal investigators developed draft recommendations and assigned GRADE scores in consultation with clinical leads, and recommendations were then reviewed by the full committee in two consecutive rounds, as described below.

To determine quality of evidence, the GRADE criteria employ a range of factors, including study design, risk-benefit ratios, potential biases, and scope and consistency of results, to assign scores of high, moderate, low, or very low, defined in Table 2.[1-3]

Table 2. GRADE Hierarchy for Quality of Evidence[1-3]

Quality level	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

As the Cochrane Collaboration uses the GRADE criteria to assess quality of evidence in their systematic reviews, if a Cochrane Review was available for the evidence underlying a particular recommendation, as was the case for most of the recommendations in this guideline, this was used as the baseline for assignment of a quality of evidence score. Additional research evidence considered in developing final recommendations and assigning quality of evidence and strength of recommendation scores using GRADE is detailed in the next section.

Where additional studies were included in the grading process (e.g., for slow-release oral morphine, psychosocial treatment interventions), the GRADE approach was used as follows. Studies were categorized into study types (i.e., meta-analyses and RCTs, quasi-experimental studies, observational studies, and expert opinion), accompanied by initial estimated levels of confidence (i.e., high, moderate, low, or very low) in the estimate of the treatment effect. Then, factors that would raise or lower a level of confidence were considered. Factors that lowered confidence in evidence included risk of bias, inconsistency across the RCTs, indirectness, and publication bias; factors that increased confidence included large effect size and an observed dose-response effect. The final quality ratings are reflective of the confidence in the estimated effect in the context of bias and limitations that have been identified, as depicted in the table below.

1. INITIAL SCORE	
Study design	**Initial Confidence**
Meta-analyses, RCTs	High (4)
Quasi-experimental	Moderate (3)
Observational studies	Low (2)
Expert opinion	Very low (1)

2. EVALUATE + ASSESS	
↓ Lower Score if:	**↑ Raise Score if:**
Sparse data	Large effect size
Risk of bias	
Inconsistency between studies	Dose response, clear signal across studies
Lacks generalizability or specificity (depending on intervention)	Adjustment for bias/confounding variable increases effect size
Imprecision	
Publication bias	

3. FINAL DECISION	
Confidence in estimated effect (in context of limitations):	
High	●●●●
Moderate	●●●○
Low	●●○○
Very low	●○○○

GRADE uses a binary system to classify strength of recommendations as strong or weak. It is important to note that while quality of evidence is an important factor when classifying strength of recommendations, "strong" or "weak" in this case does not refer exclusively to the quality of evidence underlying a given recommendation—additional factors are also considered. To determine strength of recommendations as weak or strong, factors including quality of evidence, risk-benefit ratios, cost and values/preferences were considered in previous documents and again by the GDG, as shown in Table 3.

Table 3. GRADE Criteria for Determining Strength of Recommendations[1-3]

Factor	Explanation
Balance between desirable and undesirable effects	The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted.
Quality of evidence	The higher the quality of evidence, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted.
Values and preferences	The more values and preferences vary, or the greater the uncertainty in values and preferences, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted.

Examples of how a strong vs. weak recommendation could be interpreted by selected audience or user groups are listed below (adapted from Guyatt et al. 2008a).

A **STRONG** recommendation indicates:

- For **PATIENTS:** Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not; you should request a discussion with your

care provider if the intervention is not offered.

- For **CLINICIANS:** Most patients should receive the recommended course of action. As an example, in this scenario, an algorithm or decision-making tool would not be necessary—the benefits of the recommended course of action would clearly outweigh any advantages of alternative interventions.

- For **HEALTHCARE ADMINISTRATORS:** The recommendation can be adopted as a policy in most situations.

A **WEAK** recommendation indicates:

- For **PATIENTS:** Most people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.

- For **CLINICIANS:** You should recognize that different choices will be appropriate for different patients, and that you must help each patient to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences. In this scenario, an algorithm or decision-making tool would be advantageous to determine the best course of action.

- For **HEALTHCARE ADMINISTRATORS:** Policy making will require substantial debate and involvement of many stakeholders.

References

1 Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ. 2016; 353.

2 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE: Going from evidence to recommendations. BMJ. 2008a; 336 (7652):1049-1051.

3 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ. 2008b; 336 (7651):995-999B.

Recommendations with detailed rationale for evidence grade

1. Initiate opioid agonist treatment (OAT) with buprenorphine/naloxone whenever feasible to reduce the risk of toxicity, morbidity and mortality, as well as to facilitate safer take-home dosing.

Clinical Question: Should individuals with opioid use disorder be offered buprenorphine/naloxone as the preferred first-line option for opioid agonist treatment?

Population: Male and female adults with DSM-IV- or DSM-5-confirmed opioid use disorder (OUD) of any severity (mild, moderate, or severe) with primary use of illegal heroin, prescribed or street-obtained pharmaceutical opioid drugs by any route of administration (e.g., injection, inhalation, ingestion). Studies that enrolled individuals with DSM-IV- or DSM-5-confirmed OUD who were engaged in opioid agonist treatment (OAT) at study entry were included. Studies that enrolled pregnant women were excluded.

Setting: Studies conducted in a range of treatment settings, including primary care and community-based outpatient clinics, specialized drug-treatment outpatient and inpatient programs, residential treatment facilities and hospital-based programs. No geographical restrictions were applied.

Intervention: Long term (i.e., "maintenance") therapy with buprenorphine or buprenorphine/naloxone.

Comparator (Control or Experimental): Long-term (i.e., "maintenance") therapy with placebo, methadone, treatment as usual, or no treatment or short-term buprenorphine taper.

Outcomes of Interest: Primary outcomes – retention in treatment, abstinence from or reduction in illicit opioid use; Secondary outcomes – side effects, adverse events, morbidity and mortality; Other – direct and indirect costs, health service utilization.

Study Design: Meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials, quasi-experimental studies, or observational cohort studies (prospective and retrospective).

Search Strategy: Search strategies, terms and vocabulary specific to the database used (PubMed, ISI Web of Science, the Cochrane Library) were used to search for the population (individuals with opioid use disorder), intervention and comparator (buprenorphine or buprenorphine/naloxone versus placebo, methadone) and study type (meta-analysis, systematic review, randomized controlled trial, quasi-experimental study, prospective or retrospective observational cohort study).

General examples of population search terms used include: opioid use disorder, opioid addiction, opioid abuse, opioid dependence, with substitution of opioid with opiate and specific opioid types (e.g., heroin) as appropriate.

General examples of intervention search terms used include: opioid agonist treatment, opioid substitution treatment, opioid replacement treatment – with substitution of treatment with therapy, opioid with opiate and specific opioid agonist medication types (e.g., methadone, buprenorphine, buprenorphine/naloxone) used as appropriate.

Quality of Evidence: High; Strength of Recommendation: Strong. *The evidence to support initiating buprenorphine/naloxone as a preferred first-line treatment for individuals with opioid use disorder, which the guideline review committee graded as* ***high quality****, is from a) systematic reviews of randomized clinical trials reporting safety and efficacy of buprenorphine compared to placebo or methadone for the treatment of opioid use disorder,*[28,30,31,77] *b) systematic reviews, toxicological reports, post-marketing surveillance or other safety data comparing relative risk of side effects, adverse events, and drug-drug interactions for buprenorphine compared to methad one,*[28,30,31,52,53,77,102,105,114,116,Table1-4] *c) systematic reviews, post-marketing surveillance or other safety data reporting relative risk of diversion to individuals and public for buprenorphine compared to methadone,*[60,88,Table1-7,Table1-8] *d) retrospective cohort and national/regional registry studies reporting relative risk of overdose mortality for buprenorphine compared to methadone,*[33-43,54,56,85,86] *e) randomized clinical trials comparing safety and efficacy of unobserved versus observed dosing schedules of buprenorphine/naloxone,*[89,91,93] *f) a systematic review, prospective and retrospective cohort studies reporting safety and effectiveness of unobserved dosing schedules for buprenorphine,*[90,92,97] *and g) expert opinion.*[18,76,80,81,Table1-3,Table1-11]

In determining strength of this recommendation, which the guideline review committee has graded as ***strong****, the quality of evidence reviewed above was considered, as was additional research evidence, including a) large observational studies reporting health service utilization, cost-effectiveness, and patient costs for long-term buprenorphine treatment compared to long-term methadone treatment,*[Table1-16,Table1-17] *and b) randomized clinical trials and observational studies of effectiveness and cost effectiveness of observed versus unobserved administration of buprenorphine/naloxone,*[89,90,94] *as well as formal and informal consultations held by the four CRISM nodes (British Columbia, Prairie Provinces, Ontario, and Quebec/Atlantic) with stakeholder groups (e.g., clinicians, people with lived experience who currently use or have used opioid drugs, individuals and family members who are or have been affected by OUD, policymakers, researchers, etc.) and the expert opinion of the guideline review panel.*

2. For individuals responding poorly to buprenorphine/naloxone, consider transition to methadone treatment.

Clinical Question: Should individuals with opioid use disorder who are not benefiting from buprenorphine/naloxone be offered the option of transitioning to methadone?

Population: Male and female adults with DSM-IV- or DSM-5-confirmed OUD of any severity (mild, moderate, or severe) with primary use of illegal heroin, prescribed or street-obtained pharmaceutical opioid drugs by any route of administration (e.g., injection, inhalation, ingestion). Studies that enrolled individuals with DSM-IV- or DSM-5-confirmed OUD who were engaged in opioid agonist treatment at study entry were included. Studies that enrolled pregnant women were excluded.

Setting: Studies conducted in a range of treatment settings, including primary care and community-based outpatient clinics, specialized drug-treatment outpatient and inpatient programs, residential treatment facilities and hospital-based programs. No geographical restrictions were applied.

Intervention A: Long term (i.e., "maintenance") therapy with buprenorphine or buprenorphine/naloxone.

Comparator (Control or Experimental) A: Long-term (i.e., "maintenance") therapy with placebo, methadone, treatment as usual, or no treatment.

Intervention B: Transition from long-term therapy with buprenorphine or buprenorphine/naloxone to methadone.

Comparator (Control or Experimental) B: Treatment as usual.

Outcomes of Interest: Primary outcomes – retention in treatment, abstinence from or reduction in illicit opioid use; Secondary outcomes – side effects, adverse events, morbidity and mortality; Other – direct and indirect costs, health service utilization.

Study Design: Meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials, quasi-experimental studies, or observational cohort studies (prospective and retrospective).

Search Strategy: Search strategies, terms and vocabulary specific to the database used (PubMed, ISI Web of Science, the Cochrane Library) were used to search for the population (individuals with opioid use disorder), intervention and comparator (A: buprenorphine or buprenorphine/naloxone versus placebo, methadone, treatment as usual, no treatment; B: transition from buprenorphine or buprenorphine/naloxone to methadone versus treatment as usual) and study type (meta-analysis, systematic review, randomized controlled trial, quasi-experimental study, observational cohort study).

General examples of population search terms used include: opioid use disorder, opioid addiction, opioid abuse, opioid dependence, with substitution of opioid with opiate and specific opioid types (e.g., heroin) as appropriate.

General examples of intervention search terms used include: A: opioid agonist treatment, opioid substitution treatment, opioid replacement treatment – with substitution of treatment with therapy, opioid with opiate and specific opioid agonist medication types (e.g., methadone, buprenorphine, buprenorphine/naloxone) as appropriate; B: opioid agonist treatment and cessation, induction, rotation, switch/ing, transition/ing, transfer/ring, with substitution of terms as described in A.

Quality of Evidence: High; Strength of Recommendation: Strong. *The evidence to support offering individuals with opioid use disorder who are responding poorly to buprenorphine/naloxone the option to transition to methadone, which the guideline review committee graded as* ***high quality****, is from a) systematic reviews of randomized clinical trials comparing safety and efficacy of buprenorphine to methadone for the treatment of opioid use disorder,*[27,28,30,31,77] *b) pharmacological reviews, reports and product monographs for buprenorphine, buprenorphine/naloxone and methadone,* [52,70] *c) a randomized clinical trial evaluating safety and efficacy of a stepped-care approach (buprenorphine induction and stabilization, followed by transition to methadone, if needed or preferred) compared to methadone-based treatment as usual,*[84] *and d) expert opinion.* [76,80,81,Table1-3,Table1-11] *Additionally, when applicable and appropriate, the body of evidence reviewed in development of recommendation no. 1 was also considered in the development and grading process.*

In determining strength of this recommendation, which the guideline review committee has graded as ***strong****, the quality of evidence reviewed above was considered, as well as expert pharmacist review and consultation (on transitioning between OAT medications), formal and informal consultations held by the four CRISM nodes (British Columbia, Prairie Provinces, Ontario, and Quebec/Atlantic) with stakeholder groups (e.g., clinicians, people with lived experience who currently use or have used opioid drugs, individuals and family members who are or have been affected by OUD, policymakers, researchers, etc.) and the expert opinion of the guideline review panel.*

3. Initiate OAT with methadone when treatment with buprenorphine/naloxone is not the preferred option.

Clinical Question: Should individuals with opioid use disorder be offered methadone as a first-line treatment option when buprenorphine/naloxone is not preferred?

Population: Male and female adults with DSM-IV- or DSM-5-confirmed OUD of any severity (mild, moderate, or severe) with primary use of illegal heroin, or prescribed or street-obtained pharmaceutical opioid drugs by any route of administration (e.g., injection, inhalation, ingestion). Studies that enrolled individuals with DSM-IV- or DSM-5-confirmed OUD who were engaged in opioid agonist treatment at study entry were included. Studies that enrolled pregnant women were excluded.

Setting: Studies conducted in a range of treatment settings, including primary care and community-based outpatient clinics, specialized drug-treatment outpatient and inpatient programs, residential treatment facilities and hospital-based programs. No geographical restrictions were applied.

Intervention: Long term (i.e., “maintenance”) therapy with methadone.

Comparator (Control or Experimental): Long-term (i.e., "maintenance") therapy with placebo, buprenorphine or buprenorphine/naloxone, treatment as usual, or no treatment.

Outcomes of Interest: Primary outcomes – retention in treatment, abstinence from or reduction in opioid use; Secondary outcomes – side effects, adverse events, morbidity and mortality; Other – direct and indirect costs, health service utilization.

Study Design: Meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials, quasi-experimental studies, and observational cohort studies (prospective and retrospective).

Search Strategy: Search strategies, terms and vocabulary specific to the database used (PubMed, ISI Web of Science, the Cochrane Library) were used to search for the population (individuals with opioid use disorder), intervention and comparator (buprenorphine or buprenorphine/naloxone versus placebo, methadone, or treatment as usual) and study type (meta-analysis, systematic review, randomized controlled trial, quasi-experimental study, prospective and retrospective observational cohort studies).

General examples of population search terms used include: opioid use disorder, opioid addiction, opioid abuse, opioid dependence, with substitution of opioid with opiate and specific opioid types (e.g., heroin) as appropriate.

General examples of intervention search terms used include: opioid agonist treatment, opioid substitution treatment opioid replacement treatment – with substitution of treatment with therapy, opioid with opiate and with specific opioid medications (i.e., methadone, buprenorphine) as appropriate.

Quality of Evidence: High; Strength of Recommendation: Strong. *The evidence to support initiating methadone a) as a second-line treatment option for opioid use disorder when individuals are responding poorly to buprenorphine/naloxone, or b) as a first-line treatment option for opioid use disorder when buprenorphine is not preferred, which the guideline review panel graded as* **high quality***, is from a) meta-analyses and systematic reviews of randomized clinical trials comparing safety and efficacy of methadone to placebo or buprenorphine for the treatment of opioid use disorder and prescription opioid use disorder,*[27-31,52,53,77,102,105,114,116,Table1-4] *b) systematic reviews, toxicological data and safety data reporting relative risk of side effects, serious adverse events, and drug-drug interactions for methadone compared to buprenorphine,*[31,52,53,105,116] *c) systematic reviews, post-marketing surveillance and safety data reporting relative risk of diversion to individuals and public for methadone compared to buprenorphine,*[58,60,88,Table1-7,Table1-8] *d) retrospective cohort and national/regional registry studies reporting relative risk of overdose mortality for methadone compared to buprenorphine,*[33-43,54,56,85,86] *e) a randomized clinical trial evaluating safety and efficacy of unobserved compared to observed dosing schedules of opioid*

agonist treatment with methadone and buprenorphine/naloxone,[91] f) pharmacological reviews, reports and product monographs for buprenorphine, buprenorphine/naloxone and methadone,[52,70] g) a systematic review of clinical trials and uncontrolled studies that reported feasibility of transitioning from buprenorphine or buprenorphine/naloxone to methadone,[79] and h) expert opinion.[49,76,80,81,Table1-3,Table1-11]

*In determining strength of this recommendation, which the guideline review committee graded as **strong**, the evidence above was considered, as was additional research evidence, including large observational studies reporting cost and health service utilization for methadone versus buprenorphine,[Table1-16,Table1-17] as well as formal and informal consultations held by the four CRISM nodes (British Columbia, Prairie Provinces, Ontario, and Quebec/Atlantic) with stakeholder groups (e.g., clinicians, people with lived experience who currently use or have used opioid drugs, individuals and family members who are or have been affected by OUD, policymakers, researchers, etc.) and the expert opinion of the guideline review panel.*

4. For individuals with a successful and sustained response to methadone who express a desire for treatment simplification, consider transition to buprenorphine/naloxone, since its superior safety profile allows for more routine take-home dosing and less frequent medical appointments.

Clinical Question: Should individuals with opioid use disorder who have achieved sustained clinical and social stability on methadone, and who express a desire for lower-intensity treatment or treatment simplification, be offered the option of transitioning to buprenorphine/naloxone?

Population: Male and female adults with DSM-IV- or DSM-5-confirmed OUD of any severity (mild, moderate, or severe) with primary use of illegal heroin, prescribed or street-obtained pharmaceutical opioid drugs by any route of administration (e.g., injection, inhalation, ingestion). Studies that enrolled individuals with DSM-IV- or DSM-5-confirmed OUD who were engaged in opioid agonist treatment at study entry were included. Studies that enrolled pregnant women were excluded.

Setting: Studies conducted in a range of treatment settings, including primary care and community-based outpatient clinics, specialized drug-treatment outpatient and inpatient programs, residential treatment facilities and hospital-based programs. No geographical restrictions were applied.

Intervention A: Long term (i.e., “maintenance”) therapy with methadone.

Comparator (Control or Experimental) A: Long-term (i.e., “maintenance”) therapy with placebo, buprenorphine, buprenorphine/naloxone, treatment as usual, or no treatment.

Intervention B: Transition from long-term (i.e., "maintenance") therapy with methadone to buprenorphine or buprenorphine/naloxone.

Comparator (Control or Experimental) B: Treatment as usual.

Outcomes of Interest: Primary outcomes – retention in treatment, abstinence from or reduction in illicit opioid use; Secondary outcomes– side effects, adverse events, morbidity and mortality; Other – direct and indirect costs, health service utilization.

Study Design: Meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials, quasi-experimental studies, or observational cohort studies (prospective and retrospective).

Search Strategy: Search strategies, terms and vocabulary specific to the database used (PubMed, ISI Web of Science, the Cochrane Library) were used to search for the population (individuals with opioid use disorder), intervention and comparator (A: methadone versus placebo, buprenorphine, buprenorphine/naloxone, treatment as usual, no treatment; B: transition from methadone to buprenorphine or buprenorphine/naloxone versus treatment as usual) and study type (meta-analysis, systematic review, randomized controlled trial, quasi-experimental study, prospective or retrospective observational cohort study).

General examples of population search terms used include: opioid use disorder, opioid addiction, opioid abuse, opioid dependence, with substitution of opioid with opiate and specific opioid types (e.g., heroin) as appropriate.

General examples of intervention search terms used include: A - opioid agonist treatment, opioid substitution treatment, opioid replacement treatment – with substitution of treatment with therapy, opioid with opiate and specific opioid agonist medication types (e.g., methadone, buprenorphine, buprenorphine/naloxone) as appropriate; B - opioid agonist treatment and cessation, induction, rotation, switch*, transition*, transfer*, with substitution of terms as described in A.

Quality of Evidence: Moderate; Strength of Recommendation: Strong. *The evidence to support offering individuals with opioid use disorder who have achieved clinical stability on methadone and who desire treatment simplification the option to transition to buprenorphine/naloxone, which the guideline review committee graded as* **moderate quality***, is from a) systematic reviews of randomized clinical trials comparing safety and efficacy of methadone to placebo or buprenorphine for the treatment of opioid use disorder and prescription opioid use disorder,*[27,28,30,31,77] *b) systematic reviews, toxicological reports, post-marketing surveillance or other safety data comparing relative risk of side effects, adverse events, and drug-drug interactions for methadone compared to buprenorphine,* [28,30,52,53,77,102,105,114,116,Table1-4] *c) systematic reviews, post-marketing surveillance or other safety data reporting relative risk of diversion to*

individuals and public for buprenorphine compared to methadone,[60,88,Table1-7,Table1-8] d) retrospective cohort and national/regional registry studies reporting relative risk of overdose mortality for buprenorphine compared to methadone, [33-43,54,56,85,86] e) randomized clinical trials comparing safety and efficacy of unobserved versus observed dosing schedules of buprenorphine/naloxone, [89,91,93] f) a systematic review, prospective and retrospective cohort studies reporting safety and effectiveness of unobserved dosing schedules for buprenorphine,[90,92,97] and g) expert opinion. [49,76,80,81,Table1-3,Table1-11]

*In determining strength of this recommendation, which the guideline review committee has graded as **strong**, the quality of evidence reviewed above was considered, as was additional research evidence, including a) large observational studies reporting health service utilization, cost-effectiveness, and patient costs for long-term buprenorphine treatment compared to long-term methadone treatment,* [Table1-16,Table1-17] *and b) randomized clinical trials and observational studies of effectiveness and cost effectiveness of observed versus unobserved administration of buprenorphine/naloxone,[89,90,94] as well as expert pharmacist review and consultation (on transitioning between OAT medications), formal and informal consultations held by the four CRISM nodes (British Columbia, Prairie Provinces, Ontario, and Quebec/Atlantic) with stakeholder groups (e.g., clinicians, people with lived experience who currently use or have used opioid drugs, individuals and family members who are or have been affected by OUD, policymakers, researchers, etc.) and the expert opinion of the guideline review panel.*

5. In patients for whom first- and second-line treatment options are ineffective or contraindicated, OAT with slow-release oral morphine (ideally prescribed as once-daily witnessed doses) can be considered. Slow-release oral morphine treatment should only be prescribed by physicians with a Section 56 exemption to prescribe methadone, or following consultation with an addiction practitioner experienced in OAT with slow-release oral morphine.

Clinical Question: Should individuals with opioid use disorder who have not benefited from treatment with first- and second-line treatment options (buprenorphine/naloxone and/or methadone), be offered the option of opioid agonist treatment with slow-release oral morphine?

Population: Male and female adults with DSM-IV- or DSM-5-confirmed OUD of any severity (mild, moderate, or severe) with primary use of illegal heroin, or prescribed or street-obtained pharmaceutical opioid drugs by any route of administration (e.g., injection, inhalation, ingestion). Studies that enrolled individuals with DSM-IV- or DSM-5-confirmed OUD who were engaged in opioid agonist treatment at study entry were included. Pregnant women were excluded.

Setting: Studies conducted in a range of treatment settings, including primary care and community-based outpatient clinics, specialized drug-treatment outpatient and inpatient programs, residential treatment facilities and hospital-based programs. No geographical restrictions were applied.

Intervention: Long term (i.e., "maintenance") therapy with slow-release oral morphine.

Comparator (Control or Experimental): Long-term (i.e., "maintenance") therapy with placebo, methadone, buprenorphine or buprenorphine/naloxone, treatment as usual, or no treatment.

Outcomes of Interest: Primary outcomes – retention in treatment, abstinence from or reduction in opioid use; Secondary outcomes – side effects, adverse events; Other – quality of life, patient preference, physical and mental health, social functioning, other substance use, cravings.

Study Design: Meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials, quasi-experimental studies, or observational cohort studies (prospective and retrospective).

Search Strategy: Search strategies, terms and vocabulary specific to the database used (PubMed, ISI Web of Science, the Cochrane Library) were used to search for the population (individuals with opioid use disorder), intervention and comparator (slow-release oral morphine versus buprenorphine, buprenorphine/naloxone or methadone, placebo, treatment as usual, or no treatment) and study type (meta-analysis, systematic review, randomized controlled trial, quasi-experimental study, observational cohort).

General examples of population search terms used include: opioid use disorder, opioid addiction, opioid abuse, opioid dependence, with substitution of opioid with opiate and specific opioid types (e.g., heroin) as appropriate.

General examples of intervention search terms used include: opioid agonist treatment, opioid substitution treatment, opioid replacement treatment – with substitution of treatment with therapy, opioid with opiate and with specific opioid medications as appropriate – slow-release oral morphine, extended-release oral morphine, sustained-release oral morphine, Kadian®, Substitol retard®, Sevre-Long®, Mundidol® UNO retard, Kapanol™, methadone, buprenorphine, buprenorphine/naloxone.

Quality of Evidence: Moderate; Strength of Recommendation: Strong. *The evidence to support offering individuals with opioid use disorder the option of initiating OAT with slow-release oral morphine when first- and second-line treatment options have been found to be ineffective, contraindicated, or otherwise not preferred, which the guideline review committee graded as* **moderate quality***, is from a) systematic reviews of randomized clinical trials comparing efficacy of slow-release oral morphine to methadone, buprenorphine or placebo for the treatment of opioid use disorder,* [126,132] *b) a large, multisite randomized cross-over clinical trial comparing safety and efficacy of slow-release oral morphine to methadone for the treatment of opioid use disorder,*[127] *c) systematic reviews and randomized clinical trials reporting relative risk of side effects and adverse events for slow-release oral morphine versus methadone,*[126,127,130,132] *d) secondary analyses of randomized controlled trials reporting mental health symptoms, physical*

health symptoms, quality of life, other substance use (e.g., stimulants, benzodiazepines, alcohol), patient satisfaction, and cravings for slow-release oral morphine compared to methadone,[126,128-130] *e) quasi-experimental studies reporting safety and effectiveness of slow-release oral morphine compared to methadone.*[130,133,134,136,137]

In determining strength of this recommendation, which the guideline review committee graded as ***strong****, the evidence above was considered, supplemented by direct communication with several principal investigators of the above-cited clinical trials regarding risks, benefits, clinical care guidance and regional/national experiences with slow-release oral morphine as OAT, as well as formal and informal consultations held by the four CRISM nodes (British Columbia, Prairie Provinces, Ontario, and Quebec/Atlantic) with stakeholder groups (e.g., clinicians, people with lived experience who currently use or have used opioid drugs, individuals and family members who are or have been affected by OUD, policymakers, researchers, etc.) and the expert opinion of the guideline review panel.*

Following review and discussion, the guideline review committee reached consensus that in order to assign this recommendation as ***strong****, that additional requirements should be met. First, acknowledging that the evidence base for safety and efficacy of slow-release oral morphine in the treatment of opioid use disorder is not as substantive as that for buprenorphine and methadone, the guideline review committee recommended that* ***slow-release oral morphine should only be considered for those patients who have not benefited from, or have contraindications to, first-line treatment options (buprenorphine/naloxone and methadone)****. Second, due to a lack of empirical data on relative risk of overdose mortality and the putative risk of diversion associated with slow-release oral morphine, the guideline review committee stipulated that* ***slow-release oral morphine should ideally be prescribed as once-daily witnessed doses*** *(i.e., daily witnessed ingestion at a pharmacy). Finally, as prescribing slow-release oral morphine for the treatment of opioid use disorder is a relatively new approach in Canada and is considered "off-label", the guideline review committee recommended that prescribing clinicians should be experienced in the clinical management of individuals with opioid use disorder so as to optimize patient safety and treatment outcomes. For this reason, the guideline review committee included a directive that:* ***Slow-release oral morphine treatment should only be prescribed by physicians with a Section 56 exemption to prescribe methadone, or following consultation with an addiction practitioner experienced in prescribing slow-release oral morphine for the treatment of opioid use disorder.***

6. Offering withdrawal management alone (i.e., detoxification without immediate transition to long-term addiction treatment) should be avoided, since this approach has been associated with increased rates of relapse, morbidity, and mortality.

Clinical Question: Should individuals with opioid use disorder be offered the option of withdrawal management as a stand-alone treatment?

Population: Male and female adults with DSM-IV- or DSM-5-confirmed OUD of any severity (mild, moderate, or severe) with primary use of illegal heroin, or prescribed or street-obtained pharmaceutical opioid drugs by any route of administration (e.g., injection, inhalation, ingestion). Studies that enrolled individuals with DSM-IV- or DSM-5-confirmed OUD who were engaged in opioid agonist treatment at study entry were included. Pregnant women were excluded.

Setting: Studies conducted in a range of treatment settings, including primary care and community-based outpatient clinics, specialized drug-treatment outpatient and inpatient programs, residential treatment facilities and hospital-based programs. No geographical restrictions were applied.

Intervention: Tapered dose regimens of opioid agonist treatments (buprenorphine, buprenorphine/naloxone, or methadone) or alpha2-adrenergic agonists (clonidine).

Comparator (Control or Experimental): Tapered dose regimens of treatment as usual (for within-class comparisons of opioid agonist treatments and alpha2-adrenergic agonists), tapered dose regimens of symptomatic medications (e.g., anti-anxiolytic, anti-emetic, anti-diarrheal, and/or non-opioid analgesic medications), no pharmacological treatment or long-term (i.e., "maintenance") opioid agonist treatment.

Outcomes of Interest: Primary outcomes – completion of or retention in treatment, sustained abstinence from or reduction in opioid use; Secondary outcomes – side effects, adverse events, morbidity and mortality.

Study Design: Meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials, quasi-experimental studies, or observational cohort studies (retrospective and prospective).

Search Strategy: Search strategies, terms and vocabulary specific to the database used (PubMed, ISI Web of Science, the Cochrane Library) were used to search for the population (individuals with opioid use disorder), intervention and comparator (opioid agonist taper, alpha2-adrenergic agonist taper versus placebo, no treatment, treatment as usual, long-term opioid agonist treatment) and study type (meta-analysis, systematic review, randomized controlled trial, quasi-experimental study, observational cohort).

General examples of population search terms used include: opioid use disorder, opioid addiction, opioid abuse, opioid dependence, with substitution of opioid with opiate and specific opioid types (e.g., heroin) as appropriate.

General examples of intervention search terms used include: detoxification; medically-managed, -supervised, or -assisted withdrawal; withdrawal management; tapered opioid or alpha2-adrenergic agonist, opioid agonist taper or alpha2-adrenergic agonist taper, with substitution

of opioid with opiate and with specific opioid and alpha2-adrenergic agonist medications as appropriate – methadone, buprenorphine, buprenorphine/naloxone, and clonidine.

Quality of Evidence: Moderate; Strength of Recommendation: Strong. *The evidence to support a recommendation against offering individuals with opioid use disorder the option of withdrawal management as a stand-alone treatment (without linkage to ongoing or continuing addiction care), which the guideline review committee scored as* ***moderate quality****, is from a) systematic reviews of randomized clinical trials reporting relative risk of drop-out and/or relapse to illicit opioid use for withdrawal management (opioid agonist tapers and alpha2-adrenergic agonists) compared to placebo, treatment as usual, or long-term opioid agonist treatment,*[31,77,138,143,144,155] *b) randomized clinical trials reporting i) relative risk of drop-out and/or relapse to illicit opioid use for withdrawal management with transition to or continuation of ongoing addiction treatment (pharmacological and/or psychosocial) compared to withdrawal management alone or ii) rates of drop-out and/or relapse to illicit opioid use for withdrawal management with opioid agonist and/or alpha2-adrenergic agonist tapers compared to placebo, treatment as usual, or long-term opioid agonist treatment,*[140,146,147,152,153] *c) retrospective cohort and national/ regional registry studies reporting i) relative risk of drop-out and/or relapse to illicit opioid use for withdrawal management with and without ongoing addiction treatment (pharmacological and/or psychosocial) or ii) rates of drop-out and/or relapse to illicit opioid use for withdrawal management,*[139,141,145,148,151] *d) a retrospective cohort study reporting relative risk of overdose mortality for withdrawal management alone compared to no treatment.*[149]

In determining strength of this recommendation, which the guideline review committee graded as ***strong****, the evidence above was considered, as well as formal and informal consultations held by the four CRISM nodes (British Columbia, Prairie Provinces, Ontario, and Quebec/Atlantic) with stakeholder groups (e.g., clinicians, people with lived experience who currently use or have used opioid drugs, individuals and family members who are or have been affected by OUD, policymakers, researchers, etc.) and the expert opinion of the guideline review panel.*

7. When withdrawal management (without transition to OAT) is pursued, provide supervised slow (>1 month) opioid agonist taper (in an outpatient or residential treatment setting) rather than a rapid (<1 week) taper. During opioid-assisted withdrawal management, patients should be transitioned to long-term addiction treatment to help prevent relapse and associated health risks.

Clinical Question: Should individuals with opioid use disorder who wish to pursue withdrawal management be offered the option of an extended opioid agonist taper (i.e., gradual dose reduction over a period of one month or more) in an outpatient or residential setting?

Population: Male and female adults with DSM-IV- or DSM-5-confirmed OUD of any severity

(mild, moderate, or severe) with primary use of illegal heroin, or prescribed or street-obtained pharmaceutical opioid drugs by any route of administration (e.g., injection, inhalation, ingestion). Studies that enrolled individuals with DSM-IV- or DSM-5-confirmed OUD who were engaged in opioid agonist treatment at study entry were included. Pregnant women were excluded.

Setting: Studies conducted in a range of treatment settings, including primary care and community-based outpatient clinics, specialized drug-treatment outpatient and inpatient programs, residential treatment facilities and hospital-based programs. No geographical restrictions were applied.

Intervention: Buprenorphine, buprenorphine/naloxone or methadone taper regimens administered at variable amounts, duration, or rates. Alpha2-adrenergic agonist taper regimens were excluded.

Comparator (Control or Experimental): Where applicable, treatment as usual (for within-class comparisons of opioid agonist tapers) or long-term (i.e., "maintenance") opioid agonist treatment.

Outcomes of Interest: Primary outcomes – completion of or retention in treatment, sustained abstinence from or reduction in opioid use; Secondary outcomes – side effects, adverse events, morbidity and mortality.

Study Design: Meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials, quasi-experimental studies, or observational cohort studies (prospective and retrospective).

Search Strategy: Search strategies, terms and vocabulary specific to the database used (PubMed, ISI Web of Science, the Cochrane Library) were used to search for the population (individuals with opioid use disorder), intervention and comparator (variable opioid agonist taper schedules versus treatment as usual [where applicable]) and study type (meta-analysis, systematic review, randomized controlled trial, quasi-experimental study, prospective or retrospective observational cohort).

General examples of population search terms used include: opioid use disorder, opioid addiction, opioid abuse, opioid dependence, with substitution of opioid with opiate and specific opioid types (e.g., heroin) as appropriate.

General examples of intervention search terms used include: detoxification or medically-managed, -supervised, or -assisted withdrawal and schedule, duration, pattern, or rate; opioid agonist taper and schedule, duration, pattern, or rate, with substitution of opioid with opiate and with specific opioid agonist medications as appropriate – methadone, buprenorphine, buprenorphine/naloxone.

Quality of Evidence: Moderate; Strength of Recommendation: Strong. *The evidence to support offering supervised slow (>1 month) opioid agonist taper to individuals with opioid use disorder who wish to pursue a withdrawal management approach, which the guideline review committee has graded as* ***moderate quality****, is from a) systematic reviews of randomized clinical trials reporting relative risk of drop-out and/or relapse to illicit opioid use for brief compared to extended withdrawal management,[138,142] b) randomized clinical trials reporting relative risk of drop-out and/or relapse to illicit opioid use for brief compared to extended withdrawal management,[93,154] c) retrospective cohort or national/regional registry studies that reported associations between variable opioid agonist taper schedules and duration with risk of drop-out and/or relapse to illicit opioid use,[65,151] and d) expert opinion.[80,81] Additionally, the body of research evidence reviewed in development of recommendation no. 6 regarding comparative effectiveness and risks of withdrawal management compared to placebo, no treatment, treatment as usual, and longer-term opioid agonist treatment was considered.*

In determining strength of this recommendation, which the guideline review committee scored as ***strong****, the evidence above was considered, as was the body of research evidence reviewed in development of recommendation no. 6. Formal and informal consultations held by the four CRISM nodes (British Columbia, Prairie Provinces, Ontario, and Quebec/Atlantic) with stakeholder groups (e.g., clinicians, people with lived experience who currently use or have used opioid drugs, individuals and family members who are or have been affected by OUD, policymakers, researchers, etc.) and the expert opinion of the guideline review panel also informed the final consensus.*

Following review and discussion, the guideline review committee reached consensus that in order to assign this recommendation a score of ***strong****, inclusion of an explicit statement on patient safety was necessary, due to the known risks and harms associated with withdrawal management when delivered as a stand-alone intervention. To address this, the guideline review committee added the following text:* ***During opioid-assisted withdrawal management, patients should be transitioned to long-term addiction treatment to help prevent relapse and associated health risks.***

8. For patients with a successful and sustained response to OAT who wish to discontinue OAT (i.e., desiring medication cessation), consider a slow taper approach (over months to years, depending on the patient). Ongoing addiction care should be considered upon cessation of opioid use.

Clinical Question: Should individuals with opioid use disorder who have sustained clinical stability on but wish to discontinue opioid agonist treatment be offered the option of a long-term stepped-tapering schedule (i.e., individually tailored, alternating schedule of gradual dose reduction and stabilization periods with a total duration of months to years)?

Population: Male and female adults with DSM-IV- or DSM-5-confirmed OUD of any severity (mild, moderate, or severe) with primary use of illegal heroin, or prescribed or street-obtained pharmaceutical opioid drugs by any route of administration (e.g., injection, inhalation, ingestion). Studies that enrolled individuals with DSM-IV- or DSM-5-confirmed OUD who were engaged in opioid agonist treatment at study entry were included. Pregnant women were excluded.

Setting: Studies conducted in a range of treatment settings, including primary care and community-based outpatient clinics, specialized drug-treatment outpatient and inpatient programs, residential treatment facilities and hospital-based programs. No geographical restrictions were applied.

Intervention: Buprenorphine, buprenorphine/naloxone or methadone taper regimens administered at variable duration, rates, and schedules.

Comparator (Control or Experimental): Not applicable.

Outcomes of Interest: Primary outcomes – completion of or retention in treatment, sustained abstinence from or reduction in opioid use.

Study Design: Meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials, quasi-experimental studies, or observational cohort studies (prospective and retrospective).

Search Strategy: Search strategies, terms and vocabulary specific to the database used (PubMed, ISI Web of Science, the Cochrane Library) were used to search for the population (individuals with opioid use disorder), intervention and comparator (variable opioid agonist taper schedules versus treatment as usual [where applicable]) and study type (meta-analysis, systematic review, randomized controlled trial, quasi-experimental study, observational cohort).

General examples of population search terms used include: opioid use disorder, opioid addiction, opioid abuse, opioid dependence, with substitution of opioid with opiate and specific opioid types (e.g., heroin) as appropriate.

General examples of intervention search terms used include: cessation, discontinuation, detoxification or medically-managed, -supervised, or -assisted withdrawal and schedule, duration, pattern, or rate; opioid agonist taper and schedule, duration, pattern, or rate, with substitution of opioid with opiate and with specific opioid agonist medications as appropriate – methadone, buprenorphine, and buprenorphine/naloxone.

Quality of Evidence: Moderate; Strength of Recommendation: Strong. *The evidence to support offering individuals with opioid use disorder who wish to discontinue opioid agonist treatment the option of a long-term stepped-tapering schedule (i.e., individually tailored, alternating schedule of gradual dose reduction and stabilization periods with a total duration of months to years), which*

*the guideline review committee has graded as **moderate quality**, is from a) systematic reviews of randomized clinical trials reporting relative risk of drop-out and/or relapse to illicit opioid use for brief compared to extended opioid agonist taper schedules,[138,142] b) randomized clinical trials reporting relative risk of drop-out and/or relapse to illicit opioid use for brief compared to extended opioid agonist taper schedules,[93,154] c) retrospective cohort studies that reported associations between variable opioid agonist taper schedules and duration with risk of drop-out and/or relapse to illicit opioid use,[65,151] and d) expert opinion.[80] Additionally, the body of research evidence reviewed in development of recommendations no. 6 and 7 regarding comparative effectiveness and risks of a) withdrawal management compared to all other treatments, and b) brief withdrawal management compared to extended withdrawal management or longer-term opioid agonist treatment.*

*In determining strength of this recommendation, which the guideline review committee scored as **strong**, the evidence above was considered, as was the body of research evidence reviewed in development of recommendation no. 6 and 7. Formal and informal consultations held by the four CRISM nodes (British Columbia, Prairie Provinces, Ontario, and Quebec/Atlantic) with stakeholder groups (e.g., clinicians, people with lived experience who currently use or have used opioid drugs, individuals and family members who are or have been affected by OUD, policymakers, researchers, etc.) and the expert opinion of the guideline review panel also informed the final consensus.*

*Following review and discussion, the guideline review committee reached consensus that in order to assign this recommendation a score of **strong**, inclusion of an explicit statement on patient safety was necessary, due to the known risks of relapse following cessation of opioid agonist treatment. To address this, the guideline review committee added the following text: **Ongoing addiction care should be considered upon cessation of opioid use.***

9. Psychosocial treatment interventions and supports should be routinely offered but should not be viewed as a mandatory requirement for accessing OAT.

Clinical Question: Should individuals with opioid use disorder who are engaged in opioid agonist treatment be offered the option to access or participate in psychosocial treatment interventions?

Population: Male and female adults with DSM-IV- or DSM-5-confirmed OUD of any severity (mild, moderate, or severe) with primary use of illegal heroin, or prescribed or street-obtained pharmaceutical opioid drugs by any route of administration (e.g., injection, inhalation, ingestion) receiving opioid agonist treatment with buprenorphine/naloxone, methadone, or slow-release oral morphine. Pregnant women were excluded.

Setting: Studies conducted in a range of treatment settings, including primary care and

community-based outpatient clinics, specialized drug-treatment outpatient and inpatient programs, residential treatment facilities and hospital-based programs. No geographical restrictions were applied.

Intervention: Psychosocial treatment interventions were defined as structured and/or manualized counselling that incorporates principles of psychoanalytic therapy, cognitive behavioural therapy, interpersonal therapy, dialectic behavioural therapy, contingency management, biofeedback, hypnotherapy/subliminal, twelve-step facilitation, family/group counselling delivered in conjunction with long-term opioid agonist treatment. Studies of psychosocial treatment interventions or supports delivered in conjunction with withdrawal management – short-term opioid agonist or alpha2-adrenergic agonist tapers – were excluded.

Comparator (Control or Experimental): Treatment as usual – long-term opioid agonist treatment with methadone, buprenorphine, or buprenorphine/naloxone.

Outcomes of Interest: Primary outcomes – retention in treatment, abstinence from or reduction in opioid use; Secondary outcomes – side effects, adverse events, morbidity and mortality; Other – direct and indirect costs, health service utilization, quality of life, mental health, social functioning, risk behaviors, HIV and hepatitis C infection, and criminality.

Study Design: Meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials, quasi-experimental studies, and observational cohort studies (prospective and retrospective).

Search Strategy: Search strategies, terms and vocabulary specific to the database used (PubMed, ISI Web of Science, the Cochrane Library) were used to search for the population (individuals with opioid use disorder), intervention (OAT with and without adjunct psychosocial treatment interventions) and study type (meta-analysis, systematic review, randomized controlled trial, quasi-experimental study, prospective or retrospective observational cohort).

General examples of population search terms used include: opioid use disorder, opioid addiction, opioid abuse, opioid dependence, with substitution of opioid with opiate and specific opioid types (e.g., heroin) as appropriate.

General examples of intervention search terms used include: psychosocial treatment, counselling, motivational interviewing, motivational enhancement therapy [MET], psychoanalytic therapy, cognitive behavioural therapy, interpersonal therapy, dialectic behavioural therapy, contingency management, biofeedback, hypnotherapy/subliminal, twelve-step facilitation, narcotics anonymous, methadone anonymous, family/group counselling, and opioid agonist treatment, opioid substitution treatment, opioid replacement treatment – with substitution of treatment with therapy, and opioid with opiate and with specific opioid medications (i.e., methadone, buprenorphine, or buprenorphine/naloxone) as appropriate.

Quality of Evidence: Moderate; Strength of Recommendation: Strong. *The evidence to support offering individuals with opioid use disorder engaged in opioid agonist treatment the option of participating in psychosocial treatment interventions, which the guideline review committee has graded as* ***moderate quality****, is from a) systematic reviews of randomized clinical trials reporting retention in treatment and illicit opioid use for opioid agonist treatment delivered in combination with psychosocial treatment interventions compared to opioid agonist treatment alone,*[143,164] *b) randomized clinical trials reporting retention in treatment and illicit opioid use for opioid agonist treatment delivered in combination with psychosocial treatment interventions compared to opioid agonist treatment alone,*[153,165-173] *and c) non-randomized and prospective observational studies reporting effectiveness of 12-step programs in improving treatment outcomes individuals with opioid or other substance use disorders,*[186-188] *and d) expert opinion.* [161,162]

In determining strength of this recommendation, which the guideline review committee has graded as ***strong****, the evidence above was considered, as was additional evidence from systematic reviews of randomized clinical trials reporting effectiveness of pharmacological treatment for substance use disorders (reported as pooled interventions, but including at least one trial of opioid agonist treatment) delivered in combination with psychosocial treatment interventions in specific populations (i.e., individuals with concurrent substance use disorders [alcohol, stimulants], mental health diagnoses [post-traumatic stress disorder, severe mental illness].*[78,180-182] *Additionally, formal and informal consultations held by the four CRISM nodes (British Columbia, Prairie Provinces, Ontario, and Quebec/Atlantic) with stakeholder groups (e.g., clinicians, people with lived experience who currently use or have used opioid drugs, individuals and family members who are or have been affected by OUD, policymakers, researchers, etc.) and the expert opinion of the guideline review panel informed consensus. In order to assign a score of strong, and in line with the evidence base reviewed above, the guideline review committee included the directive that* ***participation in psychosocial treatment should not be viewed as a mandatory requirement for accessing OAT****. Further, although psychosocial support services - defined as non-therapeutic support services that aim to improve overall individual and/or familial stability and quality of life, including community services, social services, temporary and supported housing, income assistance programs, vocational training, life skills, legal services, etc. – have not been empirically studied in the context of opioid agonist treatment, the guideline review committee opted to include that* ***referrals to psychosocial supports may be routinely provided*** *as part of standard care, acknowledging research literature that supports importance of addressing housing and other survival needs in improving opioid agonist treatment outcomes and supporting overall health and recovery.*[183,184]

10. Oral naltrexone can also be considered as an adjunct medication if cessation of opioid use is achieved.

Clinical Question: Should individuals with opioid use disorder who have achieved cessation of

opioid use be offered the option of treatment with oral naltrexone to prevent lapse or relapse to illicit opioid use?

Population: Male and female adults with DSM-IV- or DSM-5-confirmed OUD of any severity (mild, moderate, or severe) with primary use of illegal heroin, or prescribed or street-obtained pharmaceutical opioid drugs by any route of administration (e.g., injection, inhalation, ingestion). Studies that enrolled individuals with DSM-IV- or DSM-5-confirmed OUD who were engaged in opioid agonist treatment at study entry were included. Pregnant women were excluded.

Setting: Studies conducted in a range of treatment settings, including primary care and community-based outpatient clinics, specialized drug-treatment outpatient and inpatient programs, residential treatment facilities and hospital-based programs. No geographical restrictions were applied.

Intervention: Long term (i.e., "maintenance") therapy with oral naltrexone. Injectable naltrexone was excluded.

Comparator (Control or Experimental): Long-term (i.e., "maintenance") therapy with placebo, methadone, buprenorphine, buprenorphine/naloxone, treatment as usual, or no treatment.

Outcomes of Interest: Primary outcomes – retention in treatment, abstinence from or reduction in opioid use; Secondary outcomes – side effects, adverse events, morbidity and mortality.

Study Design: Meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials, quasi-experimental studies, or observational cohort studies (prospective or retrospective).

Search Strategy: Search strategies, terms and vocabulary specific to the database used (PubMed, ISI Web of Science, the Cochrane Library) were used to search for the population (individuals with opioid use disorder), intervention (naltrexone, buprenorphine, buprenorphine/naloxone, methadone, placebo, treatment as usual, or no treatment) and study type (meta-analysis, systematic review, randomized controlled trial, quasi-experimental study, prospective or retrospective observational cohort).

General examples of population search terms used include: opioid use disorder, opioid addiction, opioid abuse, opioid dependence, with substitution of opioid with opiate and specific opioid types (e.g., heroin) as appropriate.

General examples of intervention search terms used include: opioid antagonist treatment, with substitution of treatment with therapy, and opioid with opiate and with specific opioid medications (i.e., naltrexone) as appropriate

Quality of Evidence: Low; Strength of Recommendation: Weak. *The evidence to support the recommendation that individuals with opioid use disorder who have achieved abstinence or cessation of opioid use (including both opioid agonist treatment and illicit opioid use) should be offered the option of oral naltrexone to prevent relapse, which the guideline review committee has graded as* ***low quality****, is from a) systematic reviews of randomized clinical trials reporting safety and efficacy of oral naltrexone compared to placebo, treatment as usual, opioid agonist treatment with methadone, buprenorphine, buprenorphine/naloxone for the treatment of opioid use disorder,[157,159] b) a randomized clinical trial reporting safety and efficacy of oral naltrexone compared to placebo and injectable naltrexone,[158] c) systematic reviews and randomized clinical trials reporting relative risk of side effects, serious adverse events, and drug-drug interactions efficacy of oral naltrexone compared to placebo, treatment as usual, or opioid agonist treatment with methadone, buprenorphine, or buprenorphine/naloxone,[157,159] d) a retrospective cohort study reporting relative risk of overdose mortality for oral naltrexone compared to opioid agonist treatment with methadone for the treatment of opioid use disorder,[160] and e) expert opinion.[81]*

In determining strength of this recommendation, which the guideline review committee has graded as ***weak****, the evidence above was considered, as was additional research evidence reviewed in development of recommendations no. 1-4, as well as formal and informal consultations held by the four CRISM nodes (British Columbia, Prairie Provinces, Ontario, and Quebec/Atlantic) with stakeholder groups (e.g., clinicians, people with lived experience who currently use or have used opioid drugs, individuals and family members who are or have been affected by OUD, policymakers, researchers, etc.), and, finally, the expert opinion of the guideline review panel.*

11. Information and referrals to take-home naloxone programs and other harm reduction services (e.g., sterile injection supplies), as well as other general healthcare services, should be routinely offered as part of standard care for opioid use disorders.

Clinical Question: Should individuals with opioid use disorder be offered harm reduction services?

Population: Male and female adults with DSM-IV- or DSM-5-confirmed OUD of any severity (mild, moderate, or severe) with primary use of illegal heroin, or prescribed or street-obtained pharmaceutical opioid drugs by any route of administration (e.g., injection, inhalation, ingestion). Studies that enrolled individuals with DSM-IV- or DSM-5-confirmed OUD who were engaged in opioid agonist treatment at study entry were included. Pregnant women were excluded.

Setting: Studies conducted in a range of community and treatment settings, including community-based organizations, community pharmacies, governmental organizations, and health systems organizations – primary care and community-based outpatient clinics, specialized drug-treatment outpatient and inpatient programs, residential treatment facilities and hospital-based programs.

Studies conducted in closed environments such as prisons or correctional institutions were included. No geographical restrictions were applied.

Intervention: Direct and indirect (information, referral and/or linkage with services) provision of harm reduction services (e.g., supervised consumption sites, take-home naloxone, overdose prevention education, safer injection education, HIV and hepatitis C prevention education, sterile injection or smoking supplies distribution).

Comparator (Control or Experimental): Not applicable (omitted by design and/or study specific ethical reasons).

Outcomes of Interest: Primary Outcomes – Morbidity and mortality, fatal and non-fatal overdose events, HIV and hepatitis C infection, risk behaviors; Other – direct and indirect costs, health service utilization, and criminality.

Study Design: Meta-analyses, systematic reviews, quasi-experimental studies, observational cohort studies (prospective and retrospective).

Search Strategy: Search strategies, terms and vocabulary specific to the database used (PubMed, ISI Web of Science, the Cochrane Library) were used to search for the population (individuals with opioid use disorder), intervention (harm reduction services as listed above) and study type (meta-analysis, systematic review, quasi-experimental study, prospective or retrospective observational cohort).

General examples of population search terms used include: opioid use disorder, opioid addiction, opioid abuse, opioid dependence, with substitution of opioid with opiate and specific opioid types (e.g., heroin) as appropriate, people or persons who use drugs, people or persons who inject drugs, etc.

General examples of intervention search terms used include: needle and/or syringe exchange, needle and/or syringe distribution; overdose prevention, overdose education; take-home naloxone, community naloxone, naloxone programs; safe or safer injection site, supervised injection site, with substitution of injection with consumption and site with facility, services; etc.

Quality of Evidence: Moderate; Strength of Recommendation: Strong. *The evidence to support offering individuals with opioid use disorder information about and/or referrals to harm reduction services as part of routine care, which the guideline review committee has graded as* ***moderate quality****, is from a) systematic reviews of the effectiveness of harm reduction services in reducing or preventing opioid- and/or injection-related harms (fatal and non-fatal overdose, high risk behaviours, HIV and HCV infection, other infections),*[11,13,15,20,44,Figure2-12,Figure2-13] *b) program evaluations and reviews reporting effectiveness of harm reduction services in reducing or preventing opioid-*

and/or injection-related harms (fatal and non-fatal overdose, high risk behaviours, HIV and HCV infection, other infections),[14,18,19] and c) expert opinion.[12,16,17]

*In determining strength of this recommendation, which the guideline review committee has graded as **strong**, the evidence above was considered, as well as formal and informal consultations held by the four CRISM nodes (British Columbia, Prairie Provinces, Ontario, and Quebec/Atlantic) with stakeholder groups (e.g., clinicians, people with lived experience who currently use or have used opioid drugs, individuals and family members who are or have been affected by OUD, policymakers, researchers, etc.) and the expert opinion of the guideline review panel.*

Review and Consensus Process

The review process consisted of two rounds of revisions of the draft guideline recommendations and evidence review by the pan-Canadian review committee. CRISM staff consolidated guideline revisions and conducted additional structured literature searches as needed to address committee feedback. Following each round of review, NPIs edited and approved the next version of recommendations, for subsequent committee review. Differences in opinion or interpretation with regards to the guideline recommendations or the evidence review were resolved through facilitated discussions in regional committee teleconferences or through direct communication. A final decision was reached for all cases without the need for arbitration. Following the two rounds of committee review, two international academic experts and two stakeholder organizations representing people affected by OUD reviewed and provided input on the final draft.

REFERENCES

1. Fischer B, Rehm J, Patra J, Cruz MF. Changes in illicit opioid use across Canada. *Canadian Medical Association Journal.* 2006;175(11):1385.

2. Public Health Agency of Canada. National report: apparent opioid-related deaths (January 2016 to March 2017). September 15, 2017. Available from: https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/apparent-opioid-related-deaths-report-2016.html. Accessed Sept 19, 2017.

3. Illicit Drug Overdose Deaths in BC January 1, 2007 – May 31, 2017. BC Coroners Service. June 30, 2017. Available from: http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/public-safety-and-emergency-services/death-investigation/statistical/illicit-drug.pdf. Accessed July 1, 2017.

4. Southwick R. Fentanyl death toll hits 270 in Alberta, sowing destruction in families of many demographics. Calgary Herald. 2016. Available from: http://calgaryherald.com/news/local-news/fentanyl-death-toll-hits-270-in-alberta-sewing-destruction-in-families-of-all-demographics. Accessed March 9, 2017.

5. Government of Alberta. Alberta's Opioid Crisis Response. Available at: https://www.alberta.ca/albertas-opioid-crisis-response.aspx. Accessed June 15, 2017.

6. Gomes T, Greaves S, Martins D, et al. Latest Trends in Opioid-Related Deaths in Ontario: 1991 to 2015. Toronto. April 2017. http://odprn.ca/research/publications/latest-trends-in-opioid-related-deaths-in-ontario-1991-to-2015/. Accessed July 4, 2017

7. Opioids and Substances of Misuse–Alberta Report. Alberta Health. 2016. Available from: https://open.alberta.ca/publications/opioids-and-substances-of-misuse-alberta-report. Accessed June 15, 2017.

8. Canadian Institute for Health Information, Canadian Centre on Substance Abuse. Hospitalizations and Emergency Department Visits Due to Opioid Poisoning in Canada. Ottawa, ON: CIHI; 2016.

9. Nosyk B, Marsh DC, Sun H, Schechter MT, Anis AH. Trends in methadone maintenance treatment participation, retention, and compliance to dosing guidelines in British Columbia, Canada: 1996-2006. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2010;39(1):22-31.

10. AAP Committee on Substance Use and Prevention. Medication-Assisted Treatment of Adolescents With Opioid Use Disorders. *Pediatrics.* 2016;138(3):e20161893.

11. Nielsen S, Van Hout MC. What is known about community pharmacy supply of naloxone? A scoping review. *International Journal of Drug Policy.* 2016;32:24-33.

12. Webber V. Opioid Use in Canada: Preventing Overdose with Education Programs & Naloxone Distribution. Montreal, Quebec: Institut National de Santé Publique du Québec. 2016.

13. Potier C, Laprevote V, Dubois-Arber F, Cottencin O, Rolland B. Supervised injection services: what has been demonstrated? A systematic literature review. *Drug and Alcohol Dependence.* 2014;145:48-68.

14. Wood E, Tyndall MW, Montaner JS, Kerr T. Summary of findings from the evaluation of a pilot medically supervised safer injecting facility. *Canadian Medical Association Journal.* 2006;175(11):1399-1404.

15. Turner KME, Hutchinson S, Vickerman P, et al. The impact of needle and syringe provision and opiate substitution therapy on the incidence of hepatitis C virus in injecting drug users: pooling of UK evidence. *Addiction.* 2011;106(11):1978-1988.

16. WHO Consolidated guidelines on HIV prevention, treatment and care for key populations. Geneva, Switzerland. 2014.

17. Strike C, Hopkins S, Watson TM, et al. Best Practice Recommendations for Canadian Harm Reduction Programs that Provide Service to People Who Use Drugs and are at Risk for HIV, HCV, and Other Harms: Part 1. Working Group on Best Practice for Harm Reduction Programs in Canada. 2013. Available from: http://www.catie.ca/sites/default/files/BestPracticeRecommendations_HarmReductionPrograms Canada_Part1_August_15_2013.pdf. Accessed June 15, 2017.

18. Doe-Simkins M, Quinn E, Xuan ZM, et al. Overdose rescues by trained and untrained participants and change in opioid use among substance-using participants in overdose education and naloxone distribution programs: a retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2014; 14:297.

19. Hyshka E, Strathdee S, Wood E, Kerr T. Needle exchange and the HIV epidemic in Vancouver: lessons learned from 15 years of research. *International Journal on Drug Policy*. 2012; 23(4): 261-270.

20. Mueller SR, Walley AY, Calcaterra SL, Glanz JM, Binswanger IA. A Review of Opioid Overdose Prevention and Naloxone Prescribing: Implications for Translating Community Programming Into Clinical Practice. *Substance Abuse.* 2015;36(2):240-253.

21. Using AGREE II for Practice Guideline Development. Agreetrust.org; 2017. Available from: http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii-as-a-practice-guideline-development-framework. Accessed June 15, 2017.

22. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, et al. Guidelines international network: principles for disclosure of interests and management of conflicts in guidelines. *Annals of Internal Medicine.* 2015;163(7):548-553.

23. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal.* 2008;336(7650):924-926.

24. GRADE. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation. Available from: http://www.gradeworkinggroup.org. Accessed January 20, 2016.

25. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *British Medical Journal.* 2008;336(7651):995-999B.

26. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE: going from evidence to recommendations. *British Medical Journal.* 2008;336(7652):1049-1051.

27. Fullerton CA, Kim M, Thomas CP, et al. Medication-assisted treatment with methadone: assessing the evidence. *Psychiatric Services.* 2014;65(2):146-157.

28. Thomas CP, Fullerton CA, Kim M, et al. Medication-assisted treatment with buprenorphine: assessing the evidence. *Psychiatric Services.* 2014;65(2):158-170.

29. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009(3): CD002209.

30. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014(2):CD00220.

31. Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick RP. An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2005;28(4):321-329.

32. Bell J, Trinh L, Butler B, Randall D, Rubin G. Comparing retention in treatment and mortality in people after initial entry to methadone and buprenorphine treatment. *Addiction.* 2009;104(7):1193-1200.

33. Clausen T, Anchersen K, Waal H. Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): A national prospective cross-registry study. *Drug and Alcohol Dependence.* 2008;94(1-3):151-157.

34. Clausen T, Waal H, Thoresen M, Gossop M. Mortality among opiate users: opioid maintenance therapy, age and causes of death. *Addiction.* 2009;104(8):1356-1362.

35. Degenhardt L, Bucello C, Mathers B, et al. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction.* 2011;106(1):32-51.

36. Evans E, Li L, Min J, et al. Mortality among individuals accessing pharmacological treatment for opioid dependence in California, 2006-10. *Addiction.* 2015;110(6):996-1005.

37. Gibson A, Degenhardt L, Mattick RP, Ali R, White J, O'Brien S. Exposure to opioid maintenance treatment reduces long-term mortality. *Addiction.* 2008;103(3):462-468.

38. Pierce M, Bird SM, Hickman M, et al. Impact of treatment for opioid dependence on fatal drug-related poisoning: a national cohort study in England. *Addiction.* 2016;111(2):298-308.

39. Schwartz RP, Gryczynski J, O'Grady KE, et al. Opioid agonist treatments and heroin overdose deaths in Baltimore, Maryland, 1995-2009. *American Journal of Public Health.* 2013;103(5):917-922.

40. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, et al. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *British Medical Journal.* 2017;j1550.

41. Webster LR, Cochella S, Dasgupta N, et al. An analysis of the root causes for opioid-related overdose deaths in the United States. *Pain Medicine.* 2011;12 Suppl 2:S26-35.

42. White M, Burton R, Darke S, et al. Fatal opioid poisoning: a counterfactual model to estimate the preventive effect of treatment for opioid use disorder in England. *Addiction.* 2015;110(8):1321-1329.

43. Wikner BN, Ohman I, Selden T, Druid H, Brandt L, Kieler H. Opioid-related mortality and filled prescriptions for buprenorphine and methadone. *Drug and Alcohol Reviews.* 2014;33(5):491-498.

44. MacArthur GJ, van Velzen E, Palmateer N, et al. Interventions to prevent HIV and Hepatitis C in people who inject drugs: A review of reviews to assess evidence of effectiveness. *International Journal of Drug Policy.* 2014;25(1):34-52.

45. Karki P, Shrestha R, Huedo-Medina TB, Copenhaver M. The Impact of Methadone Maintenance Treatment on HIV Risk Behaviors among High-Risk Injection Drug Users: A Systematic Review. *Evidence Based Medicine in Public Health.* 2016;2.

46. Nolan S, Dias Lima VD, Fairbairn N, et al. The impact of methadone maintenance therapy on hepatitis C incidence among illicit drug users. *Addiction.* 2014;109(12):2053-2059.

47. MacArthur GJ, Minozzi S, Martin N, et al. Opiate substitution treatment and HIV transmission in people who inject drugs: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal.* 2012;345:e5945.

48. Gowing L, Farrell MF, Bornemann R, Sullivan LE, Ali R. Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011(8): CD004145.

49. Baxter LE, Sr., Campbell A, Deshields M, et al. Safe methadone induction and stabilization: report of an expert panel. *Journal of Addiction Medicine.* 2013;7(6):377-386.

50. Joseph H, Stancliff S, Langrod J. Methadone maintenance treatment (MMT): A review of historical and clinical issues. *Mount Sinai Journal of Medicine.* 2000;67(5-6):347-364.

51. Judd LL, Attkisson C, Berrettini W, et al. Effective medical treatment of opiate addiction. *Journal of the American Medical Association.* 1998;280(22):1936-1943.

52. McCance-Katz EF, Sullivan LE, Nallani S. Drug Interactions of Clinical Importance among the Opioids, Methadone and Buprenorphine, and Other Frequently Prescribed Medications: A Review. *American Journal on Addictions.* 2010;19(1):4-16.

53. Bruce RD, Moody DE, Altice FL, Gourevitch MN, Friedland GH. A review of pharmacological interactions between HIV or hepatitis C virus medications and opioid agonist therapy: implications and management for clinical practice. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2013;6(3):249-269.

54. Gladstone EJ, Smolina K, Morgan SG. Trends and sex differences in prescription opioid deaths in British Columbia, Canada. *Injury Prevention.* 2015.

55. Zador D, Sunjic S. Deaths in methadone maintenance treatment in New South Wales, Australia 1990-1995. *Addiction.* 2000;95(1):77-84.

56. Cornish R, Macleod J, Strang J, Vickerman P, Hickman M. Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: prospective observational study in UK General Practice Research Database. *British Medical Journal.* 2010;341:c5475.

57. Tjagvad C, Skurtveit S, Linnet K, Andersen LV, Christoffersen DJ, Clausen T. Methadone-Related Overdose Deaths in a Liberal Opioid Maintenance Treatment Programme. *European Addiction Research.* 2016;22(5):249-258.

58. Duffy P, Mackridge AJ. Use and diversion of illicit methadone - under what circumstances does it occur, and potential risks associated with continued use of other substances. *Journal of Substance Use.* 2014;19(1-2):48-55.

59. Strang J, Hall W, Hickman M, Bird SM. Impact of supervision of methadone consumption on deaths related to methadone overdose (1993-2008): analyses using OD4 index in England and Scotland. *British Medical Journal.* 2010;341.

60. Bell J. The Global Diversion of Pharmaceutical Drugs. *Addiction.* 2010;105(9):1531-1537.

61. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003(3):Cd002208.

62. Donny EC, Walsh SL, Bigelow GE, Eissenberg T, Stitzer ML. High-dose methadone produces superior opioid blockade and comparable withdrawal suppression to lower doses in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology.* 2002;161(2):202-212.

63. Donny EC, Brasser SM, Bigelow GE, Stitzer ML, Walsh SL. Methadone doses of 100 mg or greater are more effective than lower doses at suppressing heroin self-administration in opioid-dependent volunteers. *Addiction.* 2005;100(10):1496-1509.

64. Leavitt SB, Shinderman M, Maxwell S, Eap CB, Paris P. When "enough" is not enough: New perspectives on optimal methadone maintenance dose. *Mount Sinai Journal of Medicine.* 2000;67(5-6):404-411.

65. Nosyk B, MacNab YC, Sun HY, et al. Proportional Hazards Frailty Models for Recurrent Methadone Maintenance Treatment. *American Journal of Epidemiology.* 2009;170(6):783-792.

66. Lappalainen L, Nolan S, Dobrer S, et al. Dose-response relationship between methadone dose and adherence to antiretroviral therapy among HIV-positive people who use illicit opioids. *Addiction.* 2015;110(8):1330-1339.

67. Joseph B, Kerr T, Puskas CM, Montaner J, Wood E, Milloy MJ. Factors linked to transitions in adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected illicit drug users in a Canadian setting. *AIDS Care.* 2015:1-9.

68. Palepu A, Tyndall MW, Joy R, et al. Antiretroviral adherence and HIV treatment outcomes among HIV/HCV co-infected injection drug users: the role of methadone maintenance therapy. *Drug and Alcohol Dependence.* 2006;84(2):188-194.

69. Suboxone product monograph including patient medication information. Indivior UK Limited: Berkshire, UK. Control No. 195433. December 20, 2016. Available from: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00037755.PDF.

70. Elkader A, Sproule B. Buprenorphine - Clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. *Clinical Pharmacokinetics.* 2005;44(7):661-680.

71. Kuhlman JJ, Levine B, Johnson RE, Fudala PJ, Cone EJ. Relationship of plasma buprenorphine and norbuprenorphine to withdrawal symptoms during dose induction, maintenance and withdrawal from sublingual buprenorphine. *Addiction.* 1998;93(4):549-559.

72. Orman JS, Keating GM. Spotlight on Buprenorphine/Naloxone in the Treatment of Opioid Dependence. *CNS Drugs.* 2009;23(10):899-902.

73. Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. Clinical Pharmacology Of Buprenorphine - Ceiling Effects At High-Doses. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 1994;55(5):569-580.

74. Jones JD, Sullivan MA, Vosburg SK, et al. Abuse potential of intranasal buprenorphine versus buprenorphine/naloxone in buprenorphine-maintained heroin users. *Addiction Biology.* 2015;20(4):784-798.

75. Comer SD, Sullivan MA, Vosburg SK, et al. Abuse liability of intravenous buprenorphine/naloxone and buprenorphine alone in buprenorphine-maintained intravenous heroin abusers. *Addiction.* 2010;105(4):709-718.

76. Maremmani I, Gerra G. Buprenorphine-based regimens and methadone for the medical management of opioid dependence: selecting the appropriate drug for treatment. *American Journal of Addiction.* 2010;19(6):557-568.

77. Nielsen S, Larance B, Degenhardt L, Gowing L, Kehler C, Lintzeris N. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;5: CD011117.

78. Castells X, Kosten TR, Capella D, Vidal X, Colom J, Casas M. Efficacy of Opiate Maintenance Therapy and Adjunctive Interventions for Opioid Dependence with Comorbid Cocaine Use Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 2009;35(5):339-349.

79. Mannelli P, Peindl KS, Lee T, Bhatia KS, Wu LT. Buprenorphine-mediated transition from opioid agonist to antagonist treatment: state of the art and new perspectives. *Current Drug Abuse Review.* 2012;5(1):52-63.

80. Center for Substance Abuse Treatment. Clinical Guidelines for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Addiction. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 40. DHHS Publication No. (SMA) 04-3939. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2004.

81. Kampman K, Jarvis M. American Society of Addiction Medicine (ASAM) National Practice Guideline for the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid Use. *Journal of Addiction Medicine*. 2015; 9(5): 358-367

82. Breen CL, Harris SJ, Lintzeris N, et al. Cessation of methadone maintenance treatment using buprenorphine: transfer from methadone to buprenorphine and subsequent buprenorphine reductions. *Drug and Alcohol Dependence.* 2003;71(1):49-55.

83. Walsh SL, June HL, Schuh KJ, Preston KL, Bigelow GE, Stitzer ML. Effects of buprenorphine and methadone in methadone-maintained subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 1995;119(3):268-276.

84. Kakko J, Gronbladh L, Svanborg KD, et al. A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: A randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry.* 2007;164(5):797-803.

85. Marteau D, McDonald R, Patel K. The relative risk of fatal poisoning by methadone or buprenorphine within the wider population of England and Wales. *British Medical Journal Open.* 2015;5(5):e007629.86.

86. Bell JR, Butler B, Lawrance A, Batey R, Salmelainen P. Comparing overdose mortality associated with methadone and buprenorphine treatment. *Drug and Alcohol Dependence.* 2009;104(1-2):73-77.

87. Luty J, O'Gara C, Sessay M. Is methadone too dangerous for opiate addiction? *British Medical Journal.* 2005;331(7529):1352-1353.

88. Lee S, Klein-Schwartz W, Welsh C, Doyon S. Medical Outcomes Associated with Nonmedical Use of Methadone and Buprenorphine. *Journal of Emergency Medicine.* 2013;45(2):199-204.

89. Bell J, Shanahan M, Mutch C, et al. A randomized trial of effectiveness and cost-effectiveness of observed versus unobserved administration of buprenorphine-naloxone for heroin dependence. *Addiction.* 2007;102(12):1899-1907.

90. Montesano F, Mellace V, Grp A-DP. The effects of a novel take-home treatment strategy in patients with opioid-dependence receiving long-term opioid replacement therapy with buprenorphine/naloxone in Italy: a cost analysis. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems.* 2013;15(1):45-51.

91. Holland R, Maskrey V, Swift L, et al. Treatment retention, drug use and social functioning outcomes in those receiving 3 months versus 1 month of supervised opioid maintenance treatment. Results from the Super C randomized controlled trial. *Addiction.* 2014;109(4):596-607.

92. Amass L, Kamien JB, Mikulich SK. Thrice-weekly supervised dosing with the combination buprenorphine-naloxone tablet is preferred to daily supervised dosing by opioid-dependent humans. *Drug and Alcohol Dependence.* 2001;61(2):173-181.

93. Marsch LA, Moore SK, Borodovsky JT, et al. A randomized controlled trial of buprenorphine taper duration among opioid-dependent adolescents and young adults. *Addiction.* 2016;111(8):1406-1415.

94. Gunderson EW, Wang XQ, Fiellin DA, Bryan B, Levin FR. Unobserved versus observed office buprenorphine/naloxone induction: a pilot randomized clinical trial. *Addictive Behaviors.* 2010;35(5):537-540.

95. Cunningham CO, Giovanniello A, Li X, Kunins HV, Roose RJ, Sohler NL. A comparison of buprenorphine induction strategies: Patient-centered home-based inductions versus standard-of-care office-based inductions. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2011;40(4):349-356.

96. Lee JD, Grossman E, DiRocco D, Gourevitch MN. Home buprenorphine/naloxone induction in primary care. *Journal of General Internal Medicine.* 2009;24(2):226-232.

97. Lee JD, Vocci F, Fiellin DA. Unobserved "Home" Induction Onto Buprenorphine. *Journal of Addiction Medicine.* 2014;8(5):299-308.

98. Rosado J, Walsh SL, Bigelow GE, Strain EC. Sublingual buprenorphine/naloxone precipitated withdrawal in subjects maintained on 100mg of daily methadone. *Drug and Alcohol Dependence.* 2007;90(2-3):261-269.

99. Maxwell JC, Pullum TW, Tannert K. Deaths of clients in methadone treatment in Texas: 1994-2002. *Drug and Alcohol Dependence.* 2005;78(1):73-81.

100. Morgan O, Griffiths C, Hickman M. Association between availability of heroin and methadone and fatal poisoning in England and Wales 1993-2004. *International Journal of Epidemiology.* 2006;35(6):1579-1585.

101. Morgan OW, Johnson H, Rooney C, Seagroatt V, Griffiths C. Changes to the daily pattern of methadone-related deaths in England and Wales, 1993-2003. *Journal of Public Health.* 2006;28(4):318-323.

102. Lee SC, Klein-Schwartz W, Doyon S, Welsh C. Comparison of toxicity associated with nonmedical use of benzodiazepines with buprenorphine or methadone. *Drug and Alcohol Dependence.* 2014;138:118-123.

103. Chou R, Weimer MB, Dana T. Methadone overdose and cardiac arrhythmia potential: findings from a review of the evidence for an American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence clinical practice guideline. *Journal of Pain.* 2014;15(4):338-365.

104. Fareed A, Vayalapalli S, Scheinberg K, Gale R, Casarella J, Drexler K. Comparison of QTc interval prolongation for patients in methadone maintenance treatment: a five year follow-up study. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 2013; 32(3):244-251.

105. Alinejad S, Kazemi T, Zamani N, Hoffman RS, Mehrpour O. A Systematic Review of the Cardiotoxicity of Methadone. *EXCLI Journal.* 2015;14:577-600.

106. Krantz MJ, Garcia JA, Mehler PS. Effects of buprenorphine on cardiac repolarization in a patient with methadone-related Torsade de Pointes. *Pharmacotherapy.* 2005;25(4):611-614.

107. Thanavaro KL, Thanavaro JL. Methadone-induced torsades de pointes: A twist of fate. *Heart & Lung.* 2011;40(5):448-453.

108. Esses JL, Rosman J, Do LT, Schweitzer P, Hanon S. Successful transition to buprenorphine in a patient with methadone-induced torsades de pointes. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology.* 2008;23(2):117-119.

109. Drug Therapeutics Bulletin. QT interval and drug therapy. *British Medical Journal.* 2016;353.

110. Sauer AJ, Newton-Cheh C. Clinical and Genetic Determinants of Torsade de Pointes Risk. *Circulation.* 2012;125(13):1684-1694.

111. Gerra G, Borella F, Zaimovic A, et al. Buprenorphine versus methadone for opioid dependence: predictor variables for treatment outcome. *Drug and Alcohol Dependence.* 2004;75(1):37-45.

112. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML, Bigelow GE. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *New England Journal of Medicine.* 2000;343(18):1290-1297.

113. Merza Z. Chronic Use of Opioids and the Endocrine System. *Hormone and Metabolic Research.* 2010;42(9):621-626.

114. Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon CG, Tynan P, Attia J. Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *International Journal of Andrology.* 2009;32(2):131-139.

115. Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Lichtermann D, Klingmuller D. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005;90(1):203-206.

116. Yee A, Loh HS, Hashim H, Ng CG. Clinical factors associated with sexual dysfunction among men in methadone maintenance treatment and buprenorphine maintenance treatment: a meta-analysis study. *International Journal of Impotence Research.* 2014;26(5):161-166.

117. Brondani M, Park PE. Methadone and oral health—a brief review. *Journal of Dental Hygiene.* 2011;85(2):92-98.

118. D'Amore MM, Cheng DM, Kressin NR, et al. Oral health of substance-dependent individuals: Impact of specific substances. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2011;41(2):179-185.

119. Nathwani NS, Gallagher JE. Methadone: dental risks and preventive action. *Dental Update.* 2008;35(8):542-544, 547-548.

120. Suzuki J, Mittal L, Woo SB. Sublingual buprenorphine and dental problems: a case series. *Primary Care Companion CNS Disorders.* 2013;15(5).

121. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Statistical Bulletin 2013, Table HSR-1.Year of introduction of methadone maintenance treatment (MMT), high-dosage buprenorphine treatment (HDBT), buprenorphine/naloxone combination, heroin-assisted treatment and slow-release morphine. Available at: http://www.emcdda.europa.eu/stats13 - display:/stats13/hsrtab1. Accessed 10 March 2017.

122. Schweizerisches Heilmittelinstitute [Swiss Agency for Therapeutic Products]. Swissmedic Journal Issue 2/2013 (pp. 54-121). Released March 7 2013. Amtliches Publikationsorgan der Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut, Bern. Available at: https://www.swissmedic.ch/ueber/00134/00441/00445/00566/01814/index.html. Accessed 13 March 2017.

123. Bundesinstitute fur Arzneimittel und Medizinproducukte. [Federal Insitutes of Medicine and Medical Devices]. Bericht Zum Substitutionsregister Januar 2016 (7 pp.). Released January 11 2016. Available at: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Bundesopiumstelle/SubstitReg/Subst_Bericht.pdf. Accessed 13 March 2017.

124. Health Canada and Express Scripts Canada. Non-Insured Health Benefits (NIHB) Program. NIHB Newsletter (Fall 2014): 1-4. Available at: http://health.chiefs-of-ontario.org/sites/default/files/files/Health Canada NIHB Pharmacy Newsletter Fall 2014.pdf. (Accessed 10 March 2017).

125. Slow-Release Oral Morphine for Opioid Agonist Treatment. In: BC PharmaCare Newsletter. June 5, 2017; Edition 17-006. Available at: http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/health-drug-coverage/pharmacare/newsletters/news17-006.pdf. Accessed July 15, 2017.

126. Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013(6):CD009879.

127. Beck T, Haasen C, Verthein U, et al. Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. *Addiction.* 2014;109(4):617-626.

128. Verthein U, Beck T, Haasen C, Reimer J. Mental Symptoms and Drug Use in Maintenance Treatment with Slow-Release Oral Morphine Compared to Methadone: Results of a Randomized Crossover Study. *European Addiction Research.* 2015;21(2):97-104.

129. Falcato L, Beck T, Reimer J, Verthein U. Self-reported cravings for heroin and cocaine during maintenance treatment with slow-release oral morphine compared with methadone: a randomized, crossover clinical trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2015;35(2):150-157.

130. Haemmig R, Koehler W, Bonorden-Kleij K, et al. Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2014;47(4):275-281.

131. Walton G, Nolan S, Sutherland C, Ahamad K. Sustained release oral morphine as an alternative to methadone for the treatment of opioid-use disorder post Torsades de Pointes cardiac arrest. *British Medical Journal Case Reports.* 2015;2015.

132. Jegu J, Gallini A, Soler P, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Slow-release oral morphine for opioid maintenance treatment: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2011;71(6):832-843.

133. Kastelic A, Dubajic G, Strbad E. Slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid addicts intolerant to methadone or with inadequate withdrawal suppression. *Addiction.* 2008;103(11):1837-1846.

134. Mitchell TB, White JM, Somogyi AA, Bochner F. Slow-release oral morphine versus methadone: a crossover comparison of patient outcomes and acceptability as maintenance pharmacotherapies for opioid dependence. *Addiction.* 2004;99(8):940-945.

135. Eder H, Jagsch R, Kraigher D, Primorac A, Ebner N, Fischer G. Comparative study of the effectiveness of slow-release morphine and methadone for opioid maintenance therapy. *Addiction.* 2005;100(8):1101-1109.

136. Kraigher D, Jagsch R, Gombas W, et al. Use of slow-release oral morphine for the treatment of opioid dependence. *European Addiction Research.* 2005;11(3):145-151.

137. Mitchell TB, White JM, Somogyi AA, Bochner F. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone and slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence.* 2003;72(1):85-94.

138. Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017(2); CD002025.

139. Vogel M, Dursteler KM, Walter M, Herdener M, Nordt C. Rethinking retention in treatment of opioid dependence—The eye of the beholder. *International Journal of Drug Policy.* 2017;39:109-113.

140. Tuten M, DeFulio A, Jones HE, Stitzer M. Abstinence-contingent recovery housing and reinforcement-based treatment following opioid detoxification. *Addiction.* 2012;107(5):973-982.141.

141. Mark TL, Vandivort-Warren R, Montejano LB. Factors affecting detoxification readmission: Analysis of public sector data from three states. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2006;31(4):439-445.

142. Dunn KE, Sigmon SC, Strain EC, Heil SH, Higgins ST. The association between outpatient buprenorphine detoxification duration and clinical treatment outcomes: a review. *Drug and Alcohol Dependence*. 2011; 119(1-2): 1-9.

143. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011(9):CD005031.

144. Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013(2):CD003409.

145. Blondell RD, Smith SJ, Servoss TJ, DeVaul SK, Simons RL. Buprenorphine and methadone: a comparison of patient completion rates during inpatient detoxification. *Journal of Addictive Diseases.* 2007;26(2):3-11.

146. Wright NMJ, Sheard L, Adams CE, et al. Comparison of methadone and buprenorphine for opiate detoxification (LEEDS trial): a randomised controlled trial. *British Journal of General Practice.* 2011;61(593):e772-780.

147. Kleber HD, Riordan CE, Rounsaville B, et al. Clonidine In Outpatient Detoxification From Methadone-Maintenance. *Archives of General Psychiatry.* 1985;42(4):391-394.

148. Simpson DD, Joe GW, Bracy SA. Six-year follow-up of opioid addicts after admission to treatment. *Archives of General Psychiatry.* 1982;39(11):1318-1323.

149. Strang J, McCambridge J, Best D, et al. Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opiate detoxification: follow up study. *British Medical Journal.* 2003;326(7396):959-960.

150. Merrall ELC, Kariminia A, Binswanger IA, et al. Meta-analysis of drug-related deaths soon after release from prison. *Addiction.* 2010;105(9):1545-1554.

151. Nosyk B, Sun HY, Evans E, et al. Defining dosing pattern characteristics of successful tapers following methadone maintenance treatment: results from a population-based retrospective cohort study. *Addiction.* 2012;107(9):1621-1629.

152. Fiellin DA, Schottenfeld RS, Cutter CJ, Moore BA, Barry DT, O'Connor PG. Primary care-based buprenorphine taper vs maintenance therapy for prescription opioid dependence: a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association Internal Medicine.* 2014;174(12):1947-1954.

153. Weiss RD, Potter JS, Fiellin DA, et al. Adjunctive counseling during brief and extended buprenorphine-naloxone treatment for prescription opioid dependence: a 2-phase randomized controlled trial. *Archives of General Psychiatry.* 2011;68(12):1238-1246.

154. Ling W, Hillhouse M, Domier C, et al. Buprenorphine tapering schedule and illicit opioid use. *Addiction.* 2009;104(2):256-265.

155. Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM. Alpha(2)-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016(5):CD002024.

156. Sullivan MA, Bisaga A, Mariani JJ, et al. Naltrexone treatment for opioid dependence: Does its effectiveness depend on testing the blockade? *Drug and Alcohol Dependence.* 2013;133(1):80-85.

157. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011(2): CD001333.

158. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, Illeperuma A, Gastfriend DR, Silverman BL. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet.* 2011;377(9776):1506-1513.

159. Roozen HG, de Waart R, van der Windt DAWM, van den Brink W, de Jong CAJ, Kerkhof AJFM. A systematic review of the effectiveness of naltrexone in the maintenance treatment of opioid and alcohol dependence. *European Neuropsychopharmology.* 2006;16(5):311-323.

160. Gibson AE, Degenhardt LJ. Mortality related to pharmacotherapies for opioid dependence: a comparative analysis of coronial records. *Drug and Alcohol Review.* 2007;26(4):405-410.

161. Rosenthal RN, Ries RK, Zweben, JE. Chapter 67: Medical Management Techniques and Collaborative Care: Integrating Behavioral with Pharmacological Inverventions in Addiction Treatment. In: Ries RK, Fiellin DA, Miller SC, Saitz R. The ASAM Principles of Addiction Medicine, 5th Edition, pp. 1008-1023 . 2014. Philadelphia: Wolters Kluwer Health.

162. Trauma-Informed Care in Behavioral Health Services. Center for Substance Abuse Treatment (US). Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2014. PMID:24901203.

163. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011(10):CD004147.

164. Dugosh K, Abraham A, Seymour B, McLoyd K, Chalk M, Festinger D. A systematic review on the use of psychosocial interventions in conjunction with medications for the treatment of opioid addiction. *Journal of Addiction Medicine.* 2016;10(2):91-101.166.

165. Moore BA, Barry DT, Sullivan LE, et al. Counseling and directly observed medication for primary care buprenorphine maintenance: a pilot study. *Journal of Addiction Medicine.* 2012;6(3):205-211.

166. Moore BA, Fazzino T, Barry DT, et al. The Recovery Line: a pilot trial of automated, telephone-based treatment for continued drug use in methadone maintenance. *Journal of Substance Abuse Treatmeant.* 2013;45(1):63-69.

167. Ling W, Hillhouse M, Ang A, Jenkins J, Fahey J. Comparison of behavioral treatment conditions in buprenorphine maintenance. *Addiction.* 2013;108(10):1788-1798.

168. Fiellin DA, Barry DT, Sullivan LE, et al. A randomized trial of cognitive behavioral therapy in primary care-based buprenorphine. *American Journal of Medicine.* 2013;126(1).

169. Moore BA, Fiellin DA, Cutter CJ, et al. Cognitive Behavioral Therapy Improves Treatment Outcomes for Prescription Opioid Users in Primary Care Buprenorphine Treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2016;71:54-57.

170. Hser YI, Li J, Jiang H, et al. Effects of a randomized contingency management intervention on opiate abstinence and retention in methadone maintenance treatment in China. *Addiction.* 2011;106(10):1801-1809.

171. Chen W, Hong Y, Zou X, McLaughlin MM, Xia Y, Ling L. Effectiveness of prize-based contingency management in a methadone maintenance program in China. *Drug and Alcohol Dependence.* 2013;133(1):270-274.

172. Gerra G, Saenz E, Busse A, et al. Supervised daily consumption, contingent take-home incentive and non-contingent take-home in methadone maintenance. *Progress in Neuro-psychopharmacology.* 2011;35(2):483-489.

173. Gu J, Lau JT, Xu H, et al. A randomized controlled trial to evaluate the relative efficacy of the addition of a psycho-social intervention to standard-of-care services in reducing attrition and improving attendance among first-time users of methadone maintenance treatment in China. *AIDS Behavior.* 2013;17(6):2002-2010.

174. Goldstein RB, Smith SM, Chou SP, et al. The epidemiology of DSM-5 posttraumatic stress disorder in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology.* 2016;51(8):1137-1148.

175. Davoli M, Amato L, Clark N, et al. The role of Cochrane reviews in informing international guidelines: a case study of using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system to develop World Health Organization guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. *Addiction.* 2015;110(6):891-898.177.

176. Schwartz RP. When Added to Opioid Agonist Treatment, Psychosocial Interventions do not Further Reduce the Use of Illicit Opioids: A Comment on Dugosh et al. *Journal of Addiction Medicine.* 2016;10(4):283-285.

177. Bolton JM, Robinson J, Sareen J. Self-medication of mood disorders with alcohol and drugs in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Journal of Affective Disorders.* 2009;115(3):367-375.

178. Goldner EM, Lusted A, Roerecke M, Rehm J, Fischer B. Prevalence of Axis-1 psychiatric (with focus on depression and anxiety) disorder and symptomatology among non-medical prescription opioid users in substance use treatment: Systematic review and meta-analyses. *Addictive Behaviors.* 2014;39(3):520-531.180.

179. Grant BF, Saha TD, Ruan WJ, et al. Epidemiology of DSM-5 Drug Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *Journal of the American Medical Association Psychiatry.* 2016;73(1):39-47.

180. Hunt GE, Siegfried N, Morley K, Sitharthan T, Cleary M. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013(10): CD001088

181. Klimas J, Tobin H, Field C-A, et al. Psychosocial interventions to reduce alcohol consumption in concurrent problem alcohol and illicit drug users. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014(12): CD009269.

182. Roberts NP, Roberts PA, Jones N, Bisson JI. Psychological therapies for post-traumatic stress disorder and comorbid substance use disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;4:CD010204.

183. Jackson LA, Buxton JA, Dingwell J, et al. Improving psychosocial health and employment outcomes for individuals receiving methadone treatment: a realist synthesis of what makes interventions work. *BMC Psychology.* 2014;2(1):26.

184. Appel PW, Tsemberis S, Joseph H, Stefancic A, Lambert-Wacey D. Housing First for severely mentally ill homeless methadone patients. *Journal of Addictive Diseases.* 2012;31(3):270-277.

185. Strathdee SA, Patrick DM, Currie SL, et al. Needle exchange is not enough: lessons from the Vancouver injecting drug use study. *AIDS.* 1997;11(8):F59-F65.

186. Weiss RD, Griffin ML, Gallop RJ, et al. The effect of 12-step self-help group attendance and participation on drug use outcomes among cocaine-dependent patients. *Drug and Alcohol Dependence.* 2005;77(2):177-184.

187. Toumbourou JW, Hamilton M, U'Ren A, Stevens-Jones P, Storey G. Narcotics Anonymous participation and changes in substance use and social support. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2002;23(1):61-66.

188. Fiorentine R, Hillhouse MP. Drug treatment and 12-step program participation: the additive effects of integrated recovery activities. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2000;18(1):65-74.

189. Suzuki J, Dodds T. Clinician recommendation of 12-step meeting attendance and discussion regarding disclosure of buprenorphine use among patients in office-based opioid treatment. *Substance Abuse.* 2016;37(1):31-34.

190. Smyth BP, Barry J, Keenan E, Ducray K. Lapse and relapse following inpatient treatment of opiate dependence. *Irish Medical Journal.* 2010;103(6):176-179.

191. Gossop M, Stewart D, Browne N, Marsden J. Factors associated with abstinence, lapse or relapse to heroin use after residential treatment: protective effect of coping responses. *Addiction.* 2002;97(10):1259-1267.

192. Gossop M, Marsden J, Stewart D, Kidd T. The National Treatment Outcome research study (NTORS): 4-5 year follow-up results. *Addiction.* 2003;98(3):291-303.

193. Hser YI, Evans E, Huang D, Anglin DM. Relationship between drug treatment services, retention, and outcomes. *Psychiatric Services.* 2004;55(7):767-774.

194. Bale RN, Vanstone WW, Kuldau JM, Engelsing TMJ, Elashoff RM, Zarcone VP. Therapeutic Communities vs. Methadone-Maintenance—Prospective Controlled-Study of Narcotic Addiction Treatment—Design and One-Year Follow-Up. *Archives of General Psychiatry.* 1980;37(2):179-193.

195. Shorey RC, Stuart GL, Anderson S, Strong DR. Changes in Early Maladaptive Schemas After Residential Treatment for Substance Use. *Journal of Clinical Psychology.* 2013;69(9):912-922.

196. Brigham GS, Slesnick N, Winhusen TM, Lewis DF, Guo X, Somoza E. A randomized pilot clinical trial to evaluate the efficacy of Community Reinforcement and Family Training for Treatment Retention (CRAFT-T) for improving outcomes for patients completing opioid detoxification. *Drug and Alcohol Dependence.* 2014;138:240-243.

197. Stewart D, Gossop M, Marsden J. Reductions in non-fatal overdose after drug misuse treatment: results from the National Treatment Outcome Research Study (NTORS). *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2002;22(1):1-9.199.

198. Chen T, Masson CL, Sorensen JL, Greenberg B. Residential Treatment Modifications: Adjunctive Services to Accommodate Clients on Methadone. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 2009;35(2):91-94.

199. Greenberg B, Hall DH, Sorensen JL. Methadone maintenance therapy in residential therapeutic community settings: Challenges and promise. *Journal of Psychoactive Drugs.* 2007;39(3):203-210.

200. Sorensen JL, Andrews S, Delucchi KL, et al. Methadone patients in the therapeutic community: A test of equivalency. *Drug and Alcohol Dependence.* 2009;100(1-2):100-106.

201. Roozen HG, Boulogne JJ, van Tulder MW, van den Brink W, De Jong CAJ, Kerkhof A. A systematic review of the effectiveness of the community reinforcement approach in alcohol, cocaine and opioid addiction. *Drug and Alcohol Dependence.* 2004;74(1):1-13.

202. Volkow ND, Li TK. Science and society—Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. *Nature Reviews Neuroscience.* 2004;5(12):963-970.

203. Lund IO, Fitzsimons H, Tuten M, Chisolm MS, O'Grady KE, Jones HE. Comparing methadone and buprenorphine maintenance with methadone-assisted withdrawal for the treatment of opioid dependence during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *Substance Abuse and Rehabilitation.* 2012;3(Suppl 1):17-25.

204. McCarthy JJ, Leamon MH, Finnegan LP, Fassbender C. Opioid Dependence and Pregnancy: Minimizing Stress on the Fetal Brain. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2016.

205. Jones HE, Martin PR, Heil SH, et al. Treatment of Opioid Dependent Pregnant Women: Clinical and Research Issues. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2008;35(3):245-259.

206. World Health Organization. Guidelines for the Identification and Management of Substance Use and Substance Use Disorders in Pregnancy. 2014. Geneva, Switzerland: WHO Press. *Guidelines for the Identification and Management of Substance Use and Substance Use Disorders in Pregnancy*. Geneva: World Health Organization Copyright (c) World Health Organization 2014.

207. Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Ferri M, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013(12):CD006318.

208. Zedler BK, Mann AL, Kim MM, et al. Buprenorphine compared with methadone to treat pregnant women with opioid use disorder: a systematic review and meta-analysis of safety in the mother, fetus and child. *Addiction.* 2016.

209. Noormohammadi A, Forinash A, Yancey A, Crannage E, Campbell K, Shyken J. Buprenorphine Versus Methadone for Opioid Dependence in Pregnancy. *Annals of Pharmacotherapy.* 2016;50(8):666-672.

210. Wong S, Ordean A, Kahan M. SOGC clinical practice guidelines: Substance use in pregnancy: no. 256, April 2011. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics.* 2011;114(2):190-202.

211. ACOG Committee Opinion No. 524: Opioid abuse, dependence, and addiction in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 2012;119(5):1070-1076.

212. Dryden C, Young D, Hepburn M, Mactier H. Maternal methadone use in pregnancy: factors associated with the development of neonatal abstinence syndrome and implications for healthcare resources. *British Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2009;116(5):665-671.

213. Lim S, Prasad MR, Samuels P, Gardner DK, Cordero L. High-dose methadone in pregnant women and its effect on duration of neonatal abstinence syndrome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 200(1):70.e71-70.e75.

214. Jones HE, Johnson RE, Jasinski DR, et al. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. *Drug and Alcohol Dependence.* 2005;79(1):1-10.

215. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, et al. Neonatal Abstinence Syndrome after Methadone or Buprenorphine Exposure. *New England Journal of Medicine.* 2010;363(24):2320-2331.

216. Jumah NA. Rural, Pregnant, and Opioid Dependent: A Systematic Review. *Substance Abuse: Research and Treatment.* 2016;10(Suppl 1):35-41.

217. Dooley J, Gerber-Finn L, Antone I, et al. Buprenorphine-naloxone use in pregnancy for treatment of opioid dependence: Retrospective cohort study of 30 patients. *Canadian Family Physician.* 2016;62(4):e194-e200.

218. Wiegand SL, Stringer EM, Stuebe AM, Jones H, Seashore C, Thorp J. Buprenorphine and naloxone compared with methadone treatment in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 2015;125(2):363-368.

219. Lund IO, Fischer G, Welle-Strand GK, et al. A Comparison of Buprenorphine + Naloxone to Buprenorphine and Methadone in the Treatment of Opioid Dependence during Pregnancy: Maternal and Neonatal Outcomes. *Substance Abuse: Research and Treatment.* 2013;7:61-74.

220. Bogen DL, Perel JM, Helsel JC, et al. Pharmacologic Evidence to Support Clinical Decision Making for Peripartum Methadone Treatment. *Psychopharmacology.* 2013;225(2):441-451.

221. Terplan M. The obstetric and neonatal impact of maternal opioid detoxification in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2014;210(4):375-376.

222. Dashe JS, Jackson GL, Olscher DA, Zane EH, Wendel GD, Jr. Opioid detoxification in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 1998;92(5):854-858.

Lignes Directrices Nationales

de L'Initiative Canadienne de Recherche sur L'Abus de Substances

sur la Prise en Charge Clinique

DU TROUBLE LIÉ À L'USAGE D'OPIOÏDES

CIHR IRSC
Canadian Institutes of Health Research
Instituts de recherche en santé du Canada

CRISM-ICRAS
Canadian Research Initiative in Substance Misuse
Initiative Canadienne de Recherche en Abus de Substance

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

LIGNES DIRECTRICES NATIONALES DE L'INITIATIVE CANADIENNE DE RECHERCHE SUR L'ABUS DE SUBSTANCES SUR LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE DU TROUBLE LIÉ À L'USAGE D'OPIOÏDES

Présentation de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances

L'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (ICRAS-CRISM) est un consortium national de recherche sur les troubles liés à l'usage de substances composé de quatre équipes régionales interdisciplinaires. Les pôles de la Colombie-Britannique, de l'Ontario, du regroupement de l'Alberta, le Manitoba, la Saskatchewan dit Prairies et du regroupement des provinces de l'Atlantique : Québec-Atlantique, sont subventionnés par les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). Chaque pôle regroupe des experts, chercheurs, scientifiques, prestataires de soins et services, décideurs et acteurs politiques, des leaders communautaires et personnes ayant du vécu avec les troubles liés à l'usage de drogues. L'ICRAS a pour mandat de traduire les données probantes de grande qualité en pratique clinique et politiques de santé. Vous trouverez plus d'informations sur l'ICRAS (CRISM en anglais) à l'adresse suivante : http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/44597.html

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Auteurs et autres participants

Comité de révision des lignes directrices nationales de l'ICRAS*

Colombie-Britannique

Evan Wood, M.D., Ph. D., ABIM, FRCPC, diplômé de l'ABAM, FASAM, chercheur principal désigné, pôle de la C.-B. de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances; Directeur, British Columbia Centre on Substance Use, Chaire de recherche du Canada sur la médecine urbaine, Professeur de médecine, University of British Columbia

Keith Ahamad (délégué clinique du comité régional de révision), M.D., CMFC, diplômé de l'ABAM, CISAM, Responsable de division - toxicomanies, département de médecine communautaire et familiale, Providence Health Care; Professeur adjoint, University of British Columbia; Chercheur clinicien, British Columbia Centre on Substance Use

Nadia Fairbairn, M.D., FRCPC, CISAM, Médecin en chef en médecine des toxicomanies, Hôpital de St Paul; Professeure adjointe, University of British Columbia

Ramm Hering, M.D., M. Sc., CMFC, Dip. PH, diplômé de l'ABAM, FASAM, certificat de la SMCA, Médecin responsable, soins de première ligne en toxicomanie, Island Health; Médecin responsable, service de consultation en toxicomanie de la clinique Victoria et clinique d'accès rapide aux soins en toxicomanie, Island Health; membre du Conseil national, Société médicale canadienne sur la dépendance

Leslie Lappalainen, M.D., CMFC, diplômé de l'ABAM, Responsable médical en services de toxicomanie, de santé mentale et de consommation de drogues, Interior Health; médecin en soins primaires, Martin Street Outreach Centre (Penticton); Instructeur clinique, University of British Columbia

Zak Matieschyn, B. Sc. inf., M. Sc. inf., IA, Infirmier-praticien stagiaire (Fellow) en toxicomanie, British Columbia Centre on Substance Use; Infirmier-praticien en médecine de famille, Castlegar and Nelson Health Centres

Kenneth W. Tupper, Ph. D., Directeur de la mise en œuvre et des partenariats, British Columbia Centre on Substance Use; Professeur adjoint, École de santé publique et des populations, University of British Columbia

Nader Sharifi, M.D., CMFC, diplômé de l'ABAM, Directeur de la division régionale, médecine des toxicomanies; médecin-conseil en médecine des toxicomanies, Fraser Health; médecin de famille, hôpital psychiatrique judiciaire; médecin des services correctionnels, services correctionnels du Canada; Directeur médical,Provincial Health Services Authority Correctional Health Services

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Ontario

Benedikt Fischer, Ph. D., chercheur principal désigné, pôle de l'Ontario de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances; Chercheur sénior, Institute for Mental Health Policy Research, Centre for Addiction and Mental Health; Professeur, département et Institut de Sciences médicales, Faculté de médecine, University of Toronto

Peter Selby (délégué clinique du comité régional de révision), MBBS, MHSc, Clinicien scientifique, toxicomanie, Centre de toxicomanie et de santé mentale; Professeur, Médecine familiale et communautaire et psychiatrie et santé publique, Université de Toronto.

Sharon Cirone, M.D., médecin de Famille en Médecine des Toxicomanies et Santé mentale.

Curtis Handford, M.D., CMFC, MHSc, Médecin, département de médecine familiale et communautaire, Hôpital de St Michael, Toronto; Professeur agrégé, département de médecine familiale et communautaire, University of Toronto

Meldon Kahan, M.D., CCFP, FRCPC, Directeur Médical, service de médecine des toxicomanies, Women's College Hospital

Alice Ordean M.D., CMFC, MHSc, FCFP, diplômée de l'ABAM, FASAM, Directrice médicale, Toronto Centre for Substance Use in Pregnancy; Consultante médicale, service de médecine des toxicomanies, Centre de santé de Saint-Joseph; Professeure agrégée, département de médecine familiale et communautaire, University of Toronto

Kathy Pouteau, M.D., DTMH, médecin de famille, Sioux Lookout

Sheryl M. Spithoff, M.D., médecin, département de médecine familiale, Women's College Hospital; chargée de cours, département de médecine familiale et communautaire, University of Toronto

Beth A. Sproule, BScPhm, PharmD, chercheuse clinicienne, Centre de toxicomanie et de santé mentale; Professeure agrégée, Faculté de pharmacie Leslie Dan, University of Toronto

Prairies

T. Cameron Wild, Ph.D., chercheur principal désigné, pôle des Prairies de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances, Professeur, École de santé publique, Edmonton Clinic Health Academy, University of Alberta

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Ginette Poulin (déléguée clinique du comité régional de révision), diététiste, M.D., CMFC, CISAM, certificat médical du CBT, directrice médicale, Addictions Foundation of Manitoba, administratrice universitaire; Directrice adjointe, International Medical Graduate Program, Director Mentorship and Clinical Enhancement Program, formation du deuxième cycle en médecine, Max Rady College of Medicine, Rady Faculty of Health Sciences, University of Manitoba; chargée d'enseignement, département de médecine familiale, University of Manitoba

Marita Athaide, BN, BGS, MD, CMFC, FCFP, Brandon Manitoba

Kulvir Badesha, M.D., FRCPC, candidat à l'ABAM, Professeur adjoint de clinique, département de médecine interne, Max Rady College of Medicine, University of Manitoba; médecin et Professeur adjoint, unité de toxicomanie, Health Sciences Centre, Winnipeg, Manitoba, médecin, Addictions Foundation of Manitoba

Peter R. Butt, M.D., CMFC, FCMF, Professeur agrégé, département de médecine familiale, College of Medicine, University of Saskatchewan

Laura D. Evans, MD, CMFC, Dip. ABAM, CCSAM, CISAM, Professeure adjointe de clinique, département de pratique familiale, École de médecine Cumming, University of Calgary

Morag Fisher, MBChB, CCSAM, médecin, Programme d'accompagnement et de traitement des opioïdes du Manitoba, Fondation des toxicomanies du Manitoba; Maître de conférences, Département de médecine familiale, Faculté des sciences de la santé de Rady, University of Manitoba

Michael R. Isaac, M.D., MPH, FRCPC, médecin en santé publique et en médecine préventive; chargé d'enseignement, département des sciences de la santé communautaire, Rady College of Medicine, University of Manitoba

Ronald Lim, M.D., CMFC, diplômé de l'ABAM, FASAM, FISAM, certificat de la SMCA, Professeur adjoint de clinique, département de pratique familiale et de psychiatrie, Cumming School of Medicine, University of Calgary

Richard A. Martin, M.D., CMFC, FCFP, Professeur adjoint de clinique, départment de médecine de famille, Faculté de médecine et de dentisterie, University of Alberta

Matt Rose, M.D., CMFC, Directeur médical, Boyle McCauley Health Centre; Professeur adjoint de clinique, département de médecine de famille, University of Alberta

Michael Trew, M.D., FRCPC, Professeur agrégé de clinique, département de psychiatrie, Cumming School of Medicine, University of Calgary

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Québec- Atlantique

Julie Bruneau, M.D., M.Sc., chercheur principal désigné, pôle Québec-Atlantique de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances; cochercheuse principale, responsable de la recherche sur les comportements et l'épidémiologie, Réseau canadien sur l'hépatite C; Professeure, Département de médecine de famille et de médecine d'urgence, Faculté de médecine, Université de Montréal; Directrice, Département de médecine générale, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Marie-Eve Goyer (déléguée clinique du comité régional de révision), M.D., M. Sc., Médecin, Centre de recherche et d'aide pour Narcomanes (CRAN), Centre universitaire intégré de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal; Professeur adjointe de clinique, Département de médecine familiale et d'urgence, Université de Montréal

Peter Barnes, M.D., MEd, CMFC; médecin de médecine d'urgence et des toxicomanies, Central Health; Professeur adjoint de clinique au département de médecine familiale et au département de médecine d'urgence, Memorial University of Newfoundland and Labrador

Patrick Boudreault, B.Pharm., M.Sc., Directeur des affaires externes et du soutien professionnel, Ordre des Pharmaciens du Québec

Joseph Cox, M.D., M.Sc., FRCPC, FASAM; Professeur agrégé, Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail, Université McGill; médecin conseil, Santé publique et médecine préventive, Service de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Département régional de santé publique, Centres universitaires intégrés de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal; Directeur clinique, Service des maladies virales chroniques, Centre universitaire de santé McGill - Site Glen

Jacques Dumont, M.D., CMFC, omnipraticien;Professeur de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

Serge Dupont, M.D., Inspecteur, Collège des médecins du Québec; Direction de l'amélioration de l'exercice, Collège des médecins du Québec

Samuel Hickcox, M.D., CMFC, médecin généraliste, rhumatologue, psychothérapeute, hospitaliste en psychiatrie et toxicomanie et agent de liaison pour l'équipe de direction principale en dépendances, Nova Scotia Health Authority

Bruce Hollett, M.D., Chef de division, médecine familiale, douleurs chroniques et toxicomanies, gériatrie, Waterford Hospital; Professeur adjoint, médecine de famille et psychiatrie, Memorial University of Newfoundland and Labrador

Peter Hooley, M.D., CMFC, Directeur médical, Queen Street Recovery Clinic, Charlottetown, IPE; Professeur adjoint, Département de médecine de famille, Dalhousie University

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

David Martell, M.D., CMFC, chargé de cours, Département de médecine familiale, Faculté de Médecine, Dalhousie University; examinateur, College of Physicians and Surgeons of Nova Scotia (CPSNS), Methadone Maintenance Therapy (MMT) Practice Support Program, membre du comité de révision du guide du CPSNS sur la MMT; administrateur représentant les maritimes, Société médicale canadienne sur la dépendance

Lynn Miller, doctorat en sciences infirmières (DNP), Inf. Praticienne, conseillère en politiques, College of Registered Nurses of Nova Scotia

Marie-Chantal Pelletier, M.D., LL. B. Service de médecine des toxicomanies du CHUM; chargée d'enseignement clinique, Faculté de Médecine, Université de Montréal.

Duncan Webster, MA, M.D., FRCPC, Directeur, Division des maladies infectieuses, Saint John Regional Hospital; Professeur agrégé, Faculté de médecine, Dalhousie University

**REMARQUE : Les membres des comités se sont impliqués à titre personnel dans l'élaboration des lignes directrices, et non comme représentants de leurs institutions respectives. La participation de Patrick Boudreault a été autorisée par l'Ordre des pharmaciens du Québec.*

Réviseurs externes

Comité de révision international

P. Todd Korthuis, M.D., MPH; Professeur adjoint de médecine et de santé publique (joint); Directeur, Section Médecine des Toxicomanies, Oregon Health & Science University

Barbara Broers, M.D.; Professeure, responsable de l'unité des dépendances, Département de médecine communautaire de premier recours et des urgences, Hôpitaux Universitaires de Genève

**REMARQUE : Les réviseurs internationaux ont participé à titre personnel aux activités d'élaboration des lignes directrices, et non comme des représentants de leurs institutions respectives.*

Comité de révision des partenaires

Association canadienne des personnes qui consomment des drogues (Canadian Association of People Who Use Drugs, CAPUD)

Mères unies et mandatées pour sauver la vie des consommateurs de drogues (moms united and mandated to saving the lives of Drug Users, mumsDU)

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Remerciements

Le comité d'élaboration des lignes directrices tient à souligner le travail de recherche littéraire, de rédaction et de planification d'écriture des personnes suivantes : Maryam Babaei, Annie Tremblay et Emily Wagner. Le comité remercie Brit Cooper-Jones, Jessica Jun, Josey Ross et Daniela Ziegler pour leur contribution à ces efforts. Le comité souhaite également souligner l'aide et le soutien des chargées de projets et de recherche des pôles de l'ICRAS au processus d'élaboration des lignes directrices : Denise Adams, Farihah Ali, Nirupa Goel, Sarah Miles, Pamela Sabioni et Aïssata Sako. Le travail de traduction et de révision du manuscrit en français a été réalisé par Gina Lepage, Annie Tremblay, Caroline Morissette, l'équipe de Stevenson & Writers, Alice Lam et Aïssata Sako.

Le comité souligne la contribution de Jordan Westfall, de l'association canadienne des personnes qui consomment des drogues, et de Donna May, de l'organisme mères unies et mandatées pour sauver la vie des consommateurs de drogues, pour leur contribution au processus de révision par des groupes représentants les communautés de personnes utilisatrices de drogues. Le comité souhaite remercier les membres de la communauté de pratique médicale en dépendance pour leur contribution au premier cycle de révision au Québec. Le comité souhaite également remercier D^{re} Sherry Stewart et Jennifer Swansburg pour toutes les démarches entreprises pour mener à bien la participation active d'experts des provinces de l'Atlantique, ainsi que D^{re} Pamela Lecce pour ses commentaires constructifs. Le comité est reconnaissant des appuis qu'il a obtenus de l'Ordre des pharmaciens du Québec et du Collège des Infirmières et infirmiers autorisés de la Nouvelle-Écosse.

Le présent travail a pu être réalisé en partie grâce au financement des Instituts de recherche en santé du Canada, par l'entremise de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances.

Colombie-Britannique : Soutien financier des Instituts de recherche en santé du Canada par l'entremise de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (SMN–139148) et une bourse salariale de clinicien-chercheur intégré – Ouest du Canada (TI2-147863) au Dr Keith Ahamad (délégué clinique). Soutien financier du programme des chaires de recherche du Canada par l'entremise d'une chaire de niveau 1 en médecine urbaine pour les travaux du Dr Evan Wood.

Prairies : Les Instituts de recherche en santé du Canada, par l'entremise de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (SMN–139151), ont fourni un soutien financier.

Ontario : Les Instituts de recherche en santé du Canada, par l'entremise de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (SMN–139150), ont fourni un soutien financier.

Québec-Atlantique : Les Instituts de recherche en santé du Canada, par l'entremise de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (SMN–139149), ont apporté un soutien financier. Le programme CRAN du CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal a aussi fourni un soutien financier pour le travail de D^{re} Marie-Eve Goyer (délégué clinique).

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Avertissement aux prestataires de soins de santé

Les recommandations contenues dans ces lignes directrices représentent l'avis d'un comité de révision national, fondées sur l'examen attentif des faits scientifiques et une révision externe par des pairs. La mise en pratique des recommandations présentées dans ces lignes directrices ne libère aucunement les professionnels prodiguant des soins de leur responsabilité à prendre les bonnes décisions en fonction des besoins, des préférences et des valeurs du patient, en consultation avec ce dernier, leur tuteur ou les membres de leur famille et, le cas échéant, les experts externes (p. ex., conseillers experts). Il est attendu des professionnels de la santé qu'ils[1] fassent preuve de jugement clinique et tiennent pleinement compte des présentes lignes directrices en traitant des patients atteints de troubles liés à l'usage d'opioïdes, tout en respectant les valeurs et les principes fondamentaux de compassion, bienfaisance, non-malfaisance, respect des personnes, justice et responsabilité décrits dans le code de déontologie de l'Association médicale canadienne. Il est aussi attendu des professionnels de la santé qu'ils respectent les normes de pratique clinique exemplaire requises telles que définies par les organismes de réglementation régionaux et locaux de leurs territoires respectifs. Aucune partie de ces lignes directrices ne doit être interprétée d'une manière contradictoire aux devoirs professionnels.

Précisions légales et juridiques

Bien que les personnes et les groupes ayant participé à la rédaction des présentes lignes directrices ont fait de leur possible pour que les renseignements qu'elles contiennent soient exacts, sachez que les renseignements sont présentés « tels quels » et que les IRSC et l'ICRAS n'avancent aucune garantie, explicite ou implicite, quant à l'exactitude des renseignements ou à leur pertinence dans un cas particulier. Dans la mesure du possible en vertu des lois en vigueur, les IRSC et l'ICRAS réfutent toute garantie expresse, implicite ou réglementaire (y compris, mais sans s'y limiter, toutes garanties de titre ou d'absence de contrefaçon) et ils n'y seront nullement liés.

Les présentes lignes directrices ont pour but de fournir des renseignements sur un problème clinique et de décrire une ou plusieurs approches privilégiées pour l'étude et la prise en charge. Ces lignes directrices ne peuvent remplacer l'avis ni le discernement professionnel d'un prestataire de soins de santé et elles n'ont pas pour ambition de devenir l'unique référence de prise en charge d'un problème clinique. Nous ne pouvons pas répondre aux patients ou aux représentants des patients demandant conseil sur des problèmes de santé ou autre. Si vous avez besoin d'un avis médical, veuillez communiquer avec un professionnel des soins de santé de votre région.

1 Dans le présent document, le genre masculin est utilisé au sens neutre et désigne les femmes autant que les hommes.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Table des matières

RÉSUMÉ **12**

1.0 INTRODUCTION **14**

1.1 Mise en contexte 14
1.2 Objectif et portée 16
1.3 Public cible 17
1.4 Méthodologie d'élaboration des lignes directrices 18
1.5 Résumé des recommandations 20

2.0 RECENSION DES ÉCRITS **23**

2.1 Traitements par les agonistes opioïdes 24
2.1.1 Méthadone 24
2.1.2 Buprénorphine-naloxone 26
2.1.3 Transition entre la méthadone et la buprénorphine-naloxone 28
2.1.4 Comparaison des effets indésirables associés à la méthadone et à la buprénorphine-naloxone 28
2.1.5 Morphine orale à libération lente 33
2.2 Prise en charge du sevrage 36
2.2.1 Avertissement important 36
2.2.2 Sevrage au moyen d'une diminution des doses d'agonistes opioïdes 37
2.2.3 Agonistes alpha$_2$-adrénergiques 39
2.3 Naltrexone orale 39
2.4 Interventions de traitement psychosocial et entraide 39
2.5 Traitement en établissement 43
2.5.1 Combiner le traitement en établissement au traitement par agonistes opioïdes 45
2.6 Facteurs propres aux femmes enceintes 46
2.6.1 Traitement par agonistes opioïdes 46
2.6.2 Prise en charge des symptômes du sevrage seulement 49

3.0 SYNTHÈSE **50**

4.0 GLOSSAIRE **55**

5.0 ANNEXES **60**

Annexe 1 : Exigences provinciales d'instruction et de formation pour prescrire la méthadone et traiter les TLUO ... 61
Annexe 2 : Lignes directrices provinciales sur la pratique clinique : Recommandations sur le dosage de la méthadone 66
Annexe 3 : Recommandations sur les lignes directrices provinciales de pratique clinique pour les visites cliniques, les Analyses d'urine (AU) et les doses à emporter de méthadone 69
Annexe 4 : Exigences provinciales d'instruction et de formation pour prescrire la buprénorphine-naloxone 75
Annexe 5 : Couverture et règlements provinciaux des régimes d'assurance-médicaments pour la prescription de la buprénorphine-naloxone 80
Annexe 6 : Lignes directrices provinciales sur la pratique clinique : recommandations pour la buprénorphine-naloxone 83
Tableau A6.1 Recommandations de dosages de la buprénorphine-naloxone 83
Tableau A6.2 Recommandations sur les visites cliniques, les AU et les doses à emporter de buprénorphine-naloxone 86
Annexe 7 : Ressources provinciales pour la consultation rapide avec des spécialistes en toxicomanie 88
Annexe 8 : Critères symptomatiques du DSM-5 pour le diagnostic clinique des troubles liés à l'usage d'opioïdes (TLUO) 90
Annexe 9 : Méthodologie sous-jacente aux lignes directrices et processus d'élaboration 91

RÉFÉRENCES **126**

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

RÉSUMÉ

Les troubles liés à l'usage d'opioïdes (TLUO) représentent l'une des formes de dépendance les plus problématiques pour les systèmes de santé au Canada. Ces troubles contribuent de façon importante à la progression récente de la morbidité et de la mortalité associées aux opioïdes au pays. Au cours des dernières années, la consommation d'opioïdes pharmaceutiques à des fins autres que médicales et l'arrivée d'opioïdes très puissants fabriqués illégalement, comme le fentanyl de rue, ont changé notre regard sur l'usage des opioïdes. Ces lignes directrices sont fondées sur des données probantes et décrivent un continuum de choix thérapeutiques pour un traitement optimal d'adultes et de jeunes atteints à différents degrés, par les TLUO. Elles ont été rédigées dans l'objectif d'étayer le développement d'une stratégie viable à long terme, et pour contribuer à contrer les risques associés à cet enjeu important de santé publique.

Bien que les présentes lignes directrices reconnaissent l'ensemble des traitements possibles pour les TLUO, elles soutiennent fortement le traitement avec les agonistes opioïdes (TAO), en favorisant la buprénorphine-naloxone comme traitement de première ligne pour les TLUO lorsque possible. En effet, la buprénorphine-naloxone comporte des avantages considérables, comme son profil d'innocuité supérieur à celui de la méthadone. Toutefois, les présentes lignes directrices recommandent d'utiliser la méthadone comme traitement de première ligne dans les cas où la buprénorphine-naloxone serait contre-indiquée, et elles appuient l'utilisation de la méthadone comme choix de deuxième ligne lorsque le traitement à la buprénorphine-naloxone s'avère inefficace ou que son efficacité peut être limitée par d'autres facteurs. Ces lignes directrices recommandent l'utilisation de la morphine orale à libération lente comme une option possible pour le TAO dans les cas où la buprénorphine-naloxone et la méthadone sont toutes deux contre-indiquée ou qu'elles s'avèrent inefficaces.

Il est fortement recommandé dans les présentes lignes directrices d'éviter toute stratégie de traitement qui s'appuierait uniquement sur la prise en charge des symptômes de sevrage sans planification de la transition vers un traitement de dépendance à long terme fondé sur des données probantes (p. ex., un traitement par agonistes opioïdes). En effet, dans presque tous les cas, cette méthode à pour conséquence la rechute et, de ce fait, un risque plus élevé de consommation non sécuritaire de drogues et de surdose, ce comparer au fait de n'offrir aucun traitement. Toutefois, les présentes lignes directrices reconnaissent aussi l'importance de d'améliorer l'accès aux traitements en établissement afin d'aider les personnes souhaitant expressément cesser de consommer des opioïdes sans traitement pharmacologique à long terme, et qui veulent un traitement des symptômes de sevrage uniquement et/ou un traitement psychosocial avec accompagnement.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Enfin, ces lignes directrices soutiennent l'utilisation d'une méthode de traitement adaptée et intégrée, ou d'un choix où l'intensité du traitement est continuellement ajustée pour tenir compte des circonstances et des préférences des patients au fil du temps. De plus, les présentes lignes directrices reconnaissent que de nombreuses personnes pourraient avoir des trajectoires de soins adaptés, alternant d'un traitement fondé sur les meilleures pratiques à l'autre, et ce pendant un même épisode de soins. Cette approche de traitement souple et adaptée implique autant des stratégies d'intensification d'un traitement (p. ex., le fait de commencer une pharmacothérapie lorsqu'un traitement non pharmacothérapeutique s'avère infructueux) que celles visant à diminuer l'intensité d'un traitement pour les patients adéquatement stabilisés qui le souhaiteraient (p. ex., le fait de passer de la méthadone à la buprénorphine-naloxone ou de diminuer progressivement la dose d'agoniste opioïde).

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

1.0 INTRODUCTION

1.1 Mise en contexte

Les troubles liés à l'usage d'opioïdes (TLUO) se définissent comme une maladie chronique récidivante. Ils sont associés à des taux élevés de morbidité et de mortalité, mais ils ont le potentiel, avec le bon traitement, de faire l'objet d'une rémission durable. Les TLUO peuvent inclure l'usage d'opioïdes fabriqués de manière illicite, comme l'héroïne ou le fentanyl de rue, ou la consommation de médicaments opioïdes pharmaceutiques à des fins autres que médicales. La consommation d'opioïdes au Canada a considérablement évolué au cours des dernières années ; elle se caractérise par une augmentation de l'usage d'opioïdes pharmaceutiques à des fins non médicales et d'une gamme grandissante d'opioïdes hautement puissants comme le fentanyl fabriqué de manière illicite[1]. Reconnus comme l'une des formes de dépendance les plus complexes pour les systèmes de santé au Canada, les TLUO constituent un moteur important de l'augmentation tragique de décès par surdose dans plusieurs provinces canadiennes.

Selon les données nationales récentes, au moins 2 816 Canadiens sont décédés d'une surdose d'opioïdes en 2016[2]. Bien qu'il s'agisse des premières statistiques nationales officielles sur le sujet, les taux provinciaux de décès par surdose au cours des années précédentes permettent de mettre en perspective l'ampleur de la problématique actuelle. Par exemple, le nombre de décès par surdose aux opioïdes en Colombie-Britannique a bondi de plus de 87 % ; il est passé de 517 en 2015 à 967 en 2016[3]. En Alberta, les décès par surdose d'opioïdes ont aussi grimpé en flèche ; en 2016, on comptait 363 décès associés au fentanyl. Les statistiques précédentes sur les surdoses mortelles associées au fentanyl dans cette province étaient de 66 en 2013, de 117 en 2014 et de 257 en 2015[4,5]. De plus, les rapports préliminaires de l'Ontario (734 décès liés aux opioïdes en 2015, une augmentation près de quatre fois par rapport aux données de 1991) renforcent aussi le fait qu'il y ait des inquiétudes grandissantes au sujet des TLUO non soignés pour la Santé publique[6]. Cette hausse sans précédent du nombre de décès par surdose liés au fentanyl et à d'autres opioïdes partout au pays met en évidence l'urgence de créer une stratégie coordonnée fondée sur les données probantes pour traiter les TLUO et les effets délétères qui y sont associés[3, 7,8].

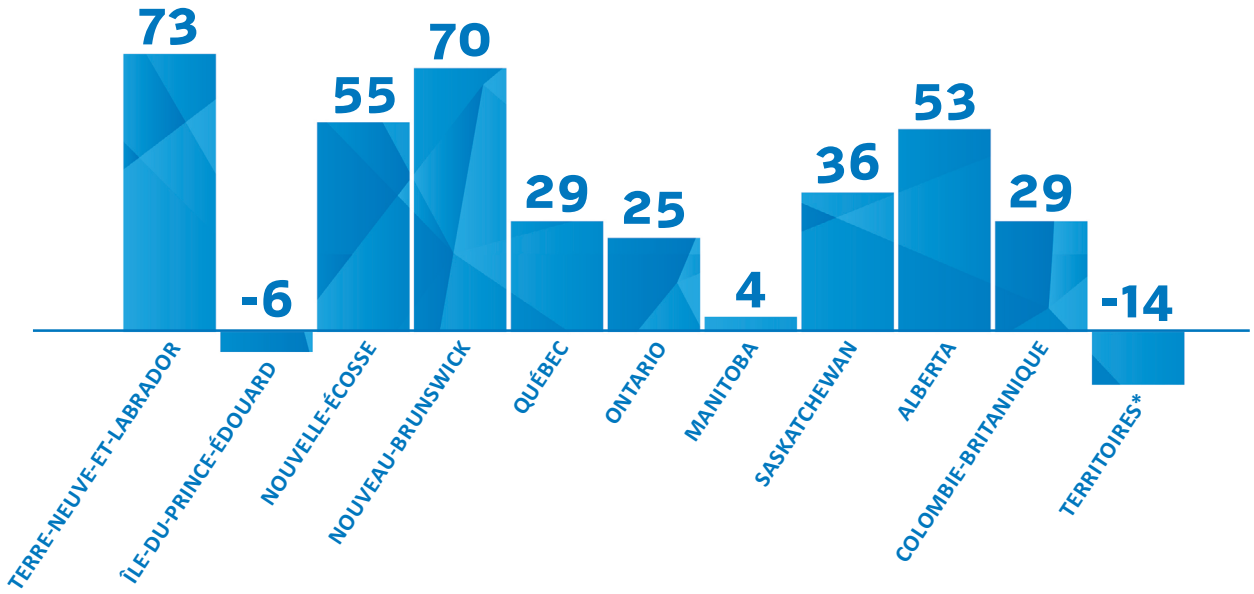
Dans son analyse des retentissements de cette crise des opioïdes sur les ressources des réseaux de la santé au pays, le Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances (CCDUS) et l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) ont récemment déclaré que le nombre moyen d'hospitalisations liées à la consommation d'opioïdes par province est passé de 9 par jour en 2007-2008 à 13 par jour en 2014-2015[8]. La figure 1 représente une répartition de cette tendance par province. Cependant, il est important

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

de noter que ces données ne prennent pas en compte les surdoses traitées ailleurs que dans les hôpitaux. Conséquemment, ces données provinciales sont vraisemblablement sous-estimées[8].

Figure 1 : Augmentation en pourcentage du taux d'hospitalisations en raison d'une intoxication significative aux opioïdes♦ par 100 000 habitants entre 2007-2008 et 2014-2015 *Adaptation des données figurant dans* : Institut canadien d'information sur la santé, Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances, *Hospitalisations liées à une intoxication aux opioïdes au Canada : Tableaux de données*, ICIS, Ottawa, Ontario, 2016.

*(*En raison de la taille de leurs populations, la catégorie « Territoires » comprend les Territoires du Nord-Ouest, le Yukon et le Nunavut.)*



♦ « Les intoxications significatives aux opioïdes » se définissent comme des cas pour lesquels l'intoxication aux opioïdes a été perçue comme une donnée importante relativement à la durée de l'hospitalisation du patient et du traitement qu'il a reçu à l'hôpital [types de diagnostics (M), (1), (2), (W), (X), (Y), (6) ou (C), selon les codes de la CIM-10-CA]. Ces données excluent les hospitalisations où l'on soupçonnait une intoxication aux opioïdes.

Pendant de nombreuses années, la méthadone était la pharmacothérapie la plus fréquemment prescrite pour la prise en charge clinique des TLUO au Canada[9]. Or, de récentes études présentent une gamme de plus en plus variée d'options thérapeutiques fondées sur les données probantes pour répondre aux besoins de traitements complexes d'une population diversifiée de patients atteints de TLUO. L'absence de lignes directrices nationales exhaustives empêche néanmoins la mise en pratique de ces stratégies partout au pays. La création d'une stratégie nationale, cohérente, durable et adaptable pour soigner les TLUO relèvera d'une collaboration interdisciplinaire, incluant la santé publique, les soins de santé physique et psychosociale, sans oublier les personnes atteintes d'un TLUO, leurs familles et les groupes de soutien et de pairs. Les recommandations sur les pratiques cliniques étayées dans ce document ont pour but de servir d'assises dans cet effort de concertation.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

1.2 Objectif et portée

L'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances a élaboré ces lignes directrices à partir d'une analyse rigoureuse des données récentes, afin de produire un outil éducatif et des recommandations sur la pratique en milieu clinique du traitement des TLUO pour professionnels canadiens du domaine de la santé. Ces lignes directrices ont aussi pour but d'étayer les discussions et les collaborations à venir sur la planification des politiques et des programmes fédéraux, provinciaux et territoriaux. En ce sens, les annexes présentent les exigences actuelles de formation propres à chaque province ainsi que leurs règles respectives sur la prescription et les schémas posologiques de la méthadone et de la buprénorphine-naloxone.

Ces lignes directrices présentent des données scientifiques et cliniques sur les différentes méthodes de traitement des TLUO, incluant les agonistes opioïdes oraux et les pharmacothérapies antagonistes, ainsi que les stratégies de prise en charge du sevrage, les interventions psychosociales et les groupes d'entraide. Il convient de souligner qu'une bonne partie des données probantes accessibles dans le domaine portent sur les patients atteints de TLUO grave ou modéré (conformément au DSM-5, voir l'annexe 8), présentant souvent des antécédents d'injection d'héroïne. Par conséquent, ces lignes directrices avancent la nécessité de poursuivre les recherches axées sur les patients atteints de TLUO léger ou dépendants aux opioïdes d'ordonnance, susceptibles d'avoir moins de comorbidités et qui pourraient ne pas avoir besoin de traitements pharmacologiques intensifs.

Le présent document n'inclut pas les options de traitement par injection d'agonistes opioïdes, comme la diacétylmorphine et l'hydromorphone. Cependant, le comité de révision des lignes directrices reconnaît l'ensemble des données adossant ce traitement, qui est celui de base dans certains pays, et souligne le besoin d'élaborer un document d'orientation distinct sur les options de traitement par opioïdes injectables.

Les présentes lignes directrices tiennent compte des données probantes sur le traitement des TLUO principalement au sein de la population générale. Bien qu'elles fournissent des recommandations sur les pharmacothérapies qui s'appliquent à l'ensemble de la population, le comité reconnaît le besoin de rédiger et de mettre en œuvre des pratiques exemplaires pour traiter des populations particulières comme les adolescents et les jeunes adultes, les personnes âgées, les personnes aussi atteintes de douleurs chroniques, les personnes incarcérées et les personnes des peuples et collectivités autochtones (incluant les premières nations, innues et métisses) (p. ex., les soins optimisés en fonction des contextes, des cultures et tenant compte des traumatismes individuels et systémiques). Bien que les données ci-présentées soient en général extrapolées d'études menées auprès de populations adultes, le consensus du comité de révision des lignes directrices veut que les recommandations soient aussi pertinentes dans le cas des adolescents (de 12 à 17 ans) que dans celui des jeunes adultes (de 18 à 25 ans) et qu'elles s'appliquent aux deux populations. En particulier, et conformément à un récent énoncé

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

de politique de l'*American Academy of Pediatrics*[10], le comité recommande aux cliniciens qui prodiguent des soins aux adolescents et aux jeunes adultes atteints de TLUO modérés ou graves, d'évaluer la possibilité de proposer des options pharmacothérapeutiques de première ligne lorsqu'il est indiqué et adéquat de le faire. Si les professionnels de la santé impliqués dans le soin de ces populations considèrent ne pas être suffisamment outillés pour administrer une pharmacothérapie à cette population de patients, une référence vers un prestataire possédant une expertise dans le traitement des adolescents et des jeunes adultes atteints de troubles de l'utilisation de substances devrait être envisagée.

Le présent document donne un aperçu des données probantes disponibles spécifiquement axées sur le traitement des TLUO chez les femmes enceintes. Il met également l'accent sur l'importance d'orienter ces patientes vers des spécialistes, et qu'il y ait plus de recherches qui se penchent sur ce sujet et d'offrir un éventail de formations dans ce domaine plus large. Étant donné que certaines modalités de traitement des TLUO relèvent de règlements provinciaux, les discussions provinciales sur l'accès opportun aux traitements des TLUO pour ces populations s'avèrent primordiales.

Bien que les approches de réduction des méfaits ne sont pas spécifiquement revues dans présent document, le comité de révision des lignes directrices recommande fortement d'inclure les services de réduction des méfaits, comme les programmes de naloxone à emporter, la distribution de matériel stérile de consommation ou d'injection ainsi que les services de consommation ou d'injection supervisées, dans le continuum des soins et services pour les TLUO. Cette recommandation s'arrime aux données probantes bien établies et de plus en plus nombreuses selon lesquelles les services de réduction des méfaits diminuent efficacement la transmission du VIH et du VHC et les décès par surdose, et servent de levier important pour obtenir d'autres renseignements et soins[11-20].

Enfin, chaque province ayant ses propres modalités de traitement et protocoles de dosage détaillés, cette information ne fait pas partie de la portée du présent document. Les professionnels de la santé doivent donc consulter les lignes directrices provinciales pour accéder à cette information.

1.3 Public cible

Ces lignes directrices nationales sur la pratique sont destinées aux médecins, aux prestataires de soins de santé paramédicaux, aux infirmières et autres professionnels de la santé, aux pharmaciens, aux professeurs et responsables académiques en médecine ou aux gestionnaires de cas de soins cliniques avec ou sans expérience particulière dans le traitement des dépendances. De plus, ces lignes directrices peuvent servir de ressource aux responsables et gestionnaires des soins et politiques en santé, tant au niveau national que provincial. Ces lignes directrices peuvent en effet éclairer l'élaboration de stratégies et programmes fondés sur un haut niveau de preuves, afin de combler les lacunes actuelles tant au niveau des soins en dépendance, de la formation médicale en toxicomanie et des politiques d'accès aux traitements partout au pays.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

1.4 Méthodologie d'élaboration des lignes directrices

Veuillez consulter l'annexe 9 pour la description complète de la méthodologie d'élaboration des lignes directrices. Cette section en présente un survol.

Financement et composition du comité

L'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (ICRAS) des IRSC a entièrement financé les activités d'élaboration des lignes directrices à partir de ses propres fonds sans le soutien de l'industrie pharmaceutique ou d'intervenants qui y seraient associés.

Entre 7 et 18 personnes dans chacun des quatre pôles régionaux de l'ICRAS ont été invitées à participer, permettant ainsi de mettre sur pied un comité interdisciplinaire national composé de 43 personnes. Conformément aux pratiques exemplaires dans l'élaboration de recommandations, l'ICRAS s'est servi de l'outil AGREE-II[21] tout au long des étapes de réalisation et de révision pour veiller à ce que les lignes directrices respectent les normes internationales de transparence, de haute qualité et de rigueur méthodologique.

Politique sur les conflits d'intérêts

Le document *Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts*[22] du *Guidelines international Network* a servi de cadre à la rédaction des présentes lignes directrices. Brièvement, les membres du comité ont dû divulguer toutes les sources ainsi que les montants provenant de rémunérations directes et indirectes de l'industrie, d'entreprises à but lucratif et d'autres organismes (p. ex., conflits financiers directs) susceptibles de créer des risques réels ou perçus de biais. De plus, les membres du comité ont dû déclarer tous conflits d'intérêts indirects, comme les promotions dans les universités, les revenus cliniques ainsi que la réputation professionnelle ou publique, susceptibles d'avoir une incidence sur l'interprétation des données probantes et sur la formulation des recommandations.

Aucun membre du comité n'a été exclu en raison de conflits d'intérêts financiers directs. Cinq membres du comité ont divulgué des conflits financiers directs sous forme de paiement aux fins de consultation ou de participation au sein d'un conseil consultatif (n = 2 ; la rémunération totale variait de 3 000 à 7 000 $) et d'honoraires payés pour avoir offert des cours et formations (n = 4 ; la rémunération totale variait de 1 000 à 2 000 $) pour Indivior Inc., au cours des cinq dernières années. Aucun de ces conflits n'était actif au moment de leur participation au comité. Afin d'atténuer les risques de biais potentiels, perçus et réels, il a été demandé aux individus concernés de se retirer de la dernière révision et du processus d'approbation, cette dernière étape comprenait l'agrément officiel des onze recommandations cliniques contenues dans ces lignes directrices. L'annexe 9 présente des renseignements supplémentaires sur la politique sur les conflits d'intérêts.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Sélection des données probantes et révision

Le contenu et les recommandations composant ces lignes directrices sont basés sur une révision structurée de la documentation, et sur une hiérarchie traditionnelle qui permet de cibler les données probantes qui résultent de recherches pertinentes, actualisées. Une révision méthodique où les méta-analyses des essais cliniques randomisés possédaient la pondération la plus élevée, suivie des essais cliniques, des rapports d'observation et des avis d'experts[23, 24]. Des rédactrices médicales et scientifiques indépendantes de l'ICRAS ont identifié et trié les études de la revue de littérature, et produit un résumé des données probantes par sujet afin que le comité les évalue.

Formulation et approbation des recommandations

Le comité s'est servi des critères de la grille GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) pour évaluer l'ensemble des données probantes et des recommandations cliniques[23]. Cet outil tient compte de la qualité des données probantes (en fonction d'une série de facteurs, dont le plan et la méthodologie des études, les rapports risque-bénéfice, les biais potentiels ainsi que la portée et la cohérence des résultats) pour déterminer le poids des recommandations[25, 26]. Veuillez consulter l'annexe 9 pour une description détaillée de l'outil GRADE et de son utilisation dans l'élaboration des lignes directrices.

Le consensus des membres du comité a été obtenu et confirmé par l'entremise de communications par courrier électronique et par l'examen des documents en mode *suivi des modifications.* En février et mars 2017 respectivement, les membres du comité ont complété deux cycles de révision de l'ébauche des lignes directrices et des documents complémentaires. Les commentaires ont été rassemblés et incorporés dans un manuscrit pour la révision par un comité externe.

Révision externe et approbation

À la suite des deux cycles de révision du comité, un manuscrit réétudié a été remis, dans le cadre d'un cycle de révision externe, à deux experts de renommée internationale et à deux groupes nationaux représentant des partenaires communautaires, soit l'association canadienne des personnes qui consomment des drogues (Canadian Association of People Who Use Drugs, CAPUD) et les mères unies et mandatées pour sauver la vie des consommateurs de drogues (moms united and mandated to saving the lives of drug users, mumsDU). En août 2017, tous les membres du comité ont pu soumettre leurs derniers commentaires et leur agrément final (sauf les individus ayant déclaré des conflits d'intérêts directs).

Mises à jour futures

Le consortium national qu'est l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances, effectuera chaque année une recension des écrits récents et pertinents afin de mettre à jour les lignes directrices au besoin et veiller à ce que les avancées scientifiques soient communiquées au public cible en temps opportun et de manière efficace.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

1.5 Résumé des recommandations

Options recommandées de traitement de première et de seconde lignes	*Qualité des données probantes*	*Poids de la recommandation*	*Référence du résumé des données probantes (p.)*
Amorcer un traitement par agonistes opioïdes (TAO) avec la buprénorphine-naloxone, si possible, afin de réduire le risque de toxicité, de morbidité et de mortalité, et pour faciliter une prise plus sécuritaire des doses sans supervision/à emporter.	Élevée	Élevé	24-30, Tableau 1
Dans le cas où la buprénorphine-naloxone est peu ou partiellement efficace, envisager une transition vers un traitement avec la méthadone.	Élevée	Élevé	24-27, Tableau 1
Commencer un TAO avec la méthadone lorsque le traitement au moyen de la buprénorphine-naloxone n'est pas l'option de choix.	Élevée	Élevé	24-30, Tableau 1
Dans le cas des personnes stables avec la méthadone qui expriment le désir d'adopter un traitement plus simple, évaluer la possibilité d'effectuer une transition vers la buprénorphine-naloxone, puisque son profil d'innocuité supérieur permet de profiter davantage des doses à emporter sans supervision et de diminuer la fréquence des rendez-vous médicaux.	Moyenne	Élevé	24-30, Tableau 1
Options de traitement complémentaires ou de rechange	***Qualité des données probantes***	***Poids de la recommandation***	***Référence du résumé des données probantes (p.)***
Dans le cas des patients pour qui les options de traitement de première et de deuxième lignes sont inefficaces ou contre-indiqués, il est possible d'envisager le TAO avec la morphine orale à libération lente (prescrite au départ en doses quotidiennes supervisées). Le traitement à la morphine orale à libération lente ne devrait être prescrit que par les médecins ayant une exemption en vertu de l'article 56 pour la prescription de la méthadone ou suite à une consultation avec un praticien expert en TAO avec la morphine orale à libération lente.	Moyenne	Élevé	33-36

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Éviter de proposer la prise en charge du sevrage isolément (p. ex., la désintoxication sans transition immédiate vers un traitement à long terme de la dépendance†), car cette méthode a été associée à un taux élevé de récidive, de morbidité et de mortalité.	Moyenne	Élevé	36-38
Lorsque la prise en charge du sevrage (sans transition vers un TAO) est adoptée, effectuer une diminution lente de la dose d'agoniste opioïde sous supervision (>1 mois) (chez les patients en consultation externe ou en établissement de traitement) plutôt qu'une diminution rapide de la dose (<1 semaine). Pendant la prise en charge du sevrage à l'aide d'agonistes opioïdes, les patients devraient effectuer une transition vers un traitement à long terme de la dépendance† afin d'éviter les récidives et les risques pour la santé qui y sont associés.	Moyenne	Élevé	36-38
Dans le cas des patients stables sous TAO, et qui souhaitent le terminer (p. ex., veulent cesser la prise de médicaments), évaluer la possibilité d'effectuer une diminution progressive de la dose (échelonnée sur plusieurs mois, voire des années, selon le patient). Un programme de suivi de la dépendance à long terme devrait être offert dès que le patient cesse complètement toute consommation d'opioïdes.	Moyenne	Élevé	36-38
Proposer systématiquement des traitements et interventions psychosociales et d'accompagnement, sans qu'ils soient perçus comme conditionnels ou obligatoires à l'accès au TAO.	Moyenne	Élevé	40-45
Si le patient cesse complètement de consommer des opioïdes, considérer la prise de naltrexone comme traitement complémentaire.	Faible	Faible	39-40

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Stratégies complémentaires de réduction des méfaits	*Qualité des données probantes*	*Poids de la recommandation*	*Référence du résumé des données probantes (p.)*
Dans le cadre des soins de base des TLUO, de l'informations et une orientation vers les programmes de naloxone sans supervision/à emporter, les services de réduction des méfaits (p. ex., distribution de matériel stérile de consommation) et autres services et soins de santé disponibles, devraient être offerts systématiquement aux patients.	Moyenne	Élevé	17, 23

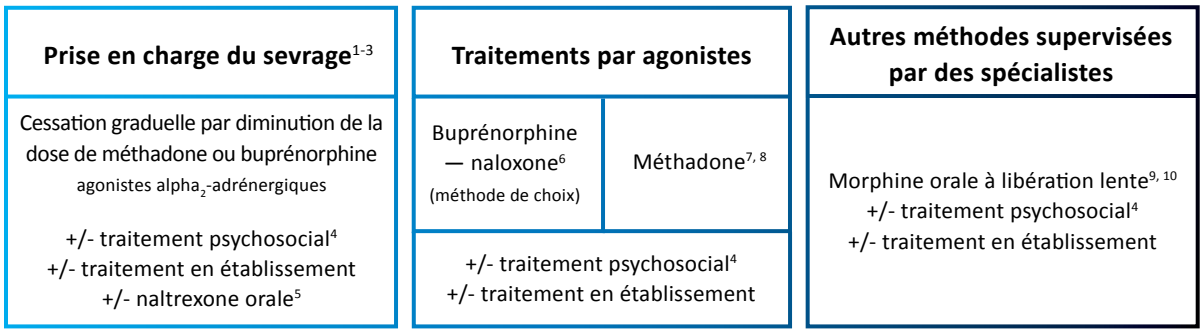
Traitement par agonistes opioïdes (TAO) : *Traitement à long terme au moyen d'un médicament agoniste opioïde dont l'utilisation dans le traitement des troubles liés à l'usage d'opioïdes est bien documentée.*

† Traitement d'une dépendance à long terme : *Dans le présent contexte, le « traitement d'une dépendance » comprend les soins continus qu'un prestataire de soins de santé expérimenté prodigue dans le but de traiter un TLUO, notamment un traitement pharmacologique (traitement par agonistes ou antagonistes opioïdes), un traitement psychosocial fondé sur des données probantes, un traitement en établissement ou une combinaison de ces choix de traitement. Les traitements suivants ne font pas partie du « traitement de la dépendance » : l'isolement, la prise en charge du sevrage, les services de réduction des méfaits, l'hébergement permissif et l'entraide non structurée. Le TAO peut s'effectuer en établissement de dépendance et en consultation externe.*

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

2.0 RECENSION DES ÉCRITS

Figure 2. Prise en charge clinique des troubles liés à l'usage d'opioïdes



Si la personne continue de consommer des opioïdes, évaluez la possibilité d'intensifier le traitement. >>>>>>>

<<<<<<<< Si possible, simplifier le traitement.

Réduction des Méfaits[11-13]

Dans le continuum de l'intensité des traitements, tous devraient recevoir l'information sur les options de réduction des méfaits fondées sur les données probantes :

- Enseignement des méthodes d'utilisation plus sécuritaires du matériel d'injection stérile, comme les aiguilles, les seringues et autres accessoires
- Accès au matériel d'injection stérile, comme les aiguilles, les seringues et autres accessoires
- Accès aux trousses de naloxone à emporter
- Accès aux Services d'injection supervisée

Références mentionnées dans la figure 2.

1 Amato. L, Davoli, M., Minozzi, S., Ferroni, E., Ali, R., Ferri, M., "Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal", *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2, CD003409.

2 Gowing, L., Ali, R., White, J.M., "Buprenorphine for the management of opioid withdrawal", *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, CD002025.

3 Gowing, L., Farrell, M.F., Ali, R., White, J.M., "Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal" *Cochrane Database Syst Rev*, 2014–2016, 5, CD002024

4 Amato, L., Minozzi, S., Davoli, M., Vecchi, S., "Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification", *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, CD005031.

5 Minozzi, S., Amato, L., Vecchi, S., Davoli, M., Kirchmayer, U., Verster, A., "Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence" *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, CD001333.

6 Mattick, R. P., Breen, C., Kimber, J., Davoli, M., "Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence" *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2, CD002207.

7 Mattick, R. P., Breen, C., Kimber, J., Davoli, M., "Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence", *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, CD002209.

8 Faggiano, F., Vigna-Taglianti, F., Versino, E., Lemma, P., "Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence", *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, CD002208.

9 Ferri, M., Minozzi, S., Bo, A., Amato, L., "Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence", *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 6, CD009879.

10 Jegu, J., Gallini, A., Soler, P., Montastruc, J.-L., Lapeyre-Mestre, M., "Slow-release oral morphine for opioid maintenance treatment: a systematic review", *Br J Clin Pharmacol.*, 2011, vol. 71, nº 6, pp. 832–843.

11 Potier, C., Laprevote, V., Dubois-Arber, F., Cottencin, O., Rolland, B., "Supervised injection services: what has been demonstrated? A systematic literature review", *Drug Alcohol Depend.*, 2014, vol. 145, pp. 48–68.

12 McDonald, R., Strang, J., "Are take-home naloxone programs effective? Systematic review utilizing application of the Bradford Hill criteria", *Addiction*, 2016, vol. 111, nº 7, p. 1177–1187.

13 MacArthur, G.J., van Velzen, E., Palmateer, N., *et coll.*, "Interventions to prevent HIV and Hepatitis C in people who inject drugs: A review of reviews to assess evidence of effectiveness", *Int J Drug Policy*, 2014, vol. 25, nº 1, pp. 34–52

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

2.1 Traitements par les agonistes opioïdes

De nombreuses études montrent que le TAO avec la méthadone ou la buprénorphine-naloxone est considérablement plus efficace que les traitements non pharmacologiques pour maintenir les patients en traitement et réduire la consommation d'opioïdes illicites[27-31]. De plus, de nombreuses données montrent que le TAO réduit efficacement la morbidité et la mortalité[32-43] ainsi que le risque d'infection au VIH ou au VHC chez les personnes utilisatrices de drogues injectables[44-48].

Le choix d'un TAO s'appuie sur plusieurs facteurs propres aux patients, notamment la présentation initiale, les comorbidités (p. ex., VIH, hépatite C, maladie hépatique avancée, intervalle QTc prolongé), les interactions entre les drogues et les médicaments, les préférences du patient, les antécédents de traitement, la réponse au traitement ainsi que l'expérience du prescripteur et les autorisations requises (p. ex., l'exemption en vertu de l'article 56 pour la prescription de méthadone).

Peu importe le type de traitement, les TAO devraient intégrer une offre de soins et services complémentaires, incluant l'accompagnement des équipes de soins, de l'entretien motivationnel, un suivi à long terme de la consommation de drogues, des soins de première ligne et, au besoin, l'orientation vers des interventions psychosociales ou des soins spécialisés, afin d'optimiser le bien-être du patient tout au long de son cheminement vers une meilleure santé.

2.1.1 Méthadone

La méthadone, un opioïde synthétique à effet prolongé, agit comme un agoniste pur au niveau du récepteur opioïde de type mu (μ). À une dose thérapeutique, la méthadone permet d'éviter le sevrage des opioïdes, d'atténuer l'état de manque d'opioïdes et de bloquer les effets euphoriques des autres opioïdes[49]. Elle a fait l'objet d'innombrables études et elle est largement prescrite comme option de première ligne depuis 1964, lorsqu'elle a été utilisée pour soigner les TLUO. Les résultats des premières études et des subséquentes révèlent que le traitement à la méthadone est efficace pour réduire la consommation d'héroïne ou l'éliminer et diminuer les taux de mortalité et de criminalité qui y sont associés[50, 51].

Cependant, par comparaison à de nombreux autres opioïdes, la méthadone a un risque élevé de toxicité et d'effets indésirables puisqu'elle possède une longue demi-vie d'élimination (environ 24 à 36 heures en moyenne[49]), un indice thérapeutique étroit et un potentiel élevé d'interaction avec l'alcool et d'autres drogues, surtout avec les benzodiazépines[52, 53]. Par exemple, aux États-Unis, en tenant compte du nombre total d'ordonnances remises, le taux de visites à l'urgence lié à l'usage de méthadone était approximativement six et 23 fois supérieur à celui des visites liées à l'usage d'oxycodone et d'hydrocodone, respectivement[41]. Qui plus est, la méthadone a été détectée dans plus d'un tiers de tous les décès par surdose d'opioïdes pharmaceutiques aux États-Unis, et ce, même si la méthadone représente moins de 5 % des ordonnances d'opioïdes par année pour l'ensemble du pays[41]. Ces données concordent avec les résultats d'une étude récente selon laquelle

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

la méthadone a été détectée dans près de 25 % des décès liés aux opioïdes pharmaceutiques en Colombie-Britannique[54].

Le risque considérablement élevé de décès par surdose au début du traitement à la méthadone (au commencement, pendant le titrage et la stabilisation de la dose) et immédiatement après la cessation d'un TAO (p. ex., après la diminution de la dose ou l'abandon) a été bien décrit[55, 56]. La méthadone a également été associée à un risque élevé de surdose lorsqu'elle est détournée et consommée par des personnes autres que celles qui en avaient obtenu l'ordonnance[57, 58]. La supervision des doses jusqu'à ce que les patients soient stabilisés demeure l'une des méthodes les plus efficaces pour éviter les décès par surdose associée à la méthadone[59, 60].

Lorsque la méthadone est prescrite et consommée conformément aux indications, elle est sécuritaire et efficace dans le traitement des TLUO et la prévention ou la diminution des méfaits; de nombreuses données probantes le confirment[27, 29, 37, 49]. En 2009, une revue systématique comprenant 11 essais contrôlés randomisés (ECR) comparant la méthadone à d'autres traitements non pharmacologiques a démontré que la méthadone était supérieure au niveau de l'adhésion des patients en traitement et de la diminution de la consommation d'héroïne. Cette méta-analyse a révélé des données de qualité modérée indiquant l'efficacité comparative de la méthadone à diminuer la criminalité et la mortalité[29]. Une revue systématique plus récente qui comptait sept ECR et 15 études ou méta-analyses arriva à des conclusions similaires à celles susmentionnées en ce qui a trait à la sécurité et à l'efficacité de la méthadone[27].

Les recherches démontrent que la méthadone donne des résultats de traitement optimaux lorsque la dose est de 80 mg/jour ou plus et que, chez certains patients, des doses au-delà de 120 mg/jour peuvent être requises pour bloquer entièrement l'effet des opioïdes et éliminer complètement les symptômes de sevrage[61-64]. En 2003, une revue systématique comptant 21 études, dont 11 ECR et comparant quatre niveaux de dosage différent, soit faible (de 1 à 39 mg/jour), moyen (de 40 à 59 mg/jour), élevé (de 60 à 109 mg/jour) et très élevé (plus de 110 mg/jour), a révélé que les doses de méthadone entre 60 et 120 mg/jour ou plus étaient bien plus efficaces à garder les personnes en traitement et à diminuer la consommation d'opioïdes illicites lorsque comparées aux doses plus faibles[61].

Les doses élevées de méthadone étaient aussi fortement associées à la diminution de la consommation d'héroïne et de cocaïne pendant le traitement et à des symptômes de sevrage moins fréquents et moins graves[61, 65]. De plus, il a été révélé que la méthadone, surtout à de fortes doses (≥100 mg/jour), est associée indépendamment à une observance accrue du traitement antirétroviral et à une meilleure réponse virologique (p. ex., charges virales inférieures du VIH, nombres élevés de CD4) chez les personnes séropositives[66-68]. La gamme de doses efficaces de méthadone est vaste en raison de son haut degré de variabilité interindividuelle en ce qui a trait à sa pharmacocinétique et à son métabolisme[49].Donc, après avoir éliminé les contre-indications médicales (p. ex., une prolongation de l'intervalle QTc et la prise concomitante de médicaments contre-indiqués), le choix de la dose

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

optimale de méthadone s'appuie sur un titrage soigné et personnalisé pendant la phase d'initiation, ce qui s'éloigne des méthodes fondées sur l'utilisation d'un protocole prédéterminé[49].

Il convient de souligner qu'un risque considérablement élevé de décès par surdose a été observé à l'initiation du traitement à la méthadone (au début, pendant le titrage et la stabilisation de la dose) et immédiatement après la cessation d'un TAO (p. ex., après une diminution de la dose ou la cessation complète)[55,56]. Par conséquent, il faut porter une attention particulière et faire des efforts pour que le patient poursuive le traitement et que la dose fasse l'objet d'un titrage attentif aux besoins du patient jusqu'à ce que la dose optimale stable soit établie (soit la dose minimale requise pour soulager entièrement les symptômes de sevrage pendant environ 24 heures sans causer une sédation ni provoquer d'autres effets indésirables négatifs).

2.1.2 Buprénorphine-naloxone

La buprénorphine est un agoniste partiel du récepteur opioïde de type mu (μ) à longue durée d'action capable de soulager les symptômes de sevrage des opioïdes et les états de manque pendant 24 heures ou plus si elle est absorbée sous la langue. La demi-vie moyenne de la buprénorphine est de 37 heures[69]. Par contre, les recherches indiquent une grande variation interindividuelle de la demi-vie (de 24 à 69 heures) à compter de la prise par voie sublinguale[70, 71]. Bien que la haute affinité de la buprénorphine pour le récepteur opioïde lui permette de supplanter d'autres opioïdes, son effet agoniste opioïdergique maximal est moins prononcé que celui des agonistes opioïdes purs (p. ex., la méthadone, la morphine et l'héroïne) en raison de son effet d'activation limité sur le récepteur mu (μ)[72]. Cet « effet plafond » soutient le profil d'innocuité supérieur de la buprénorphine puisqu'il diminue le risque de dépression respiratoire, d'effets secondaires et de consommation à des fins autres que médicales[73]. Le profil d'innocuité de la buprénorphine est majoré lorsqu'elle est jumelée à la naloxone. Il s'agit d'un antagoniste opioïde qui diminue le risque de détournement et une consommation proscrite[74, 75]. La naloxone n'a aucun effet antagoniste lorsqu'elle est prise sous la langue comme il est indiqué de le faire, mais elle peut précipiter les symptômes de sevrage lorsqu'elle est injectée chez les personnes tolérantes aux opioïdes.

En 2014, une méta-analyse de 31 essais contrôlés randomisés a prouvé la supériorité de la buprénorphine-naloxone aux placebos pour garder le patient en traitement si la dose est supérieure à 2 mg/jour[30]. Lorsqu'il est question d'éliminer la consommation d'opioïdes illicites, des données de qualité modérées indiquent que les doses élevées de buprénorphine (≥16 mg) sont plus efficaces que les placebos[30].

Les premiers essais ayant comparé la buprénorphine-naloxone à la méthadone ont fait l'objet de critiques parce qu'ils s'appuyaient sur des doses inférieures de buprénorphine-naloxone et sur des protocoles dont l'induction se faisait plus lentement que les normes actuelles[76]. Une méta-analyse de 2014 a révélé que des doses inférieures (≤6 mg/jour) de buprénorphine étaient moins efficaces

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

que les doses inférieures de méthadone (≤40 mg/jour) au niveau de l'observance du traitement. Cependant, les doses moyennes (de 7 à 16 mg/jour) et élevées (≥16 mg/jour) de buprénorphine, seraient équivalentes aux doses moyennes et élevées de méthadone correspondantes (soit, de 40 à 85 mg/jour et de ≥85 mg/jour, respectivement) tant au niveau de l'adhérence au traitement que pour la diminution de la consommation d'opioïdes[30].

Dans le cas des études à doses variables (c.-à-d., ajustées aux besoins plutôt que fixes, stables et attitrées aléatoirement aux participants), la même méta-analyse a mis en lumière des données de haute qualité démontrant que la buprénorphine-naloxone a été moins efficace que la méthadone à garder les participants en traitement[30]. Toutefois, dans le cas des participants ayant poursuivi leur traitement, des données de qualité modérée ont indiqué une efficacité comparable des deux traitements pour enrayer la consommation d'opioïdes illicites détectés par analyse d'urine ou par consommation autodéclarée[30].

En 2016, une méta-analyse de six ECR étudiait la méthadone et la buprénorphine-naloxone dans le traitement des personnes dépendantes aux opioïdes pharmaceutiques[77]. Les auteurs ont déterminé que la buprénorphine-naloxone était supérieure à la prise en charge des symptômes de sevrage ou au traitement psychologique administré seuls, en ce qui a trait à l'adhérence au traitement, à la fréquence des effets indésirables (données de qualité modérée) et à la diminution de la consommation d'opioïdes à des fins autres que médicales (données de faible qualité ; trois études).

Les études comparant la buprénorphine-naloxone et la méthadone n'exposent aucune différence dans l'adhérence au traitement (données de faible qualité ; trois études), la consommation autodéclarée d'opioïdes, ou les analyses d'urine dont le résultat est positif (données de qualité modérée ; deux études) ou les effets indésirables déclarés (données de qualité modérée ; deux études)[77]. Selon les données actuelles et bien que d'autres études soient nécessaires pour l'appuyer, la méthadone et la buprénorphine-naloxone semblent aussi efficaces l'une que l'autre pour le traitement des personnes dépendantes aux opioïdes pharmaceutiques.

Une méta-analyse de 2009 qui a étudié l'efficacité des traitements auprès des personnes consommant à la fois de l'héroïne et de la cocaïne a révélé que les TAO, particulièrement ceux à la méthadone, diminuent la consommation de cocaïne[78]. Cependant, les auteurs signalent que les études incluses dans la méta-analyse ne tenaient pas compte des effets possibles des éléments psychosociaux ou d'autres facteurs environnementaux. Plus récemment, une autre méta-analyse a révélé qu'aucune différence marquée n'avait été observée entre la méthadone et la buprénorphine-naloxone, toutefois ni l'un ni l'autre des traitements n'était efficace pour diminuer la consommation de cocaïne concurrente[30].

2.1.3 Transition entre la méthadone et la buprénorphine-naloxone

Plusieurs essais cliniques prouvent qu'il est possible d'effectuer une transition vers la buprénorphine-naloxone à partir de doses faibles à modérées de méthadone (jusqu'à 60-70 mg/jour)[79]. Même si cette méthode doit être adaptée à chaque patient, elle comprend généralement une diminution

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

progressive de la dose de méthadone ou l'intégration d'un autre opioïde à courte durée d'action avant l'introduction de la buprénorphine-naloxone. Pour une transition directe à partir de la méthadone, il faut commencer la buprénorphine-naloxone après 24 heures, et préférablement à l'intérieur des 36 à 72 heures qui suivent la dernière dose de méthadone pour réduire le risque de sevrage précipité[80, 81]. Une transition à partir de doses de méthadone supérieures à 70 mg/jour comporte un risque accru de symptômes importants de sevrage et de rechute. Pour une transition plus sécuritaire dans ce cas, il peut être nécessaire d'avoir recours à des médicaments complémentaires et/ou effectuer la transition en milieu supervisé (p. ex., via un programme de prise en charge médicale du sevrage)[79].

La transition de la buprénorphine-naloxone à la méthadone est relativement dépourvue de complications, puisqu'il s'agit de passer d'un agoniste partiel à un agoniste pur[82, 83]. En général, il est possible d'administrer la première dose de méthadone dans les 24 heures qui suivent la dernière dose de buprénorphine-naloxone en suivant les normes établies d'induction de méthadone chez les patients tolérants aux opioïdes. Étant donné la facilité relative associée à la transition de la buprénorphine-naloxone à la méthadone, un essai clinique a été mené en 2007 pour comparer une stratégie de soins par paliers au traitement à la méthadone usuel. Cette stratégie comprend l'initiation du traitement avec la buprénorphine-naloxone à des doses allant jusqu'à 32 mg/jour et la transition vers la méthadone au besoin[84]. Cette étude a permis de révéler que la stratégie par paliers était aussi efficace qu'un traitement à la méthadone usuel effectué de manière optimale. Les auteurs de l'étude ont conclu que ces résultats, combinés au le profil d'innocuité supérieur de la buprénorphine, suffisaient pour justifier une adoption élargie de la buprénorphine-naloxone comme traitement de première ligne des TLUO[84].

Il est conseillé aux cliniciens moins expérimentés, dans la gestion des transitions entre les deux traitements, de consulter un spécialiste en médecine des toxicomanies avant de commencer le processus.

2.1.4 Comparaison des effets indésirables associés à la méthadone et à la buprénorphine-naloxone

Les principaux avantages et désavantages de la méthadone et de la buprénorphine-naloxone sont résumés dans le tableau 1.

Comparée à la méthadone, la buprénorphine-naloxone a un « effet plafond » qui diminue son potentiel de surdose et lui confère un profil d'innocuité supérieur. Une étude récente menée au Royaume-Uni sur plus de 19 millions d'ordonnances remplies au cours d'une période de six années suggère que la buprénorphine-naloxone est six fois plus sécuritaire que la méthadone en ce qui a trait au risque de surdose[85]. D'autres études similaires révèlent que le risque de consommation à des fins autres que médicales et de surdose mortelle associé à la méthadone est quatre fois supérieur à celui de la buprénorphine[86-88]. De récents rapports et un comité d'experts ont aussi souligné les risques considérables de surdose mortelle au début du traitement à la méthadone[49, 56]. La buprénorphine-naloxone a un potentiel inférieur de dépression respiratoire, et les doses usuelles de TAO sont bien inférieures au seuil de doses mortelles pour une personne naïve aux opioïdes[32].

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Les doses usuelles de méthadone utilisées dans le traitement des TLUO dépassent souvent le seuil de la dose létale pour les individus naïfs d'opioïdes[87] lorsque comparées à la buprénorphine.

Le profil d'innocuité supérieur de la buprénorphine-naloxone confère plus de souplesse et d'autonomie aux patients, ce qui leur permet d'apporter des doses à la maison plus tôt dans ce processus que dans celui de la méthadone et ainsi profiter de l'induction non supervisée à la maison lorsque les circonstances le permettent (p. ex., hébergement stable) et en l'absence de contre-indications (p. ex., consommation à des fins de sédation). Les recherches démontrent que les résultats des patients ne s'améliorent pas lorsque la buprénorphine-naloxone est administrée au quotidien dans un cadre d'ingestion supervisée, quand comparé aux doses à emporter[89-91], et certaines données suggèrent que l'adoption rapide d'un schéma posologique plus souple comprenant des doses à emporter peut améliorer le respect et l'adhérence du patient en traitement[92, 93]. De plus, plusieurs études démontrent que l'induction non supervisée à la buprénorphine-naloxone est comparable aux inductions faites en milieu hospitalier au niveau de la sécurité, de la rétention des patients et de la diminution de la consommation d'opioïdes[94-97].

Plus important encore, il faut que le patient soit dans un état modéré de sevrage avant de commencer le traitement à la buprénorphine-naloxone afin d'éviter le sevrage précipité. Par conséquent, la buprénorphine-naloxone peut ne pas convenir à tous les patients en raison de facteurs personnels comme l'intolérance aux symptômes de sevrage en début de traitement[98]. Dans ces cas, l'induction à la buprénorphine-naloxone en milieu médical avec supervision (p. ex., prise en charge du sevrage en milieu hospitalier ou traitement en établissement) permettrait de garder le patient en observation, offrir un accompagnement et une prise en charge des symptômes plus soutenus auprès des patients pendant les inductions difficiles.

La méthadone présente un potentiel élevé d'interactions médicamenteuses avec bon nombre de médicaments communs (comme les antibiotiques, les antidépresseurs, les antirétroviraux), surtout avec les benzodiazépines[55, 99-101]. Par exemple, l'analyse rétrospective des cas d'empoisonnement à la buprénorphine-naloxone et à la méthadone inscrits dans la base de données *National Poison Data System* de l'*American Association of Poison Control Centers* entre 2002 et 2010 montre que, parmi les 692 cas liés à la méthadone et les 72 cas liés à la buprénorphine, les effets toxiques cliniques liés à la consommation concomitante des benzodiazépines sont plus graves avec la méthadone qu'avec la buprénorphine, surtout en ce qui a trait au coma (22,4 % contre 5,6 %), à l'arrêt respiratoire (4,5 % c. 0), à l'hypotension (11,8 % c. 2,8 %) et à l'arrêt cardiaque (1,9 % c. 0)[102].

La méthadone peut prolonger l'intervalle QT corrigé (QTc) de manière considérable sur le plan clinique, surtout à des doses supérieures à 100 mg/jour[103-105]. En raison de cet effet de prolongation de l'intervalle QTc, la méthadone peut augmenter le risque de torsades de pointes, un type d'arythmie cardiaque rare, mais potentiellement mortel[52]. De son côté, la buprénorphine-naloxone n'est pas associée à la prolongation de l'intervalle QTc[104]. Une série de cas indique que des patients traités à la méthadone présentant des torsades de pointes ont vu leur état s'améliorer lorsqu'ils ont

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

effectué la transition vers la buprénorphine-naloxone, avec un intervalle QTc retournant aux mêmes valeurs qu'avant le traitement en quelques semaines[106-108]. À la lumière de ces résultats, il convient de voir la buprénorphine-naloxone comme le TAO de première ligne de choix pour les patients atteints de cardiopathies ou d'autres facteurs de risque associé aux torsades de pointes, notamment des troubles génétiques héréditaires de repolarisation cardiaque, des déséquilibres électrolytiques et une utilisation concomitante d'agents qui ont pour effet de prolonger l'intervalle QTc[103, 109, 110].

Bien que la consommation d'opioïdes soit plus prévalente chez les hommes, les résultats des études ne sont généralement pas déclarés en fonction du genre. Les quelques études qui examinent l'effet du genre et du sexe n'ont révélé aucune différence entre les femmes et les hommes quant aux risques ou aux résultats des TAO à la buprénorphine-naloxone et à la méthadone[106, 107]. D'autres recherches sont nécessaires pour explorer les différences liées au genre et au sexe relativement aux risques (p. ex., l'incidence de torsades de pointes) et aux différents résultats pendant un traitement par agonistes opioïdes.

La consommation d'opioïdes à long terme, y compris le TAO, peut causer des anomalies du système endocrinien affectant principalement l'axe gonadique et engendrant l'hypogonadisme[113, 114]. Dans ce sens, les faibles niveaux de testostérone et la dysfonction érectile ont été associés à la consommation d'opioïdes à long terme, y compris au TAO[115]. Une méta-analyse de quatre études qui comparaient l'effet de la buprénorphine-naloxone à celui de la méthadone sur le dysfonctionnement érectile chez les hommes en TAO révèle que la méthadone était associée à une fréquence considérablement supérieure de dysfonctionnement sexuel par comparaison au traitement à la buprénorphine[111]. Puisque plusieurs facteurs peuvent avoir une incidence sur le dysfonctionnement sexuel chez les hommes en TAO, les auteurs en ont conclu qu'il est nécessaire d'effectuer des recherches supplémentaires pour identifier d'autres facteurs cliniques associés au dysfonctionnement sexuel chez les patients traités à la méthadone[116]. Néanmoins, les cliniciens devraient poser des questions sur le dysfonctionnement sexuel aux patients en TAO et surveiller les niveaux de testostérone pour que cette affection et les symptômes qui y sont associés puissent être traités adéquatement.

Les inquiétudes exprimées par les patients au sujet de la méthadone comprennent aussi le risque de caries dentaires, un effet largement sous-étudié et possiblement relativement méconnu des prestataires de soins[117]. Tous les traitements aux opioïdes ont plusieurs effets secondaires oraux, notamment l'élimination de la sécrétion salivaire et le bruxisme[112-115]. De plus, le sirop à teneur élevée en sucrose souvent utilisé pour administrer la méthadone pourrait aussi favoriser davantage le développement de caries dentaires[117]. Par contre, la buprénorphine-naloxone par rapport à la méthadone est moins fréquemment associée aux problèmes de santé buccale, sauf dans une petite série de cas (n=11), révélant que la prise sublinguale de buprénorphine-naloxone peut diminuer le pH salivaire et le pouvoir tampon de la salive, ce qui est susceptible d'accroître le risque de caries dentaires[115]. Bien que d'autres études soient nécessaires pour corroborer ces données, les cliniciens devraient connaître ces risques pour la santé buccale et orienter les patients vers des services locaux de soins dentaires à faibles coûts ou gratuits lorsqu'ils sont offerts.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Tableau 1. Comparaison des avantages et des désavantages entre la méthadone et la buprénorphine-naloxone

Méthadone	Buprénorphine-Naloxone
Avantages	
• Meilleure fidélisation possible des patiences au traitement, surtout chez ceux atteints de TLUO grave (p. ex., consommation d'opioïdes de longue date, consommation d'héroïne par injection, tolérance élevée et consommation fréquente) ou à risque élevé d'abandon[1-3] • Peut être plus efficace pour contrôler les symptômes de sevrage en cas de troubles graves et chroniques liées à l'usage d'opioïdes[2, 3] • Début du traitement possiblement plus facile vu que passer par un état de sevrage avant l'induction n'est pas nécessaire • Aucune dose maximale • Approuvé au Canada pour la gestion de la douleur	• L'exemption de Santé Canada n'est pas requise pour prescrire la buprénorphine-naloxone dans la plupart des provinces et des territoires (voir les annexes 4 et 5) • Risque de surdose inférieur en raison des propriétés de l'agoniste partiel et effet plafond pour la dépression respiratoire (en l'absence de benzodiazépines ou d'alcool)[4-6] • Risque inférieur d'effets délétères pour la sécurité publique en cas de détournement[7, 8] • Profil d'effets secondaires moins marqué[2, 3] • Transition plus facile de la buprénorphine-naloxone à la méthadone si le traitement s'avère infructueux[2, 3] • Atteinte de la dose thérapeutique en moins de temps (de 1 à 3 jours)[9-11] • Risque inférieur de toxicité et d'interactions entre les drogues et les médicaments[12] • Symptômes de sevrage moins intense à l'arrêt du traitement, peut être une meilleure option pour les personnes dont la dépendance aux opioïdes est moins intense (p. ex., dépendance aux opioïdes oraux, consommation non fréquente ou sans injection, peu d'antécédents de TLUO) et chez celles qui comptent diminuer la dose du TAO dans une période relativement courte[2, 3] • Optimale pour les zones rurales et éloignées où l'accès aux soins est limité, où il manque de prescripteurs de méthadone et où la consommation quotidienne supervisée en pharmacie n'est pas possible • Schémas posologiques plus souples favorisant l'autonomie du patient et diminuant possiblement les coûts (p. ex., l'administration d'une dose un jour sur deux, la possibilité de prescrire plus rapidement des doses à emporter pour une ou deux semaines, et les inductions non supervisées à la maison)[14-17] • Plus facile à ajuster et à titrer de nouveau à la suite de doses oubliées, en raison des propriétés agonistes partielles

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Désavantages

- Obligation d'obtenir l'exemption de Santé Canada pour prescrire la méthadone dans toutes les provinces et tous les territoires
- Risque de surdose supérieur[4-6]
- Prescription moins fréquente de doses à prise non supervisée : la prescription de doses à emporter s'appuie habituellement sur un schéma posologique progressif et lent (p. ex., augmentation d'une dose à emporter par semaine toutes les 4 semaines environ ; voir l'annexe 3), cette option peut ne pas convenir ou ne pas être possible pour certains patients
- Profils d'effets secondaires plus graves (p. ex., somnolence, dysfonction érectile, diminution des facultés cognitives)[2,3]
- Atteinte de la dose thérapeutique en plus de temps (plusieurs semaines)[17]
- Peut être plus difficile d'effectuer la transition de la méthadone à la buprénorphine-naloxone si le traitement est infructueux[2, 3]
- Risque supérieur d'effets délétères pour la sécurité publique en cas de détournement[7, 8]
- Potentiel supérieur d'interactions indésirables entre les drogues et les médicaments (p. ex., antibiotiques, antidépresseurs, antirétroviraux)[12]
- Associé à la prolongation de l'intervalle QTc et au risque accru d'arythmie cardiaque chez les patients qui ont reçu une ordonnance de doses élevées, qui présentent des facteurs de risques et qui prennent d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle QTc[2, 3]
- Peut être plus dispendieuse si elle est prescrite en doses quotidiennes supervisées, surtout en raison des frais associés à la fourniture et à l'ingestion supervisée[15, 16]
- Rétention des patients en traitement possiblement inférieure, surtout dans le cas de troubles liés à une consommation d'opioïdes de haute intensité[1]
- Le non-respect du traitement peut exiger de fréquentes réinductions
- Peut causer un sevrage précipité si les protocoles appropriés d'induction de dose ne sont pas suivis[11]
- L'élimination des symptômes de sevrage peut être inadéquate chez les personnes dont la tolérance aux opioïdes est élevée[2, 3]
- Il peut s'avérer difficile de renverser les effets d'une surdose en raison de la pharmacologie de la buprénorphine (haute affinité pour les récepteurs opioïdes, longue demi-vie)[12]
- Les patients doivent être formés pour savoir comment absorber correctement les doses sublinguales (c.-à-d., maintenir la dose sous la langue jusqu'à sa dissolution, soit jusqu'à 10 minutes ; ne pas boire, ni fumer et avaler peu)

Références mentionnées dans le tableau 1 :

1 Mattick *et coll*., "Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence", *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2, CD002207.

2 Maremmani et Gerra, "Buprenorphine-based regimens and methadone for the medical management of opioid dependence: selecting the appropriate drug for treatment", *Am J Addict*, 2010, nº 19, p. 557–568.

3 Bonhomme *et coll*., "Opioid addiction and abuse in primary care practice: a comparison of methadone and buprenorphine as treatment options", *J Natl Med Assoc*, 2012, nº 104, pp. 342–350.

4 Dasgupta *et coll*., "Post-marketing surveillance of methadone and buprenorphine in the United States", *Pain Med*, 2010, vol. 11, nº 7, p. 1078–1091.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

5 Bell *et coll*., "Comparing overdose mortality associated with methadone and buprenorphine treatment", *Drug Alcohol Depend.*, 2009, vol. 104, nos 1–2, pp. 73–77.

6 Marteau *et coll*., "The relative risk of fatal poisoning by methadone or buprenorphine within the wider population of England and Wales", *BMJ Open*, 2015, vol. 5, no 5, e007629.

7 Maxwell et McCance-Katz, "Indicators of buprenorphine and methadone use and abuse: what do we know?", *Am J Addict*, 2010, vol. 19, no 1, pp. 73–88.

8 Lofwall et Walsh, "A review of buprenorphine diversion and misuse: the current evidence base and experiences from around the world", *J Addict Med,* 2014, vol. 8, no 5, pp. 315–326.

9 D'Onofrio *et coll*., "Emergency Department-Initiated Buprenorphine for Opioid Dependence with Continuation in Primary Care: Outcomes During and After Intervention", *J Gen Intern Med*, 2017, vol. 32, no 6, p. 660–666.

10 Liebschutz *et coll*., "Buprenorphine treatment for hospitalized, opioid-dependent patients: a randomized clinical trial", *JAMA Intern Med*, 2014, août, vol. 174, no 8, p. 1369–1376.

11 Kraus *et coll*., "Statement of the American Society Of Addiction Medicine Consensus Panel on the use of buprenorphine in office-based treatment of opioid addiction", *J Addict Med*., 2011, December, vol. 5, no 4, pp. 254–263.

12 Moody, "Metabolic and toxicological considerations of the opioid replacement therapy and analgesic drugs: methadone and buprenorphine", *Expert Opin Drug Metab Toxicol,* 2013, vol. 9, no 6, p. 675–697.

13 Nielsen, S. *et coll*., "Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people", *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, le 9 mai, no 5, CD011117.

14 Holland, R., Maskrey, V., Swift, L., *et coll*., "Treatment retention, drug use and social functioning outcomes in those receiving 3 months versus 1 month of supervised opioid maintenance treatment. Results from the Super C randomized controlled trial", *Addiction*, 2014, vol. 109, no 4, p. 596–607.

15 Lee, J. D. *et coll*., "Unobserved 'home' induction onto buprenorphine", *J Addict Med.*, 2014, vol. 8, no 5, p. 299-308.

16 Baser *et coll*., "Cost and utilization outcomes of opioid-dependence treatments", *Am J Manag Care*, 2011, 17, encart 8, p. S235-S248.

17 Barnett, "Comparison of costs and utilization among buprenorphine and methadone patients", *Addiction*, 2009, vol. 104, no 6, p. 982–992.

2.1.5 Morphine orale à libération lente

La morphine orale à libération lente (préparation de 24 heures) est largement utilisée pour soulager la douleur, et les études rapportant son utilisation comme médicament pour le TAO sont de plus en plus nombreuses. L'utilisation clinique de la morphine orale à libération lente a été approuvée dans le traitement des TLUO en Autriche depuis 1998, en Slovaquie et en Slovénie depuis 2005, en Bulgarie et au Luxembourg depuis 2006, en Suisse depuis 2013 et en Allemagne depuis 2015[121-123]. La morphine orale à libération lente est aussi offerte légalement comme traitement des TLUO dans plusieurs autres pays européens (France, Croatie, Malte, Pays-Bas et Italie)[121], bien que son accès soit en général strictement réglementé (p. ex., il faut obtenir une autorisation spéciale pour en prescrire) et que son utilisation soit restreinte aux cliniques spécialisées et à certaines populations de patients. Au Canada, la morphine orale à libération lente pour traiter les TLUO est admissible à la couverture du Programme des services de santé non assurés (SSNA) de Santé Canada depuis novembre 2014[124] ; elle fait partie aussi des avantages réguliers en vertu du régime provincial d'assurance-médicaments de la Colombie-Britannique (PharmaCare) depuis juin 2017[125].

Les données probantes des essais cliniques connus suggèrent que la morphine orale à libération lente peut offrir des avantages semblables à ceux du TAO à la méthadone. Une revue Cochrane de 2013 de trois essais randomisés (n=195) comparait la morphine orale à libération lente à la méthadone ou à la buprénorphine-naloxone. Elle n'a révélé aucune différence importante entre les traitements sur les plans de l'adhérence, de l'observance du traitement ou de la consomma-

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

tion d'opioïdes à des fins autres que médicales[126]. Toutefois, en raison du petit nombre d'essais qui répondaient aux critères d'inclusion, la qualité des données a été qualifiée faible (ce qui signifie qu'il est hautement probable que de nouvelles données puissent changer l'orientation ou l'ampleur des résultats). Ces données sont donc insuffisantes pour tirer une conclusion sur l'utilisation de la morphine orale à libération lente pour les TLUO dans la pratique clinique[126]. Les auteurs ont aussi remarqué une incidence plus élevée d'effets indésirables associés à la morphine orale à libération lente par rapport à d'autres traitements par agonistes opioïdes[126].

Depuis la publication de la revue Cochrane, un essai international avec permutation randomisée et effectuée dans plusieurs sites, a fourni des données supplémentaires sur la sécurité et l'efficacité de la morphine orale à libération lente comme une alternative au traitement à la méthadone[127]. Dans cette étude, 278 patients recevaient des traitements à la méthadone et à la morphine orale à libération lente sur deux périodes de onze semaines, l'ordre des traitements assigné au hasard. Les résultats n'ont montré aucune différence dans les taux d'adhérence, de consommation d'héroïne ou d'effets indésirables entre les traitements, que ce soit par analyse selon le protocole ou le principe d'intention de traiter (n=157). De plus, les analyses subséquentes ont indiqué que la morphine orale à libération lente était supérieure à la méthadone sur le plan de la satisfaction des patients et de l'amélioration de la santé mentale et qu'elle n'affichait aucune différence considérable sur le plan de la santé physique générale[128] ou du soulagement des symptômes de sevrage et de la diminution des états de manque[129].

À la fin de l'essai, 94 % des patients, qui ont poursuit le traitement à la morphine orale à libération lente (n=198) ont choisi de le continuer ou de commencer une transition sur 25 semaines suivant la fin de l'étude, afin d'en évaluer les résultats à long terme[130]. Au cours de cette période supplémentaire, aucun signe d'adaptation ou de perte d'efficacité n'a été décelé avec l'utilisation continue de la morphine orale à libération lente ; il n'y a eu aucun changement à la dose quotidienne moyenne, aucune augmentation dans la consommation d'héroïne, mais il y a eu une diminution progressive de l'état de manque d'héroïne[130]. La satisfaction relative au traitement, le stress quotidien et les résultats de santé mentale sont eux aussi demeurés stables, et les symptômes de dysthymie se sont grandement améliorés[130]. Dans l'ensemble, 71,2 % (141/198) des patients ont continué le traitement jusqu'à la 25e semaine, période durant laquelle ils devaient prendre au moins trois doses supervisées en pharmacie par semaine[130]. Les auteurs ont signalé une diminution considérable de l'intervalle QTc à la suite de la transition de la méthadone à la morphine orale à libération lente[130], ce qui suggère un avantage potentiel au niveau de la sécurité dans le traitement des patients ayant des risques cardiovasculaires préexistants ou émergents (p. ex., syndrome congénital du long QT, arythmie cardiaque, torsades de pointes[131]) ou une médication concomitante qui prolonge l'intervalle QTc (p. ex., médicaments antipsychotiques, antidépresseurs, antiémétiques, inhibiteurs du cytochrome P450)[109].

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Plusieurs études non randomisées ont aussi évalué la sécurité et l'efficacité de la morphine orale à libération lente dans le traitement des TLUO[132]. Par exemple, une étude réalisée dans plusieurs centres sur des patients intolérants à la méthadone ou qui y répondaient de manière insuffisante (n=67) a révélé que la transition de la méthadone à la morphine orale à libération lente s'effectuait de manière relativement simple et que les patients la toléraient bien. D'importants avantages ont été observés au fil du temps, dont la diminution des symptômes de sevrage et des états de manque et l'amélioration de la santé physique et psychologique[133]. De la même façon, une petite étude non aveugle avec permutation (n=18) évaluait les résultats des patients qui effectuaient la transition de la méthadone à un traitement de six semaines à la morphine orale à libération lente, après quoi ils reprenaient le traitement à la méthadone[134]. Comparée à la méthadone, la morphine orale à libération lente était associée à un meilleur fonctionnement social et à une diminution des états de manque d'héroïne, sans changement dans la consommation d'héroïne, ni des symptômes de dépression ni à la santé en général[134]. La majorité des patients (78 %) ont exprimé une préférence pour la morphine orale à libération lente au détriment de la méthadone, car la morphine leur causait des effets indésirables de moindre intensité, et ce moins souvent, qu'ils se sentaient « normaux » et que leur sevrage allait de mieux en mieux, que la qualité de leur sommeil s'était améliorée et qu'ils avaient plus d'énergie[134]. Plusieurs autres petites études non randomisées et non comparatives indiquent des améliorations similaires de la qualité de vie, des symptômes de sevrage, des états de manque d'opioïdes et de la consommation d'héroïne par rapport aux données de référence ou récoltées avant le traitement[135-137].

Malgré les résultats susmentionnés, il est reconnu que les études existantes présentent certaines limites. Notamment, seul un petit nombre d'ECR ont comparé la morphine orale à libération lente aux traitements par agonistes opioïdes de première ligne et plusieurs des études mentionnées ci-dessus affichaient des biais évidents (p. ex., essais non randomisés, non aveugles). Par conséquent, il existe moins de données probantes de haute qualité comparant l'efficacité et la sécurité de la morphine orale à libération lente. Pour cette raison, il est recommandé d'utiliser la morphine orale à libération lente seulement chez les patients intolérants aux TAO de première ligne ou qui n'y ont pas répondu, demeurant ainsi à risque élevé de méfaits liés à la consommation d'opioïdes, y compris de décès par surdose. Comme dans tout traitement médical, le clinicien traitant peut appliquer des exceptions après avoir soigneusement soupesé les risques et les avantages du traitement pour un patient en particulier, et ce à sa discrétion.

Le consensus du présent comité veut que les prestataires de soins de santé qui souhaitent prescrire la morphine orale à libération lente pour traiter un TLUO détiennent une exemption valide aux termes de l'article 56 de la *Loi fédérale réglementant certaines drogues et autres substances* pour prescrire la méthadone ou qu'ils consultent un spécialiste en médecine des toxicomanies ayant de l'expérience avec la prescription de morphine orale à libération lente pour le traitement des TLUO. Même avec une exemption, un prestataire de soins inexpérimenté dans

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

la prescription de morphine orale à libération lente pour le traitement des TLUO devrait solliciter l'avis d'un spécialiste avant de commencer le traitement.

Comme pour tout traitement par agonistes opioïdes, il est nécessaire d'avoir des politiques destinées à prévenir le détournement vers des fins autres que médicales et à assurer la sécurité des patients. Ces politiques comprennent les évaluations et les suivis réguliers, les analyses d'urine prévues et spontanées pour vérifier si le patient respecte le traitement (c.-à-d., aux fins de surveillance et non punitives) et le dénombrement aléatoire des doses de médicament dans le cas de la prescription de doses sans supervision. Il est recommandé, dans la plupart des cas, de prescrire la morphine orale à libération lente en doses quotidiennes supervisées. Des exceptions pour les doses quotidiennes supervisées peuvent être prévues, selon le discernement du clinicien traitant, si le patient présente une amélioration clinique et sociale exceptionnelle et constante.

L'utilisation de la morphine orale à libération lente dans le traitement des TLUO au Canada n'est pas approuvée par Santé Canada. Elle doit être soigneusement soupesée, discutée et suivre un processus documenté de consentement éclairé du patient. Bien que la portée des présentes lignes directrices ne s'étend pas à la description détaillée des protocoles de dosage, la documentation indique que la dose moyenne de morphine orale à libération lente prescrite varie de 235 à 791 mg/jour[126, 130, 132]. La gamme complète de doses de morphine orale à libération lente décrite dans la littérature se situe entre 60 à 1200 mg/jour[126,130, 132].

Enfin, il est important de souligner que les essais cliniques n'ont étudié que la formulation de morphine orale à libération lente qui requiert la prise d'une seule dose par période de 24 heures pour le traitement des TLUO. Les autres préparations de morphine orale qui nécessitent la prise de deux doses quotidiennes, soit la formulation de 12 heures ou à libération prolongée — ainsi que pour toute autre formulation d'opioïde synthétique à longue action — ne sont pas recommandées par ce comité pour le traitement des TLUO puisque ces molécules n'ont fait l'objet d'aucune étude empirique dans ce contexte.

2.2 Prise en charge du sevrage

2.2.1 Avertissement Important

La prise en charge des symptômes physiques du sevrage seulement n'est ni efficace ni sécuritaire dans le traitement des TLUO et offrir aux patients cette option seulement n'est pas suffisant ni approprié. La prise en charge des symptômes physiques du sevrage seulement sans soins à long terme contre la dépendance est associée à des taux élevés de récidive, d'infections au VIH et à l'hépatite C et de surdose. Cette approche doit donc être évitée[138-145].

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Les essais cliniques indiquent des taux de rechute variant entre 53,1 et 66,7 % après un mois et de 61,1 à 89,2 % dans six mois suivant le sevrage au moyen d'une diminution progressive de la dose de méthadone[146,147]. Dans le même contexte les résultats d'un essai contrôlé randomisé de 243 patients, ont indiqué que la prise en charge des symptômes physiques du sevrage sans autre modalité de traitement provoque un taux de récidive d'environ 88 % dans les six mois qui suivent le sevrage[140]. De plus, une grande cohorte américaine d'observation (n=990) a révélé des taux d'abstinence soutenue considérablement inférieurs lors du suivi de six ans chez ceux ayant eu recours à la seule prise en charge des symptômes physiques du sevrage en consultation externe (12 %) comparé aux autres modalités de traitement (18 à 21 %)[148]. De plus, les personnes ayant complété un sevrage rapide en milieu hospitalier sans recevoir d'autre traitement à long terme font face à un risque plus élevé de décès par surdose aux opioïdes que ceux qui ne suivent aucun traitement[149]. Ce phénomène est attribuable à une perte de tolérance aux opioïdes, qui semble aussi expliquer le risque élevé de surdose mortelle aux opioïdes observé aux suites d'un emprisonnement[150].

En raison de ces risques élevés, la prise en charge des symptômes physiques du sevrage seulement n'est pas recommandée à moins qu'elle ne soit intégrée à un traitement continu de la dépendance (p. ex., un TAO à long terme, un traitement intensif en consultation externe ou en établissement). Pendant la discussion sur les choix de traitement, les patients devraient être renseignés exhaustivement sur les risques connus associés à la prise en charge des symptômes physiques du sevrage employé seule et être encouragés à considérer d'autres options de traitement qui répondent à leurs circonstances. Les personnes qui choisissent la prise en charge des symptômes physiques du sevrage unique au détriment d'un traitement par agonistes opioïdes de longue durée (y compris ceux dont la tolérance aux opioïdes est élevée) doivent aussi envisager la possibilité d'effectuer une diminution progressive de la dose avec suivi en consultation externe. Il est conseillé d'obtenir un suivi étroit et continu auprès d'un prestataire de soins en consultation externe afin qu'un TAO de longue durée puisse être offert au besoin. Pour réduire le risque de surdose mortelle chez les patients qui refusent le traitement par agonistes opioïdes de longue durée, il faudrait donner aux patients et aux familles des trousses de naloxone, les former sur la prévention des surdoses et les soins à prodiguer lorsqu'il y a surdose[12].

2.2.2 Sevrage au moyen d'une diminution des doses d'agonistes opioïdes

Sevrage au moyen d'une diminution progressive de la dose de méthadone

Les doses de méthadone réduites progressivement semblent atténuer la gravité des symptômes de sevrage et diminuer les taux d'abandon par rapport aux placebos, sauf que la majorité des patients reprennent tout de même la consommation d'opioïdes si l'on emploie une stratégie uniquement axée sur la diminution progressive[144,151]. Les doses de méthadone diminuées

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

progressivement ne semblent pas présenter de différence par rapport aux autres agents pharmacologiques (p. ex., les agonistes alpha$_2$-adrénergiques ou les autres agonistes opioïdes) au niveau de la gravité des symptômes de sevrage, des effets indésirables, du sevrage complet ou de l'abstinence continue[144].

Il convient de souligner que les grandes variations dans la documentation représentent un frein majeur à la comparaison des doses de méthadone diminuées progressivement aux autres traitements (p. ex., différentes études évaluent différents résultats de la prise en charge du sevrage au moyen de la méthadone par rapport à d'autres traitements, ce qui empêche de comparer les méthodes de traitement entre elles dans certains contextes)[144].

Sevrage au moyen d'une diminution progressive de la dose de buprénorphine-naloxone

Pareillement au sevrage par diminution progressive de la dose de méthadone, un sevrage par diminution progressive de la dose de buprénorphine-naloxone semble atténuer la gravité des symptômes de sevrage. Par contre, la majorité des patients rechutent et continuent de consommer des opioïdes si cette stratégie est employée sans traitement de la dépendance à long terme[152]. Par exemple, une étude (*Prescription Opioid Addiction Treatment Study*) sur des personnes qui souffrent d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes de prescription a révélé des taux d'abstinence continue considérablement inférieurs après huit semaines de sevrage par diminution progressive des doses de buprénorphine-naloxone (8,6 %) par rapport aux taux d'abstinence observés pendant le traitement à la buprénorphine-naloxone (49,2 %)[153]. Comparativement, une diminution progressive des doses de buprénorphine-naloxone sur une période plus longue (de 28 à 56 jours) est associée à de meilleurs résultats à la fin du traitement (abstinence d'opioïdes à des fins autres que médicales, adhérence en traitement)[93, 154].

Le sevrage par diminution progressive de la dose de buprénorphine-naloxone peut offrir certains avantages par rapport à celui à la méthadone, notamment un soulagement plus rapide des symptômes et des taux de réussite du sevrage plus élevés (61,2 % c. 51,8 %)[138]. Il ne semble pas y avoir de différence importante au niveau de la gravité des symptômes de sevrage entre les personnes traitées avec la buprénorphine-naloxone et celles traitées avec la méthadone[138].

Comparativement aux agonistes alpha$_2$-adrénergiques, soit à la clonidine et à la lofexidine, la buprénorphine-naloxone diminue plus efficacement la gravité des symptômes de sevrage et aide les patients à adhérer plus longtemps au traitement, en plus de les rendre plus susceptibles de terminer le traitement (66,2 % c. 42,8 %)[138]. Il ne semble pas y avoir de différence importante entre la buprénorphine-naloxone et les agonistes alpha$_2$-adrénergiques en ce qui a trait aux effets indésirables. Toutefois, la clonidine est associée à des taux plus élevés d'abandon à cause des effets secondaires[138].

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

2.2.3 Agonistes alpha$_2$-adrénergiques

Les agonistes alpha$_2$-adrénergiques se sont avérés plus efficaces que le placébo pour atténuer la gravité des symptômes de sevrage des opioïdes et augmenter la probabilité que le patient mène à bien la prise en charge du sevrage[155]. Bien que les signes et les symptômes de sevrage semblent se résorber plus tôt avec les agonistes alpha$_2$-adrénergiques qu'avec des doses de méthadone réduites progressivement, il a été rapporté que la clonidine cause plus d'effets indésirables que laméthadone[155]. Même si la probabilité de compléter la prise en charge du sevrage semble égale entre les agonistes alpha$_2$-adrénergiques et la méthadone, les agonistes alpha$_2$-adrénergiques tendent à requérir des traitements moins longs[155]. Toutefois, comparés à un sevrage par diminution progressive de la dose de méthadone, les agonistes alpha$_2$-adrénergiques (p. ex., la clonidine) étaient un peu moins efficaces pour atténuer la gravité des symptômes de sevrage et beaucoup plus susceptibles d'être associés à des effets indésirables comme l'hypotension[155].

2.3 Naltrexone orale

La naltrexone est un antagoniste des récepteurs opioïdes qui, lorsqu'administré à des doses adéquates, bloque les effets euphoriques des opioïdes[156]. Il a été prouvé que la naltrexone orale, la seule formulation offerte au Canada, offre des avantages limités dans le traitement des TLUO. Une méta-analyse de 2011 n'a révélé aucune différence statistiquement significative dans les taux de rétention ou d'abstinence associée à la naltrexone orale par rapport au placebo ou à l'absence de traitement[157]. Dans cette étude de 2011, le seul résultat rapportant un avantage de la naltrexone par rapport au placebo, serait la diminution des taux de réemprisonnement, bien que ce résultat ne provienne que de deux des treize essais randomisés inclus dans l'analyse[157]. À partir de ces données limitées, les auteurs de la revue ont aussi conclu que la naltrexone orale n'était pas supérieure à la psychothérapie seule (deux études), au traitement aux benzodiazépines (une étude) ou à la monothérapie à la buprénorphine (une étude) au niveau de l'adhérence au traitement, de l'abstinence de l'utilisation des opioïdes et des effets indésirables déclarés[157]. Dans ces études, le traitement à la naltrexone orale présente des taux faibles d'adhérence au traitement (28 %)[157]. Il convient de souligner que seul un essai randomisé publié à la suite de la méta-analyse indiquait une proportion considérablement supérieure d'analyses d'urine négatives pour les opioïdes, chez les personnes qui prenaient la naltrexone orale (42,7 %) par rapport à ceux qui prenaient un placebo (34,1 %)[158].

Les avantages potentiels de la naltrexone orale comprennent la facilité d'administration, l'absence de tolérance provoquée au fil d'un traitement de longue durée et l'absence du risque de dépendance ou de consommation à des fins autres que médicales[155]. Cependant, puisqu'il s'agit d'un antagoniste opioïde, la naltrexone orale bloque complètement les effets de tous les médicaments opioïdes, y compris ceux des analgésiques opioïdes prescrits pour soulager la douleur. De plus, la

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

perte de la tolérance aux opioïdes associée au traitement à la naltrexone orale peut augmenter le risque relatif de surdose chez les patients qui cessent de prendre leurs médicaments et recommencent à consommer des opioïdes, comme le montrent les données nationales de surveillance de l'Australie qui rapportent des taux de mortalité associés à la naltrexone trois à sept fois supérieurs à ceux associés à la méthadone[160].

Même si le peu de données probantes disponibles révèle que la naltrexone orale comporte des avantages limités par rapport aux autres traitements pharmacologiques contre les TLUO et que, dans certains cas, il n'est pas plus efficace que les placebos pour réduire la consommation d'opioïdes et maintenir les personnes en traitement, un patient pourrait préférer l'utiliser et en faire la demande dans certaines circonstances. Par exemple, les patients pourraient souhaiter éviter un TAO ou occuper un poste pour lequel un TAO est interdit (p. ex., où la sécurité est un enjeu). Dans ces cas, il faut soigneusement expliquer aux patients le nombre limité de données probantes et de connaissances scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité de la naltrexone orale avant de commencer un traitement. Le taux élevé de rechute et le risque de surdose associée à la perte de la tolérance aux opioïdes qui y sont associés doivent être explicites. De plus, les patients ayant reçu une ordonnance de naltrexone orale pour traiter un TLUO doivent faire l'objet de suivis réguliers et ciblés nécessaires au décèlement des risques ou des signes de rechute.

2.4 Interventions de traitement psychosocial et entraide

La norme des soins pour toute affection médicale chronique ou complexe veut que tous les cliniciens qui offrent une prise en charge clinique aux patients souffrant de TLUO proposent aussi un cadre d'accompagnement et de *counseling*. Par définition, la prise en charge clinique comprend, sans pourtant s'y limiter : un accompagnement des services et des conseils dépourvus de jugements, l'évaluation de la motivation et l'exploration des obstacles au changement, l'élaboration et la révision régulière du plan de traitement et ce avec le patient, la promotion de stratégies pour gérer le stress, l'orientation vers les services sociaux tout au long du processus thérapeutique lorsque le patient en fait la demande ou au besoin[161]. Il demeure primordial dans la pratique clinique d'établir une relation thérapeutique de collaboration, de confiance et de respect avec les patients pour traiter les troubles liés à l'usage de drogues.

De plus, en raison de la prévalence plus élevée de traumatismes et de trouble de stress post-traumatique comorbide chez les personnes atteintes de troubles liés à la consommation de drogues par rapport à la population générale, les cliniciens devraient, lorsqu'approprié, incorporer des principes de pratique qui tiennent compte des traumatismes (p. ex., la sensibilisation aux traumatismes ; la sécurisation et la confiance ; le choix, la collaboration

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

et la connexion ; les méthodes axées sur les points forts et le renforcement des aptitudes)[162]. De plus, dans les régions où elles sont dispensées, les cliniciens devraient envisager de suivre une formation sur la sécurisation culturelle afin d'améliorer leur capacité à établir une dynamique collaborative avec la clientèle autochtone désireuse d'obtenir des soins pour des troubles liés à la consommation de drogues et les effets délétères qui y sont associés.

Une revue Cochrane de 2011 comprenant 35 ECR (n=4 319) a révélé que, comparé aux TAO utilisés seulement avec une prise en charge clinique usuelle, l'ajout d'interventions psychosociales structurées aux TAO n'a pas amélioré l'adhérence au traitement, l'abstinence de consommation d'opioïdes pendant ou après le traitement ou l'observance du traitement[163]. Lorsque les analyses ont été stratifiées par type d'intervention de traitement psychosocial (c.-à-d. comportementale [n=24] ; traitement cognitivo comportemental et gestion des contingences ; psychanalytique [n=4] ; consultation psychologique [n=7] ; autre type d'intervention [n=2]), les résultats regroupés sont restés insignifiants pour toutes les comparaisons et tous les résultats[163]. Les auteurs en ont conclu que les données probantes de haute qualité indiquaient que l'ajout d'interventions de traitement psychosocial au TAO standard n'améliore pas les taux d'adhérence au traitement ni d'abstinence et que des données de qualité modérée révèlent que les interventions complémentaires de traitement psychosocial n'améliorent pas le respect du traitement par rapport au TAO de base dont la prise en charge clinique est faite par un clinicien[163].

Les ECR qui ont été publiés à la suite de cette revue de 2011 présentaient des résultats mixtes[164]. Par exemple, quatre ECR qui évaluaient la thérapie cognitivo comportementale (TCC) complémentaire au TAO, n'ont révélé aucune différence au niveau de l'adhérence au traitement et de l'abstinence par rapport au TAO de base[165-168]. Par contre, selon les analyses secondaires subséquentes d'une étude, la TCC complémentaire au TAO était associée à une augmentation considérable du nombre moyen de semaines sans consommation d'opioïdes chez les personnes atteintes de TLUO d'ordonnance[169]. Parmi les quatre ECR qui évaluaient la gestion des contingences (GC) en complément du TAO, deux essais révélaient des taux d'adhérence et de présence supérieurs, des périodes prolongées d'abstinence continue et une diminution de la consommation d'opioïdes à des fins autres que médicales avec la GC basée sur les privilèges[170, 171] ; un essai indiquait des taux d'adhérence sur douze mois plus élevés avec la GC basée sur les doses sans supervision[172], alors qu'un autre essai n'a pu identifier de différence dans l'adhérence, l'abstinence continue ou la consommation d'opioïdes à des fins autres que médicales entre la GC basée sur les privilèges et le TAO usuel[167]. Enfin, des deux ECR qui se sont penchés sur les consultations psychologiques complémentaires au TAO, l'un a révélé que les consultations ont mené à des taux d'adhérence sur douze mois chez les patients naïfs de TAO[173] plus élevés, tandis que l'autre n'a pu rapporter de différence dans les taux de présence, d'observance ou de consommation d'opioïdes à des fins autres que médicales entre le TAO avec *counseling* complémentaire et le TAO de base[153, 174].

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Lorsqu'on les considère dans leur ensemble, les données probantes de la revue Cochrane de 2011 et les études plus récentes ne présentent pas de résultats cohérents pour affirmer que les interventions psychosociales complémentaires améliorent les effets du TAO. D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle et l'efficacité des interventions psychosociales dans la prise en charge clinique des TLUO. Les données probantes disponibles indiquent toutefois que la décision d'un patient de ne pas participer aux interventions psychosociales complémentaires ne devrait jamais nuire à l'accès aux traitements pharmacologiques fondés ni en retarder la prestation[175]. De plus, il existe suffisamment de données probantes pour remettre en question la notion conservatrice que les modèles de soins des TAO sans intervention psychosociale complémentaire, tels l'hébergement à bas seuil et les modèles de soins dispensés en cabinet sans intervention psychosociale complémentaire concomitante, sont de facto inférieurs aux programmes plus exhaustifs de traitement des dépendances[176].

Il est mis en évidence que l'évaluation et le suivi de la santé émotionnelle et mentale sont essentiels à l'offre de soins aux patients atteints de TLUO, surtout compte tenu de la prévalence élevée de diagnostics concomitants de santé mentale dans cette population (p. ex., trouble de stress post-traumatique, dépression, anxiété) [174, 177-179]. Bien que les données sur les interventions psychosociales complémentaires auprès de la population générale de patients soient ambiguës, elles peuvent être avantageuses pour certains patients, dont les populations de patients plus complexes exclues des ECR. Certaines données indiquent que l'ajout d'interventions psychosociales complémentaires peut améliorer les résultats à la fois pour la consommation de drogues et pour la santé mentale des personnes atteintes de troubles coexistants comme l'alcoolisme et autres troubles de consommation de drogues, le trouble de stress post-traumatique et les maladies mentales graves (p. ex., la schizophrénie, le trouble schizoaffectif)[180-182]. Cependant, en raison du petit nombre d'essais, ces données sont perçues comme étant faibles, surtout que ces essais sont considérablement hétérogènes en ce qui a trait à la méthodologie et s'appuient sur des regroupements d'échantillons dont les échelles de mesure vont de petites à modérées.

D'autres études sont requises pour évaluer l'effet de certains types spécifiques d'encadrement et d'accompagnement psychosocial (p. ex., les services d'hébergement, d'emploi et de conseil juridique) sur les résultats des traitements. Aucune revue systématique ne porte sur l'effet associé au fait d'offrir des services pour différents besoins sociaux. Toutefois, des études précédentes montrent que le fait de répondre à des besoins en hébergement et à d'autres besoins de survie peut avoir un effet positif important sur les résultats des patients[183-185]. Le traitement des TLUO comporte vraisemblablement un avantage dans le contexte où il est offert par des équipes de soins interdisciplinaires outillées pour répondre à ces besoins, le cas échéant.

Les groupes d'entraide sont des ressources communautaires largement accessibles et souvent recommandées comme complément à la prise en charge clinique des troublés liés à la consommation de drogues ou comme une ressource d'orientation et d'accompagnement à la suite d'un

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

traitement (p. ex., post-traitement). Un exemple bien connu est le groupe Narcotiques Anonymes (NA). Il s'agit d'un regroupement international de groupes d'entraide de personnes en rétablissement ; il offre un soutien émotionnel et un encadrement structuré vers l'abstinence en « 12 étapes ». La recherche et l'évaluation des groupes d'entraide porte surtout sur les programmes en 12 étapes, lesquels font référence aux programmes dispensés par des professionnels formés, notamment les spécialistes en toxicomanie. Il n'existe aucune recherche bien conçue et contrôlée sur l'efficacité de ces groupes en ce qui a trait aux objectifs du traitement des personnes atteintes de TLUO, bien qu'un petit nombre d'études observationnelles ait décelé des liens entre une participation active aux programmes de 12 étapes et une amélioration des résultats du traitement chez les personnes atteintes de troubles de consommation de drogues[186-188].

Il convient de souligner que le modèle des 12 étapes n'encourage pas toujours la consommation d'agonistes opioïdes pour le traitement des TLUO. Les conflits philosophiques sous-jacents, le cas échéant, peuvent aussi avoir un effet négatif sur l'engagement et la divulgation et décourager la participation régulière[189]. Si les patients perçoivent que les incompatibilités entre leurs croyances personnelles et le programme en 12 étapes les empêchent d'y participer, il est possible de leur offrir d'autres choix. Par exemple, les groupes d'entraide ayant un mandat séculier (p. ex., SMART Recovery ©, LifeRing®) ou les groupes pour des populations particulières (p. ex., pour les jeunes, les femmes, les Autochtones et les personnes atteintes de problèmes concomitants de santé mentale) peuvent être disponibles localement. Toutefois, il faut souligner que l'efficacité de ces groupes d'entraide n'a pas été étudiée empiriquement.

Une orientation vers les interventions psychosociales et le soutien communautaire, comme les groupes d'entraide et de pairs, peut être offerte systématiquement aux patients de concert avec le traitement pharmacologique. Tous les prestataires de soins devraient connaître les ressources locales disponibles et être au fait des listes d'attente, des frais exigés aux patients, de l'expérience des praticiens et de leurs méthodes, afin de pouvoir orienter les patients vers des ressources pertinentes qui correspondent à leurs besoins.

2.5 Traitement en établissement

Peu de données probantes portent sur les effets des programmes de traitement en établissement sur les TLUO. À ce jour, aucune revue systématique ni méta-analyse n'a été menée à ce sujet et aucun essai clinique de grande envergure ne compare le traitement en établissement à d'autres interventions. De plus, peu d'études rigoureuses ont tenté de déterminer les caractéristiques particulières d'un programme de traitement en établissement efficace ou détailler des facteurs d'éligibilité optimale pour ce genre de traitement.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Des études observationnelles par cohortes au Royaume-Uni ont mis en évidence le taux relativement élevé de rechute chez les patients ayant obtenu congé d'un traitement en établissement par rapport aux TLUO. Par exemple, les résultats d'un programme de traitement en établissement de six semaines en Irlande qui s'appuyait sur la prise en charge du sevrage à l'aide de la méthadone, d'une thérapie psychosociale (p. ex., personnelle, familiale ou de groupe) et d'une composante post-traitement, révèlent que 80 % des participants ont déclaré avoir rechuté dans le mois suivant et 59 % d'entre eux ont rechuté dans la semaine qui a suivi la fin du programme[190]. Plusieurs facteurs de rechute hâtive ont été ciblés, soit le jeune âge, de ne pas compléter les six semaines de traitement, les taux élevés de consommation d'héroïne avant le traitement, les antécédents de consommation par injection et le fait de ne pas adhérer à la composante post-traitement[190]. Dans le même ordre d'idées, une étude (National Treatment Outcome Research Study [NTORS]) révèle qu'environ 57 % des clients ont déclaré avoir consommé de l'héroïne dans les 30 jours après avoir reçu leur congé et, au suivi d'un an, 31 % d'entre eux consommaient de l'héroïne comme ils le faisaient avant le traitement[191]. Toutefois, en ce qui a trait à la cohorte entière de personnes qui ont suivi un traitement en établissement en raison de troubles liés à la consommation de drogues ou à l'alcoolisme, l'étude NTORS a permis de déterminer que les taux d'injection sont passés de 61 % à l'admission à 29 % lors du suivi après 4 à 5 ans, tandis que l'abstinence de consommer de l'héroïne est passée de 23,2 % à 48,6 % pour la même période[192]. Les personnes qui ont participé à l'étude NTORS et qui ont terminé au moins un traitement en établissement présentaient aussi des progrès au niveau des pratiques d'injection plus sécuritaires, de santé psychologique et physique et de la baisse de comportement à risque, dont l'activité criminelle, au suivi de 4 ou 5 ans après le congé[192].

Les études américaines présentent elles aussi des résultats variés. Une étude longitudinale sur les programmes de traitement fondés sur l'abstinence révèle des taux semblables d'adhérence, de traitement complété et de satisfaction des patients parmi les personnes qui suivent des programmes de traitement en établissement et en consultation externe[193]. Un essai randomisé identifie une corrélation étroite entre la durée des traitements en établissement et les résultats positifs. En effet, les programmes de traitement en établissement de moins de sept semaines donnent des résultats comparables à ceux associés au fait de ne recevoir aucun traitement, tandis que les patients inscrits à un traitement en établissement d'au moins sept semaines ont moins tendance à consommer de l'héroïne et à participer à des activités criminelles et une tendance supérieure à se trouver un emploi ou à retourner aux études[194]. Une étude secondaire rapporte qu'un programme de traitement en établissement de quatre semaines diminue de manière considérable plusieurs habitudes comportementales et cognitives mal adaptées susceptibles de faire perdurer les problèmes de consommation de drogues chez les adultes atteints de TLUO[195]. Un autre essai clinique randomisé a permis de déterminer que le fait de combiner l'aide de la communauté de pairs, de la famille et la formation à la prise en charge du sevrage en établissement au moyen de la buprénorphine-naloxone, était considérablement et positivement associé à une meilleure adhérence des patients au traitement et à la diminution de la consommation d'opioïdes et d'autres drogues[196]. Les résultats

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

de cette étude suggèrent que les patients peuvent tirer avantage d'un traitement en établissement qui comprend une famille d'accueil et d'autres relations sociales.

Même si l'étude NTORS indique que le traitement en établissement est associé à des taux inférieurs de surdoses non mortelles lors du suivi après une année (7 %) par rapport aux taux avant le traitement (22 %)[197], les prestataires doivent connaître les risques associés à la diminution de la tolérance chez les patients qui participent aux programmes de traitement en établissement sans TAO. Par exemple, une étude de cohorte nationale en Angleterre révèle que le risque de surdose mortelle est deux fois plus élevé chez les patients qui ont terminé un traitement uniquement psychosocial (en établissement ou en consultation externe) que celui des patients qui ont récemment cessé un TAO[38].

2.5.1 Combiner le traitement en établissement au traitement par agonistes opioïdes

Traditionnellement, les TAO sont perçus comme incompatibles sur le plan philosophique avec les méthodes axées sur l'abstinence de certains programmes de traitement en établissement, ce qui fait que les deux modèles de traitement évoluent et fonctionnent en silo[198]. Au cours des dernières années, les avantages reconnus des TAO (p. ex., la diminution de la consommation de médicaments à des fins autres que médicales et des dommages qui y sont associés ainsi que l'amélioration de la santé mentale, de la participation active à la société et de la qualité de vie) ont vu naître des efforts pour arrimer ces deux modèles. Certains programmes de traitement en établissement possèdent des politiques révisées d'admission ainsi que des services pour offrir des traitements fondés sur les données probantes et pour tenir compte des préférences des patients[198-200]. Cette tendance à l'intégration peut refléter, en partie, la reconnaissance croissante que l'exclusion des patients stables sous TAO des traitements en établissement peut empêcher les personnes qui en ont le plus besoin d'avoir accès à des soins plus intensifs. Dans le contexte de la crise nationale des opioïdes et des difficultés connues d'accès aux traitements de la dépendance, il est important d'explorer des stratégies inclusives et de renforcer les programmes à la fois de TAO et de traitement en établissement au moyen de l'intégration de soins et de traitements fondés sur les données probantes.

Dans le cas des personnes qui consomment plusieurs drogues (p. ex., la cocaïne et l'héroïne), le fait de combiner les traitements en établissement aux traitements par agonistes opioïdes ou par antagonistes opioïdes peut être avantageux. Par exemple, le milieu en établissement peut simplifier la prestation continue d'intervention psychosociale (p. ex., consultation psychologique, gestion des contingences) pour diminuer la consommation de cocaïne, tandis que les traitements par agonistes ou antagonistes atténuent l'usage d'opioïdes à des fins autres que médicales. Ces renseignements sont particulièrement intéressants compte tenu des faits qui suggèrent qu'un changement de milieu peut être bénéfique pour les personnes désireuses d'un traitement pour une dépendance concomitante grave aux opioïdes et à la cocaïne[201, 202].

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

2.6 Facteurs propres aux femmes enceintes

Les TLUO non traités chez la femme enceinte sont associés à de nombreux effets indésirables, notamment le retard de la croissance fœtale, la mort fœtale et le syndrome de sevrage néonatal (SSN)[199]. La grossesse est aussi associée à un accès accru aux services de soins de santé et de motivation au rétablissement et constitue une occasion importante pour inscrire les patientes au traitement pour consommation de drogues[203]. Toutefois, les préjugés contre les femmes qui consomment des drogues pendant la grossesse et le manque de connaissances sur les options de traitement qui s'offrent à cette population sont fréquemment mentionnés comme des obstacles aux traitements adéquats[204, 205]. Des interventions pharmacologiques sont souvent prescrites aux femmes enceintes qui souhaitent obtenir un traitement, mais souvent, ces interventions ne sont pas suffisantes au niveau des doses et de la durée[204]. En plus de décrire les options de traitement auxquelles les femmes enceintes ont accès, les présentes lignes
directrices soulignent le rôle essentiel des soins respectueux et spécialisés pour cette population. La portée du présent texte n'inclut pas la formulation de recommandations précises sur les dosages. Les prestataires de soins qui n'ont pas d'expérience dans le traitement des TLUO pendant la grossesse devraient consulter un spécialiste en toxicomanie.

2.6.1 Traitement par agonistes opioïdes

Le TAO a longtemps été le traitement standard contre les TLUO chez les femmes enceintes, car il a été prouvé qu'il élimine ou diminue significativement la consommation illicite d'opioïdes et qu'il cause peu d'effets indésirables pour le fœtus par comparaison à la prise en charge rapide du sevrage et au fait de ne pas traiter le TLUO[201-203]. D'abondantes données probantes permettent d'identifier la méthadone comme l'agoniste opioïde le plus souvent prescrit pendant la grossesse. Toutefois, des études récentes soutiennent que la buprénorphine (monoproduit) est aussi efficace que la méthadone dans le traitement des TLUO pendant la grossesse[207-209]. Bien que des études plus poussées soient requises, une méta-analyse récente n'a pas pu mettre en lumière de différences majeures des deux choix de traitement au niveau des issues thérapeutiques, de la santé maternelle ni néonatale à l'étude. Mais certains résultats suggèrent que la méthadone pourrait être supérieure en ce qui a trait à l'observance et l'adhérence au traitement, tandis que la buprénorphine pourrait être associée à un syndrome d'abstinence néonatal moins aigu[207]. Il est recommandé que le choix de l'agoniste opioïde le plus approprié pendant la grossesse soit fait selon les circonstances, la patiente et les conseils d'un spécialiste, quand requis.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Méthadone

Comparé aux TLUO non traités et à la prise en charge du sevrage avec supervision médicale, le traitement à la méthadone est associé à des résultats positifs tant pour la mère que l'enfant, notamment une période de gestation plus longue, des taux supérieurs de naissances vivantes, un meilleur poids à la naissance et un congé pour les nourrissons donné plus tôt[210]. En plus de prévenir les rechutes, il a été prouvé que la méthadone diminue les fluctuations abruptes des niveaux d'opioïdes chez la mère qui surviennent avec la consommation d'opioïdes à courte durée d'action (p. ex., l'héroïne)[204]. Par conséquent, les bonnes doses thérapeutiques de méthadone peuvent éliminer le stress sur le fœtus associé aux intoxications cycliques et au sevrage de la consommation continue d'opioïdes illicites ou à des fins autres que médicales[204].

À l'instar d'autres opioïdes, la méthadone peut causer le SSN, soit un groupe de symptômes néonataux de sevrage traitable, susceptible de requérir une hospitalisation et un traitement pharmacologique. Les symptômes du sevrage de la méthadone chez les nourrissons durent plus longtemps que ceux du sevrage de l'héroïne[210-213]. Néanmoins, les symptômes du SSN peuvent être traités, et il a été prouvé que les risques liés au traitement à la méthadone sont bien moins nombreux et moins graves que ceux associés aux TLUO non traités et au sevrage aigu pendant la grossesse[214-215].

Buprénorphine

Bien que les taux de certains effets néonataux associés à l'exposition à la buprénorphine et à la méthadone pendant la grossesse se ressemblent, les études montrent que les symptômes du SSN liés à la buprénorphine peuvent être moins graves grâce à ses caractéristiques d'agoniste partiel et à la nécessité d'un traitement moins long[214-215]. Une revue systématique récente (trois ECR, n=223 ; 15 études de cohorte observationnelles, n=1 923) qui compare les résultats maternels et néonataux des traitements à la buprénorphine et à la méthadone a révélé que le traitement à la buprénorphine, par comparaison à celui à la méthadone, comporte un risque inférieur d'un travail avant terme et crée une circonférence de tête plus grande et un poids à la naissance plus important[208]. Les auteurs n'ont remarqué aucune différence importante entre les deux traitements sur le plan des avortements spontanés et des anomalies congénitales[208]. De plus, une revue systématique des options de TAO pour les femmes enceintes dans les régions rurales révèle que la buprénorphine, en raison de son profil d'innocuité supérieur, peut être avantageuse par comparaison à la méthadone dans les milieux où l'accès à des soins spécialisés se fait limité[216]. À la lumière de ces résultats, la buprénorphine pourrait être perçue comme une option de traitement de première ligne, le cas échéant.

Il convient de souligner que la buprénorphine seulement n'est offerte à l'heure actuelle qu'au moyen d'une autorisation en vertu du Programme d'accès spécial de Santé Canada.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Buprénorphine-naloxone

Peu d'études se sont penchées sur l'efficacité et l'innocuité de la buprénorphine-naloxone pendant la grossesse. Cette situation s'explique par le fait que la naloxone peut poser un risque théorique pour le fœtus en augmentant le niveau de cortisol de la mère et de l'enfant. De récentes études rétrospectives ne révèlent aucune différence statistiquement significative entre la buprénorphine-naloxone et la buprénorphine ou la méthadone au niveau des résultats de la grossesse et du traitement[208, 217-219]. Par exemple, une étude de 2013 comparait les résultats maternels et néonataux de 10 femmes traitées au moyen de la buprénorphine-naloxone aux statistiques sommaires correspondantes de sept études publiées par le passé qui portaientsur le traitement à la méthadone et à la buprénorphine pendant la grossesse[219]. Bien que les auteurs mettent l'accent sur le besoin de faire d'autres recherches afin de déterminer entièrement les conséquences de la buprénorphine-naloxone sur le fœtus, ils ont publié des données similaires sur les résultats des mères, pendant la période de gestation ainsi que sur l'incidence et la gravité du SSN[219]. Une étude ayant comparé 31 femmes enceintes suivant un traitement de buprénorphine-naloxone à 31 autres femmes suivant un traitement sous méthadone, rapporte que les nouveau-nés exposés à la buprénorphine-naloxone présentaient une tendance plus faible de syndrome d'abstinence néonatal et des séjours d'hospitalisation plus courts que ceux exposés à la méthadone[218]. De même, une étude comparant 30 femmes enceintes sous buprénorphine-naloxone à 134 femmes enceintes exposées à d'autres opioïdes, n'a pas identifié de différence importante dans les issues pour la santé maternelle et néonatale entre les 2 groupes, à part un poids à la naissance plus élevé pour les nouveau-nés exposés à la buprénorphine-naloxone que celui des enfants exposés à d'autres opioïdes[217].

Plus de données sont nécessaires, mais selon ces données limitées, l'emploi de la buprénorphine-naloxone semble être sécuritaire pendant la grossesse[217-219], et il convient de souligner que la grossesse a récemment été retirée des contre-indications inscrites dans la monographie de produit approuvée par Santé Canada de la buprénorphine-naloxone[69]. Par conséquent, dans le cas des patientes perçues comme stables sur le plan clinique avec la buprénorphine-naloxone avant la grossesse, la poursuite du traitement à la buprénorphine-naloxone pourrait être déterminée au cas par cas. Le discernement et l'expérience du clinicien traitant ainsi qu'un bon suivi et une consultation auprès d'un spécialiste au besoin sont importants. Les risques et les avantages d'une transition de la buprénorphine-naloxone à un autre TAO devraient être soigneusement évalués sous l'encadrement d'un spécialiste et faire l'objet d'une discussion avec la patiente et sa famille (le cas échéant).

Ajustements des doses pendant la grossesse

Chez les patientes qui consomment de la méthadone, l'accélération du métabolisme maternel au cours de la grossesse peut requérir une hausse de la dose quotidienne afin de soulager les

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

symptômes de sevrage et prévenir le stress chez le fœtus, surtout au cours des deuxième et troisième trimestres[216]. Puisque des doses plus élevées données d'un seul coup pourraient faire fluctuer les taux sériques d'opioïdes et causer par conséquent un stress pour le fœtus, il peut aussi être indiqué d'administrer des doses fractionnées[216]. La buprénorphine est quelque peu moins susceptible d'instiguer des changements importants de doses, puisque sa longue demi-vie rend les changements dans la volémie maternelle moins inquiétants. Des doses adéquates de buprénorphine (p. ex., dont le titrage a été personnalisé pour diminuer ou éviter les symptômes de sevrage pendant 24 heures, tout en créant peu d'effets indésirables) peuvent aider à diminuer le risque d'attrition associé à ce médicament[205].

2.6.2 Prise en charge des symptômes du sevrage seulement (approche déconseillée en raison du risque élevé de rechute)

De nombreux cliniciens prescrivent la prise en charge du sevrage de courte durée, au détriment du TAO, pour les femmes enceintes atteintes d'un trouble lié à la consommation de drogues dans le but de diminuer les risques d'exposition du fœtus aux médicaments opioïdes[204]. Cette solution est vraisemblablement fondée sur certaines données probantes qui suggèrent qu'une prise en charge réussie du sevrage peut diminuer les symptômes du SSN[203]. Cependant, la prise en charge du sevrage n'est pas recommandée pendant la grossesse principalement parce qu'elle est associée à des taux élevés de rechute, lesquels sont similaires à ceux des patients atteints de TLUO dans la population générale, et qu'elle peut causer un risque élevé de morbidité (p. ex., des infections) et de mortalité (p. ex., surdose mortelle) [210, 221]. De plus, de nombreuses études prouvent que les fluctuations physiologiques abruptes associées au sevrage rapide de la consommation d'opioïdes et la rechute subséquente peuvent causer des effets indésirables plus graves dont la durée est plus longue que celle du SSN, comme la détresse maternelle et fœtale, la mort fœtale, l'hypoxie fœtale, le travail avant terme et les problèmes du développement à long terme[204].

Si une patiente souhaite expressément cesser de consommer des opioïdes après avoir été mise au courant des risques, alors la prise en charge progressive devrait s'effectuer entre la 14e et la 32e semaine de gestation, lorsque les risques de fausses couches sont moindres, et être suivie d'un soutien et d'une surveillance intensive à long terme[203, 222].

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

3.0 SYNTHÈSE

Les troubles liés à l'usage d'opioïdes (TLUO) représentent l'une des formes de dépendance les plus problématiques pour les systèmes de santé au Canada. Ces troubles contribuent de façon importante à la progression récente de la morbidité et de la mortalité associées aux opioïdes au pays. Au cours des dernières années, la consommation d'opioïdes pharmaceutiques à des fins autres que médicales et l'arrivée d'opioïdes très puissants fabriqués illégalement, comme le fentanyl de rue, ont changé notre regard sur l'usage des opioïdes. Ces lignes directrices sont fondées sur des données probantes et décrivent un continuum de choix thérapeutiques pour un traitement optimal d'adultes et de jeunes atteints à différents degrés par les TLUO. Elles ont été rédigées dans l'objectif d'étayer le développement d'une stratégie viable à long terme, et pour contribuer à contrer les risques associés à cet enjeu important de santé publique.

Dans le contexte de la crise actuelle de santé publique, il devient urgent de se pourvoir de lignes directrices nationales fondées sur les données probantes qui décrivent la gamme complète d'options thérapeutiques disponibles pour le traitement optimal des adultes atteints à différents degrés de TLUO. L'absence de telles lignes directrices exhaustives est un défi pour les systèmes de santé, tant à l'échelle nationale, provinciale que territoriale. Ceci ralentit le partage des connaisances auprès et entre les prestataires, tout au long du continuum des soins et services en médecine des toxicomanies, sur la mise en pratique de la panoplie complète des interventions médicales et psychosociales pour soigner les TLUO. Afin de combler ces lacunes, l'ICRAS a mis sur pied un comité pancanadien composé de représentants de chacun des pôles régionaux de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario, Québec-Atlantique) pour développer des lignes directrices.

Les TLUO sont souvent des maladies chroniques et récidivantes associées à des taux élevés de morbidité et de mortalité. Grâce à un traitement et à un suivi adéquats, les personnes atteintes de TLUO peuvent aspirer à une rémission viable et à long terme. À cette fin, il est important d'offrir à tous les patients des traitements fondés sur les données probantes pour soigner leur maladie. Il est possible d'offrir aux personnes atteintes de TLUO une série de traitements pharmacologiques ou psychosociaux et d'accompagnement en fonction de leur état clinique, de la gravité de leur dépendance, des comorbidités, des circonstances psychosociales pertinentes (p. ex., l'itinérance) et des préférences personnelles. Même si les présentes lignes directrices appuient les divers traitements possibles pour les personnes atteintes de TLUO, elles déconseillent fortement d'employer les stratégies fondées uniquement sur la prise en charge des symptômes de sevrage, puisque cette méthode n'est associée à des risques plus élevés d'infection au VIH et au virus de l'hépatite C ainsi qu'aux décès par surdose par rapport au fait de n'offrir aucun traitement.

À titre de traitement de première ligne de choix pour les personnes atteintes de TLUO, le comité recommande le TAO à la buprénorphine-naloxone lorsque l'initiation est possible et qu'il n'y a

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

aucune contre-indication à son emploi. Les recherches montrent que les résultats du traitement (p. ex, l'adhérence, la diminution de la consommation d'opioïdes illégaux) à la buprénorphine-naloxone sont semblables à ceux du traitement à la méthadone, sauf que la buprénorphine-naloxone a moins d'effets indésirables et comporte un profil d'innocuité avantageux. Parmi les avantages de la buprénorphine-naloxone, on compte un risque considérablement inférieur de surdose mortelle en raison d'un potentiel inférieur de dépression respiratoire, d'un risque inférieur d'événements indésirables, comme l'arythmie cardiaque, ainsi qu'une susceptibilité inférieure aux interactions entre les drogues et les médicaments (p. ex., avec les antibiotiques, les antidépresseurs et les médicaments pour traiter le VIH). Le profil d'innocuité de la buprénorphine-naloxone permet un schéma posologique plus souple et procure une plus grande autonomie aux patients en leur permettant de bénéficier plus tôt des doses sans supervision et d'effectuer l'induction à la maison. Cet avantage peut être particulièrement bénéfique dans les cas où l'ingestion quotidienne supervisée à long terme en pharmacie constitue un obstacle majeur, voire un effet dissuasif, à l'adhérence du patient au traitement et dans les cas où il n'est pas pratique d'offrir des doses supervisées en pharmacie, comme dans les régions éloignées.

La méthadone peut être perçue comme une alternative pour le traitement de première ligne dans les cas où l'induction à la buprénorphine-naloxone serait difficile ou dans les cas où la perte de vue au suivi pourrait être hautement problématique pour la personne ou et présenter un risque de santé publique (p. ex., risque de transmission du VIH). Par exemple, il peut être préférable d'opter pour la méthadone auprès des personnes qui souffrent d'un TLUO grave qui s'injectent principalement de l'héroïne et/ou présentent une instabilité sociale majeure.

Pour les personnes chez qui même la méthadone ou la buprénorphine-naloxone bien dosée ne produisent aucun bénéfice, on peut envisager une transition vers une molécule alternative de première ligne. Sur le plan clinique, la transition de la buprénorphine-naloxone à la méthadone se passe relativement sans complications. C'est pourquoi le traitement à la buprénorphine-naloxone est recommandé comme méthode de première ligne de choix pour les TLUO. Chez les patients désireux de simplifier leur traitement ou de cesser le traitement à la méthadone parce qu'ils ne sont pas satisfaits des exigences liées à l'ingestion quotidienne supervisée des doses, qui ont de la difficulté à obtenir des doses à emporter ou pour d'autres raisons, il peut être avantageux pour eux de passer de la méthadone à la buprénorphine-naloxone. Il peut être plus difficile d'effectuer la transition de la méthadone, un agoniste opioïde pur, à la buprénorphine-naloxone, un agoniste opioïde partiel, puisqu'il faut diminuer progressivement la dose de méthadone pour atteindre une dose inférieure avant l'induction de la buprénorphine-naloxone, ce qui provoque un sevrage modéré avant le début du nouveau traitement. Il est recommandé de consulter un spécialiste dans le cas des transitions difficiles de la méthadone à la buprénorphine-naloxone.

Chez les patients pour qui les options de traitement de première et de seconde ligne sont inefficaces ou contre-indiquées, effectuer un TAO au moyen de la morphine orale à libération

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

lente devrait être considéré (morphine orale à libération lente, prescrite à l'origine en doses quotidiennes supervisées). La morphine orale à libération lente à titre de TAO a fait l'objet de moins d'études que d'autres options de TAO par voie buccale. Cependant, de récentes études montrent que les résultats de la morphine orale à libération lente en matière d'efficacité et d'innocuité sont comparables à ceux de la méthadone, et il est possible qu'elle réduise davantage l'envie de consommer de l'héroïne. Pour des raisons de sécurité, les prestataires de soins désireux de prescrire la morphine orale à libération lente comme un TAO doivent détenir une exemption valide en vertu de l'article 56 de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* du gouvernement fédéral pour prescrire la méthadone ou avoir consulté officiellement un praticien expérimenté en médecine de la toxicomanie avant le début du traitement. Peu importe qu'un médecin ait ou non l'exemption en vertu de l'article 56, s'il n'a pas l'expérience requise en matière de prescription de la morphine orale à libération lente à titre de traitement des TLUO, il devrait consulter un prescripteur expérimenté avant le début du traitement.

Les présentes lignes directrices recommandent fortement d'éviter toute stratégie de traitement qui s'appuierait uniquement sur la prise en charge du sevrage sans transition immédiate vers un traitement à long terme de la dépendance, fondé sur des données probantes. Comparée au fait de n'offrir aucun traitement, cette méthode est associée à des comportements à risque et à des décès par surdose ainsi que des taux élevés de rechute. Malgré cette recommandation, les présentes lignes directrices reconnaissent que certains patients peuvent exprimer une préférence pour la diminution progressive au moyen d'un agoniste opioïde, au détriment d'un traitement par agonistes à long terme, lorsqu'ils cherchent un traitement. Dans ces cas, il faut expliquer clairement le risque relatif supérieur de rechute et de surdose associé à la prise en charge du sevrage isolément, ainsi que les avantages liés aux traitements par agonistes opioïdes. Si le patient manifeste sa préférence pour la diminution progressive au détriment du TAO, il faudrait choisir la diminution progressive supervisée (de plus d'un mois) en établissement ou en consultation externe à la place de la diminution progressive rapide (de moins d'une semaine). Pendant cette diminution lente de la dose, le patient devrait être transféré vers un traitement à long terme contre la dépendance afin d'éviter les rechutes et les autres risques pour la santé qui y sont associés. Les patients qui réagissent bien, et de manière viable au TAO et qui souhaitent cesser ce traitement devraient aussi choisir la diminution progressive lente de la dose (sur des mois, voire des années), profiter de soins continus en dépendance et, au moment de cesser la consommation d'opioïdes, envisager de maintenir les soins continus.

Les interventions de traitement psychosocial et les groupes d'entraide devraient être offerts systématiquement, en conjonction avec un traitement pharmacologique, mais elles ne doivent pas être perçues comme une condition *sine qua non* pour accéder au TAO. Les résultats de recherche suggèrent que, au sein des populations de patients sans complications, l'ajout d'interventions psychosociales structurées au TAO n'améliore pas les résultats de traitement lorsque comparé à l'emploi d'un TAO usuel dont la prise en charge clinique est effectuée par un

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

clinicien (p. ex., soutien général et consultations non structurées auprès d'un clinicien). C'est habituellement ce qui est offert dans le cadre des soins de bases liés au traitement des TLUO. Cependant, il faut éviter d'en déduire que la pharmacothérapie devrait être offerte seule. Il faut plutôt comprendre que la prise en charge clinique, agrémentée d'une évaluation, d'un suivi et d'un soutien continus pour tous les aspects de la santé, qu'ils soient physiques, émotionnels, mentaux et spirituels, demeure aussi importante dans le traitement des TLUO et que la prise en compte de ces besoins devrait faire partie de la norme des soins. Un soutien psychosocial fondé sur les données probantes et axé sur la situation du patient (p. ex., son milieu de vie, son emploi) et sur d'autres besoins de survie (p. ex., aide sociale) peut aussi être utile lorsque le patient récupère du TLUO.

Les patients atteints d'un TLUO peuvent bénéficier des interventions de réduction des méfaits, comme les formations sur l'utilisation de seringues stériles et les pratiques plus sécuritaires d'injection. Ces interventions permettraient de réduire le risque d'infections transmissibles par le sang (VIH, hépatite C) et d'infection des tissus mous et aussi permettre aux patients de savoir qu'ils peuvent avoir accès à la naloxone à emporter, aux programmes de distribution de seringues et aux sites d'injection supervisée, dans l'objectif de réduire les risques d'infections transmissibles par le sang et de surdose mortelle chez les patients à risque élevé ou qui continuent de consommer des opioïdes.

Le TAO est le traitement de base pour les TLUO chez les femmes enceintes, puisqu'il a été prouvé qu'il élimine et diminue considérablement la consommation d'opioïdes illicites et les effets indésirables pour le fœtus. Bien que la méthadone soit l'agoniste opioïde le plus fréquemment prescrit pendant la grossesse, des données récentes soutiennent que la buprénorphine (monoproduit) est d'une efficacité et d'une innocuité équivalente pour le traitement des TLUO pendant la grossesse, d'autant plus que certains résultats révèlent des effets bénéfiques supérieurs de la buprénorphine comparativement à la méthadone, tel un syndrome d'abstinence néonatal moins prononcé. Peu de recherches ont exploré l'utilisation de la buprénorphine/naloxone pendant la grossesse. Les données probantes disponibles semblent suggérer que l'efficacité et l'innocuité de la buprénorphine/naloxone soient semblables à celles de la buprénorphine et de la méthadone ; toutefois, des études plus poussées sont requises pour formuler des recommandations pour son usage pendant la grossesse, et ce basé sur de rigoureuses données probantes. Le choix de l'agoniste opioïde le plus approprié pendant la grossesse devrait se faire selon les circonstances et le patient, les conseils d'un spécialiste, en concertation avec le patient et inclure l'accompagnement et les suivis appropriés.

Afin de combler les lacunes des systèmes nationaux de soins de santé en ce qui a trait au TLUO, les responsables de l'élaboration des politiques doivent concentrer leurs efforts pour mieux comprendre les obstacles aux traitements fondés sur les données probantes et savoir comment les surmonter, comme il est indiqué dans les présentes lignes directrices. Il est aussi impératif d'établir

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

des mécanismes scientifiques de mise en pratique des soins de santé afin de promouvoir les actions relatives au TLUO sur plusieurs fronts et suivre la progression ou la régression de la crise des opioïdes au pays à court et à long terme. À cette fin, il est primordial de créer un carnet de route multidisciplinaire et réalisable pour améliorer les stratégies de soins cliniques (p. ex., diminuer les temps d'attente associés aux traitements, établir des liens entre les soins) et renforcer l'intégration des soins et la recherche dans tous les domaines cliniques et de santé publique.

De plus, il faut agir de toute urgence à tous les niveaux pour surmonter les obstacles à l'accès aux interventions offertes par des spécialistes, lesquelles ne font pas partie de la présente revue, notamment les TAO injectables au moyen de la diacétylmorphine et de l'hydromorphone. Le comité de révision des lignes directrices reconnaît l'ensemble des données probantes qui soutiennent cette méthode de traitement, laquelle est la norme des soins dans certaines régions internationales, et il met l'accent sur le besoin de rédiger un document de référence national qui porterait uniquement sur les options de traitement au moyen d'opioïdes injectables.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

4.0 GLOSSAIRE

Agoniste alpha$_2$-adrénergique : Médicament non opioïde qui agit de manière centrale dans le cerveau pour atténuer certains symptômes et signes d'hyperactivité noradrénergique. On se sert habituellement de la clonidine pour atténuer les symptômes de sevrage et elle est offerte au Canada sous forme de comprimé oral.

Agonistes opioïdes : Toute substance qui, en se liant aux récepteurs opioïdes de type mu (μ) et en les activant, entraîne un soulagement des symptômes de sevrage et de l'état de manque chez les personnes atteintes de TLUO. Ils soulagent aussi la douleur lorsqu'ils sont utilisés pour gérer les douleurs chroniques. Les agonistes opioïdes oraux utilisés pour traiter les TLUO comprennent la méthadone, la buprénorphine et la morphine orale à libération lente.

> ***Buprénorphine*** : Opioïde synthétique à effet prolongé qui agit comme un agoniste partiel des récepteurs opioïdes de type mu (μ). Sa demi-vie est d'environ 24 à 42 heures. La buprénorphine a une haute affinité pour le récepteur opioïde, mais elle est un agoniste partiel et son effet ou son activité intrinsèque sur le récepteur opioïde est inférieur par comparaison aux agonistes opioïdes purs. Ces propriétés pharmacologiques créent, à fortes doses, un « seuil » pour les effets opioïdergiques, y compris pour la dépression respiratoire. La haute affinité de la buprénorphine pour le récepteur opioïde lui confère également un effet antagoniste sur d'autres opioïdes. Elle se lie de préférence au récepteur et déloge d'autres opioïdes présents, ce qui provoque un sevrage précipité. Au Canada, la buprénorphine se trouve dans une formulation combinée avec la naloxone (voir ci-dessous). La buprénorphine seule n'est accessible que par le Programme d'accès spécial de Santé Canada et que pour des indications cliniques spécifiques (p. ex., la grossesse).
>
> ***Buprénorphine-naloxone*** : Une formulation de 4:1 de buprénorphine et de naloxone que l'on peut trouver au Canada en comprimés sublinguaux. La naloxone est un antagoniste opioïde à faible biodisponibilité lorsqu'elle est avalée ou prise sous la langue et elle est incluse pour décourager le détournement et les injections non médicales. Lorsque la buprénorphine-naloxone est prise directement sous la langue comme il est indiqué de le faire, la composante de naloxone a des effets négligeables, et l'effet thérapeutique de la buprénorphine prédomine. Cependant, si elle fait l'objet d'un détournement aux fins d'injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, une quantité suffisante de naloxone sera suffisamment absorbée pour provoquer certains symptômes de sevrage chez les consommateurs d'opioïdes actifs et dépendants physiquement. La buprénorphine-naloxone est généralement prise une fois par jour, mais en raison de son profil d'innocuité favorable et de ses propriétés

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

pharmacologiques, elle peut aussi être prescrite à des doses élevées en fonction d'un calendrier d'administration en alternance. La plupart des provinces au Canada n'exigent pas des prescripteurs qu'ils détiennent une exemption en vertu de l'article 56 pour la méthadone pour prescrire la buprénorphine-naloxone. Toutefois, elles sont nombreuses à recommander une formation sur la prescription de ce médicament pour les TLUO (voir les annexes 4 et 5).

Méthadone : Opioïde synthétique à effet prolongé qui agit comme un agoniste pur des récepteurs opioïdes de type mu (μ). Sa demi-vie est d'environ 24 à 36 heures, et elle est bien absorbée. Au Canada, elle est le plus souvent administrée comme un soluté buvable et généralement en une seule dose quotidienne. Les comprimés de méthadone sont également offerts dans des contextes limités (p. ex., pour les voyages). À l'heure actuelle, la méthadone est classée parmi les substances désignées conformément à l'article 56 de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*. Par conséquent, les cliniciens doivent détenir une exemption de Santé Canada pour la prescrire aux fins de gestion de la douleur ou de traitement des TLUO.

Morphine orale à libération lente : Formulation de morphine orale à libération lente d'une durée de 24 heures, un agoniste pur du récepteur opioïde de type mu (μ), prise par voie orale une fois par jour. Au Canada, la morphine orale à libération lente est offerte en capsules de billes de sulfate de morphine enrobées de polymère (pour ralentir l'absorption et la libération). Sa demi-vie biologique est d'environ 11 à 13 heures. À l'heure actuelle, elle est approuvée au Canada pour gérer la douleur, mais son utilisation dans le traitement des TLUO serait considérée comme un emploi non conforme.

Antagonistes opioïdes : Médicament qui a pour fonction de bloquer les récepteurs opioïdes et d'éviter que le corps réagisse aux opioïdes. Les médicaments antagonistes opioïdes peuvent être utilisés pour déloger rapidement les molécules agonistes opioïdes des récepteurs dans une situation de surdose (p. ex., la naloxone) ou pour faciliter l'abstinence continue de consommation de drogues opioïdes (p. ex., la naltrexone). Au Canada, la naloxone est offerte sous forme de préparation à injection intramusculaire (une préparation intranasale est offerte dans une mesure limitée), tandis que la naltrexone est offert sous forme de comprimé oral pris une fois par jour.

Détournement : Toute consommation non prévue ou à des fins autres que médicales d'opioïdes d'ordonnance (comprend les ordonnances de médicaments agonistes opioïdes) ou la consommation d'une telle substance par une autre personne que celle qui a reçu l'ordonnance.

Interventions psychosociales : Traitements structurés et uniformisés par l'utilisation de manuels qu'effectue un prestataire de soins de santé professionnel qui comprennent des principes de la thérapie cognitivo comportementale, la thérapie interpersonnelle, l'entretien motivationnel, la thérapie comportementale dialectique, la gestion des contingences, la prévention structurée des rechutes, le traitement par rétroaction biologique ainsi que les consultations familiales

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

ou de groupe. Les interventions psychosociales peuvent comprendre des méthodes respectueuses des cultures comme la participation de guérisseurs traditionnels ou des aînés ainsi que les cérémonies autochtones de guérison.

Opioïdes : Substances fréquemment prescrites pour soulager la douleur ; elles se lient aux récepteurs opioïdes dans le cerveau et elles les activent pour supprimer la capacité de ressentir la douleur. Les opioïdes pris en fortes doses peuvent causer l'euphorie, la dysphorie et la dépression respiratoire. Les opioïdes peuvent être prescrits ou obtenus illégalement et se trouver sous forme synthétique (p. ex., le fentanyl, la méthadone, la buprénorphine), semi-synthétique (p. ex., l'héroïne, l'hydromorphone, l'oxycodone) et de dérivés naturels (p. ex., l'opium, la morphine, la codéine). Le terme « opiacé » signifie les composés dérivés naturellement du pavot somnifère. Selon le type d'opioïde, de formulation et les préférences personnelles, les opioïdes se consomment par ingestion, par inhalation, par voie transdermique ou par injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

Opioïdes de prescription : Opioïdes pharmaceutiques prescrits à un patient à des fins médicales par un professionnel de la santé autorisé (p. ex., médecin, infirmière praticienne, dentiste) dans le cadre de sa pratique.

Opioïdes fabriqués illégalement : Les opioïdes fabriqués illégalement ne sont pas assujettis aux mesures de contrôle de la qualité et ils sont habituellement mélangés (ou « coupés ») avec des substances potentiellement dangereuses et des contaminants pour en gonfler le volume ou les profits dans le marché des drogues illicites. Les exemples fréquents d'opioïdes de rue fabriqués illégalement sont l'héroïne, le fentanyl, le carfentanil, la morphine et l'oxycodone. Les opioïdes illégaux se trouvent également sous forme de comprimés contrefaits fabriqués pour ressembler aux opioïdes pharmaceutiques.

Opioïdes pharmaceutiques : Opioïdes que des entreprises autorisées et réglementées fabriquent au pays ou qu'elles importent de manière légale pour les distribuer aux hôpitaux et aux pharmacies des collectivités.

Prise en charge du sevrage avec une aide médicale : Emploi d'un traitement pharmacologique (p. ex., diminution des doses au moyen d'agonistes opioïdes ou d'agonistes alpha$_2$-adrénergiques) pour atténuer les symptômes de sevrage et les effets indésirables qui y sont liés lorsqu'une personne cesse de consommer des opioïdes dans un but d'abstinence. Ce terme représente un éloignement volontaire des termes « désintox » et « désintoxication » pour parler d'un sevrage des drogues supervisé à l'aide de la médecine.

> ***Diminution lente de la dose*** : Diminution progressive de la dose d'un traitement par agonistes opioïdes, habituellement dans un établissement ou en consultation externe au cours d'un mois ou d'une période prolongée.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Diminution rapide de la dose : Diminution progressive de la dose d'un traitement par agonistes opioïdes, habituellement dans un hôpital ou dans un établissement réservé à la prise en charge du sevrage au cours d'une semaine ou moins.

Prise en charge médicale : La prise en charge médicale des TLUO est axée sur des principes médicaux, elle n'est pas structurée et elle comporte des consultations informelles. Les cliniciens traitants offrent ces services en combinaison avec un traitement pharmacologique. La prise en charge médicale comprend, mais sans s'y limiter, les vérifications de santé et de bien-être, le soutien et les conseils, l'évaluation de la motivation et la définition des obstacles au changement, la création d'un plan de traitement, l'encouragement à observer un traitement médicamenteux, l'optimisation des doses, le soutien pour observer un traitement et éviter les rechutes ainsi que l'orientation vers les bons services sociaux et de santé.

Programmes d'entraide et de soutien mutuel : Soutien offert dans un réseau de pairs qui tiennent des rencontres et offrent d'autres outils de rétablissement, se parrainent, franchissent les douze étapes et discutent ouvertement de leurs expériences personnelles et des obstacles qui les empêchent de demander de l'aide. Ces groupes d'entraide comprennent entre autres Narcotiques Anonymes, SMART Recovery® et LifeRing® Secular Recovery.

Réduction des méfaits : Les politiques et les programmes qui visent à diminuer les dommages immédiats sociaux, économiques et pour la santé (p. ex., la transmission de maladies infectieuses, la mortalité en raison d'une surdose, l'activité criminelle) reliés à la consommation de substances psychoactives, sans nécessairement passer par la diminution de la consommation de drogues ni dans un but d'abstinence. Les exemples comprennent les programmes d'échange d'aiguilles et de seringues, les programmes de naloxone à emporter, les sites d'injection ou de consommations supervisées ainsi que les programmes de sensibilisation et d'éducation pour les populations à risque élevé.

Sevrage précipité : Syndrome de sevrage qui peut survenir à l'administration d'un antagoniste opioïde ou d'un agoniste partiel, notamment la buprénorphine, chez un patient susceptible d'éprouver des symptômes physiques de sevrage et ayant récemment consommé un agoniste opioïde pur. En raison de la haute affinité de la buprénorphine et de sa faible activité intrinsèque auprès du récepteur de type mu (μ), l'agoniste partiel déloge les agonistes opioïdes purs des récepteurs mu (μ) sans activer le récepteur à une intensité équivalente, ce qui crée une diminution nette de l'effet. Le sevrage précipité est plus intense et il se déclenche beaucoup plus rapidement que le sevrage typique des opioïdes.

Soutien psychosocial : Services de soutien social non thérapeutiques qui visent à améliorer l'état général d'une personne, sa stabilité familiale et sa qualité de vie. Ces services peuvent comprendre les services communautaires, familiaux et sociaux, l'hébergement temporaire et avec soutien, les programmes d'aide au revenu, les formations professionnelles, l'apprentissage d'aptitudes à la vie quotidienne et les services juridiques.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Traitement de la dépendance : Dans le présent document, le traitement de la dépendance comprend les soins suivis ou continus qu'un prestataire de soins de santé professionnel prodigue pour traiter un trouble associé à la consommation de drogues. Dans le cas des TLUO, on parle de traitement pharmacologique fondé sur des données probantes (traitement par agonistes ou antagonistes opioïdes), de traitement psychosocial fondé sur des données probantes, de traitement en établissement ou une combinaison de ces options de traitement. Le traitement de la dépendance peut s'effectuer en établissement et en consultation externe. Les traitements suivants ne font pas partie du « traitement de la dépendance » : l'isolement, la prise en charge du sevrage, les services de réduction des méfaits, l'hébergement permissif et l'entraide non structurée.

Traitement en établissement : Traitement en raison d'un trouble lié à la consommation de drogues offert dans un cadre structuré et thérapeutique au sein duquel la personne vit. La durée des programmes de traitement en établissement varie de plusieurs semaines à des mois en fonction de la personne, de la méthode et du milieu. Ces programmes peuvent comprendre certains des éléments suivants ou tous ces éléments : prise en charge du sevrage, traitement pharmacologique, interventions de traitement psychosocial, prise en charge médicale, la consultation personnelle ou de groupe, l'entraide, l'éducation et la réduction des méfaits. Ce terme représente un éloignement intentionnel par rapport au terme « réadaptation » utilisé pour décrire ces programmes.

Traitement par agonistes opioïdes (TAO) : Médicaments agonistes opioïdes prescrits pour traiter un TLUO. Le TAO est habituellement fourni en conjonction avec une consultation avec le prestataire, un suivi à long terme de la consommation de drogues (p. ex., évaluations fréquentes, suivis et analyses d'urine pour déceler la présence de drogues), des soins primaires et préventifs exhaustifs et des orientations vers des services de traitement psychosocial, de soutien psychosocial et de soins spécialisés au besoin. Dans le présent document, le TAO signifie les traitements à long terme (>6 mois) au moyen d'un médicament agoniste opioïde dont l'utilisation pour traiter les TLUO est bien documentée. Le TAO est le terme choisi ; il représente un éloignement intentionnel par rapport aux termes « traitement de substitution aux opioïdes (TSO) », « traitement d'entretien aux opioïdes (TEO) » et « traitement de remplacement aux opioïdes (TRO) ».

Trouble lié à l'usage d'opioïdes (TLUO) : Consommation problématique d'opioïdes qui mène à la détresse ou à une déficience importante sur le plan clinique et qui correspond aux critères diagnostiques du DSM-5 pour les troubles liés à la consommation d'opioïdes (voir l'annexe 8). Les TLUO comprennent l'usage d'opioïdes synthétiques ou de dérivés naturels, qu'ils aient été prescrits ou obtenus de manière illégale. La terminologie du DSM-5 représente un éloignement délibéré de la terminologie du DSM-IV qui utilisait les termes « Abus d'opiacés » ou « Dépendance aux opiacés », lesquels pouvaient être perçus comme péjoratifs et stigmatisants, pour décrire l'état.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

5.0 ANNEXES

Annexe 1 : Exigences provinciales d'insctruction et de formation pour prescrire la méthadone et traiter les TLUO

Annexe 2 : Lignes directrices provinciales sur la pratique clinique : Recommandations sur le dosage de la méthadone

Annexe 3 : Recommandations sur les lignes directrices provinciales de pratique clinique pour les visites cliniques, les Analyses d'urine (AU) et les doses à emporter de méthadone

Annexe 4 : Exigences provinciales d'instruction et de formation pour prescrire la buprénorphine-naloxone

Annexe 5 : Couverture et règlements provinciaux des régimes d'assurance-médicaments pour la prescription la buprénorphine-naloxone

Annexe 6 : Lignes directrices provinciales sur la pratique clinique : recommandations pour la buprénorphine-naloxone

Annexe 7 : Ressources provinciales pour la consultation rapide avec des spécialistes en toxicomanie

Annexe 8 : Critères symptomatiques du DSM-5 pour le diagnostic clinique des troubles liés à l'usage d'opioïdes (TLUO)

Annexe 9 : Méthodologie sous-jacente aux lignes directrices et processus d'élaboration

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Annexe 1 : Exigences provinciales d'instruction et de formation pour prescrire la méthadone et traiter les TLUO

Toutes les provinces observent les exigences ci-dessous relatives à l'obtention de et à l'adhérence à l'autorisation de prescrire la méthadone pour traiter les TLUO :

- Permis d'exercice de médecine et adhésion en règle auprès du collège provincial de réglementation ;
- Le cas échéant, permis d'exercice d'infirmière praticienne et adhésion en règle auprès du collège provincial de réglementation ;
- Obtention auprès de Santé Canada de l'exemption en vertu de l'article 56 pour prescrire la méthadone, et reconnaissance par le collège provincial de réglementation de cette exemption ;
    - Au Québec, en Colombie-Britannique, en Alberta, au Manitoba et en Ontario, les praticiens peuvent obtenir une exemption pour la méthadone en communiquant directement avec leur organisme provincial de délivrance de permis ;
    - La première exemption est octroyée pour une année, et les subséquentes sont octroyées tous les trois ans.

Province*	Instruction et exigences pour la pratique
Colombie-Britannique	• Réalisation d'un cours en ligne de huit heures (comprend à la fois des crédits Mainpro+ et de FMC pour le MDC) par l'entremise du programme de soutien (Provincial Opioid Addiction Treatment Support Program) du BC Centre on Substance Use (BCCSU). • Deux demi-journées de préceptorat ou des apprentissages supplémentaires au besoin (approuvés par le précepteur du BCCSU). • Si un médecin a déjà suivi le cours Méthadone 101 auprès du College of Physicians and Surgeons of B.C., mais qu'il n'a pas encore terminé un préceptorat, ou s'il a respecté des exigences d'instructions dans une autre province ou région, il peut alors communiquer avec le BCCSU pour connaître la marche à suivre. • Il peut obtenir une exemption temporaire (non renouvelable, mais valide pendant 60 jours) pour la méthadone en terminant des modules particuliers d'un cours en ligne et à la suite d'une révision PharmaNet.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Alberta	• Doit obtenir une exemption pour la méthadone en faisant une demande directement auprès de Santé Canada et faire approuver l'exemption par le CPSA. • Expérience dans un milieu qui offre un programme de dépendance aux opioïdes ou preuve d'une formation adéquate aux cycles supérieurs. • Normes pour les médecins initiateurs : - Avoir terminé une période de formation directe, de supervision et de mentorat auprès d'un médecin initiateur expérimenté et autorisé par le CPSA jusqu'à la confirmation du développement des compétences en TMM ; - Montrer les documents attestant des compétences cliniques ; - Documenter l'instruction continue pertinente pour le TMM qui est acceptable pour le CPSA, p. ex. : · Réalisation d'un cours reconnu sur les principes fondamentaux de la médecine de la toxicomanie dans les deux années après l'obtention d'une exemption pour la méthadone. · Suivre au moins 40 heures de formation médicale continue (FMC) officielle dans l'un des domaines de la médecine de la toxicomanie tous les cinq ans (le temps passé dans un atelier ou un cours reconnu de TMM compte). · Instruction équivalente acceptable pour le conseil du CPSA. - Dois avoir accès à des services de laboratoire et à une pharmacie ; - Dois collaborer avec les médecins d'entretien des anciens patients et les pharmaciens qui fournissent des médicaments aux patients actuels ; - Dois faire des efforts raisonnables pour fournir un soutien non pharmacologique aux patients (p. ex., pharmacie, services de toxicomanie, *counseling*) • Dois soumettre une lettre de soutien du médecin initiateur avec la demande pour obtenir l'exemption pour prescrire la méthadone pour maintenir le traitement à la méthadone d'un patient stabilisé par un spécialiste ; • Normes supplémentaires pour les médecins à l'adhérence : - Entretenir une relation professionnelle continue avec un médecin initiateur expérimenté ; - Comprendre la pharmacologie de la méthadone et, en plus du cours ou de l'atelier sur le TMM, suivre et terminer une formation continue pertinente pour le TMM acceptable pour le CPSA (p. ex., suivre le cours ou l'atelier original de TMM ou une autre instruction continue pertinente pour la médecine de la toxicomanie que le CPSA approuve, et ce, dans les cinq ans après avoir obtenu une exemption pour la méthadone) ; - Dois collaborer avec le médecin initiateur et d'autres prestataires de soins de santé (p. ex., le pharmacien, le conseiller, le personnel du laboratoire). • Normes pour les médecins initiateurs et à l'adhérence : - Une entrevue avec le registraire du CPSA ou son collègue désigné peut être requise ; - En cas d'absence ou d'interruption de la pratique, ces médecins doivent faire en sorte que le patient continue de se faire traiter par un autre médecin formé en TMM ; - Doit avoir accès aux bases de données de prescription, y compris au Programme de prescription tripartite (PPT) ou Netcare ; • Exigences relatives aux médecins prescripteurs temporaires dans les hôpitaux et les établissements correctionnels : Veuillez consulter les lignes directrices sur les normes albertaines pour le TMM.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Saskatchewan	*Semblables à l'instruction et aux exigences pour la pratique de l'Alberta, avec les différences suivantes :* • Les médecins initiateurs doivent terminer une période de formation directe d'au moins deux jours. • Les médecins initiateurs doivent avoir le mentorat et le soutien d'un prescripteur de méthadone établi pendant les deux premières années de pratique. • Les médecins initiateurs doivent documenter au moins 30 heures de formation médicale continue (FMC) officielle en médecine de la toxicomanie tous les cinq ans. • Les nouveaux prescripteurs de méthadone ne pourront pas prendre plus de 50 patients avant la première vérification. • Dois accéder à la base de données de prescription PIP Viewer. • Exigences relatives aux médecins prescripteurs temporaires dans les hôpitaux et les établissements correctionnels : Veuillez consulter le document *Methadone Guidelines and Standards for the Treatment of Opioid Addiction/Dependence* auprès du CPSS.
Manitoba	• Terminer le cours provincial Opioid Replacement Therapy 101, une formation de deux jours sur les toxicomanies et la méthadone en Ontario ou le cours Opioid Dependence Treatment en ligne auprès du CAMH. • D'autres programmes de formation, comme une révision de six à huit heures de l'évaluation et des lignes directrices auprès d'un prestataire de méthadone certifié en médecine de la toxicomanie, pourraient être acceptés si le CPSM les a approuvés au préalable. • Terminer plusieurs quarts supervisés dans une clinique de buprénorphine ou de méthadone (au moins quatre demi-journées). • Si vous avez une expérience approfondie dans la pratique des soins en dépendance au moyen de la buprénorphine et de la méthadone dans une autre province, vous répondriez alors aux exigences; il suffit d'en discuter avec le registraire du CPSM. *Remarque : Au Manitoba, les infirmières praticiennes peuvent aussi obtenir l'exemption pour prescrire la méthadone si elles répondent aux exigences ci-dessous :* • Doivent maintenir le droit de prescrire les médicaments et les substances contrôlées • Doivent assister au cours de la thérapie de remplacement des opioïdes (Opioid Replacement Therapy 101) • Doivent compléter au moins quatre demi-journées de formation avec un prestataire de méthadone expérimenté • Doivent faire une demande et obtenir l'exemption auprès de Santé Canada pour prescrire la méthadone pour traiter les TLUO Avant que la durée de l'exemption en vertu de l'article 56 n'expire, les praticiens doivent soumettre une demande de renouvellement en indiquant la formation et la pratique réalisées afin de préserver les compétences liées à la prescription de méthadone.
Ontario	• Dois remplir un formulaire de demande et accepter d'exercer la pratique conformément aux documents des attentes du CPSO (disponible auprès du CPSO). • Terminer le cours Opioid Dependence Treatment du CAMH. • Terminer deux jours de formation clinique approuvés par le CPSO auprès d'un médecin ayant de l'expérience en TMM. *Les infirmières praticiennes doivent suivre une formation approuvée pour les substances contrôlées et ne peuvent prescrire de la méthadone que de manière continue, seulement en milieu hospitalier.*

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Québec	• Dois remplir un formulaire de demande pour obtenir l'exemption relative à la méthadone et le soumettre au Collège des médecins du Québec (CMQ). • Dois suivre une formation d'une journée auprès de l'Institut national de santé publique du Québec. • Nommer un mentor qui accepte d'encadrer le médecin, au besoin, dans la demande soumise au CMQ.
Nouveau-Brunswick	• Participer en personne à un programme de formation officiel que le CMCNB perçoit comme adéquat. • D'autres programmes de formation ou un mentorat auprès d'un prescripteur expérimenté pourraient être acceptés si la demande en ce sens est faite avant. • Dois prouver avoir suivi une formation médicale continue (FMC) en médecine de la toxicomanie tous les cinq ans. *Les infirmières praticiennes : doivent maintenir le droit de prescrire les médicaments et les substances contrôlées*
Nouvelle-Écosse	• Remplir un formulaire de demande et accepter d'exercer la pratique conformément au document *Methadone Maintenance Treatment Handbook* du CPSNS. • Réussir le cours Opioid Dependence Treatment du CAMH ou un cours équivalent approuvé. • Terminer huit heures de formation clinique approuvées par le CPSNS auprès d'un médecin ayant de l'expérience en TMM. • Dans chaque cycle de renouvellement de trois ans, doit faire évaluer sa pratique par un médecin prescripteur de TMM expérimenté. • Terminer le programme Opioid Dependence Treatment Certificate Program dans les 3 ans suivant l'exemption. • Dois accéder à la base de données de prescription PMP. *Les infirmières praticiennes :* • Doivent respecter les exigences et les normes du CRNNS pour prescrire les médicaments et les substances contrôlées • Suivre les exigences ci-dessus pour pratiquer selon les directives, les cours initiaux, et la formation clinique • Doivent demander et obtenir l'exemption auprès de Santé Canada pour prescrire la méthadone pour traiter les TLUO
Île-du-Prince-Édouard	• Accepter de participer aux révisions de la pratique si le CPSPEI l'exige. • Terminer un atelier ou un cours sur le TMM reconnu par le CPSPEI. • Remplir le formulaire d'engagement de CPSPEI • Entretenir une relation professionnelle avec un prescripteur expérimenté (au moins 2 années expérience) en TMM • Terminer une formation continue pertinente sur le TMM, notamment : - Un cours reconnu sur les principes fondamentaux de la médecine de la toxicomanie dans les deux années après l'obtention d'une exemption pour la méthadone ; - Suivre au moins 20 heures de FMC officielle dans l'un des domaines de la médecine de la toxicomanie tous les cinq ans, y compris un cours ou un atelier sur le TMM ou suivre un cours équivalent acceptable pour le CPSPEI. • Passer en revue le document *Methadone Maintenance Guidelines* du CPSO.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Terre-Neuve-et-Labrador	• Remplir un formulaire de demande et accepter d'exercer conformément aux documents qui décrivent les attentes du CPSNL. • Réussir le cours Opioid Dependence Treatment du CAMH. • Terminer deux jours de formation clinique approuvés par le CPSNL auprès d'un médecin ayant de l'expérience en TMM. • Terminer le programme Opioid Dependence Treatment Certificate Program dans les 3 ans suivant l'exemption.

**Remarque : Les renseignements relatifs aux Territoires du Nord-Ouest, au Yukon et au Nunavut n'étaient pas disponibles.*

Pour obtenir de plus amples renseignements et consulter les normes sur la prescription de méthadone dans le traitement des TLUO, les praticiens peuvent lire les lignes directrices de leur collège provincial à ce sujet.

Sources :

Colombie-Britannique : Programme provincial de soutien dans le traitement de la dépendance aux opioïdes (en anglais seulement)

Alberta : Normes et lignes directrices de l'Alberta sur le traitement de maintienà la méthadone et la dépendance (en anglais seulement)

Saskatchewan : Lignes directrices et normes des traitements de la dépendance aux opioïdes (en anglais seulement)

Manitoba : Recommandations du Manitoba sur la pratique dans le traitement de maintien à la méthadone et à la buprénorphine (en anglais seulement)

Ontario : Normes et lignes directrices cliniques sur le traitement de maintien à la méthadone (en anglais seulement) ; L'Ordre des infirmières et infirmiers de l'Ontario : Questions sur les substances contrôlées (en anglais seulement)

Québec : Étude pancanadienne sur l'élaboration de politiques sur le traitement de maintien à la méthadone (en anglais seulement) ; Questionnaire du CMQ pour une demande d'exemption

Nouveau-Brunswick : Le traitement de la dépendance aux opioïdes, document du CMCNB ; Correspondance personnelle avec Laurie Janes, Directrice générale de l'AIINB

Nouvelle-Écosse : Manuel de traitement de maintien à la méthadone, document du CPSNS (en anglais seulement) ; Normes de pratique des infirmières praticiennes (en anglais seulement)

Île-du-Prince-Édouard : Politique sur la prescription d'un traitement de maintien à la méthadone en raison d'une dépendance aux opioïdes, document du CPSPEI (en anglais seulement)

Terre-Neuve-et-Labrador : Lignes directrices et normes sur le traitement de maintien à la méthadone, document du CPSNL (en anglais seulement)

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Annexe 2 : Lignes directrices provinciales sur la pratique clinique : Recommandations sur le dosage de la méthadone

Les normes suivantes représentent la gamme supérieure[1] des doses recommandées pour un patient typique ; les doses peuvent être administrées en petites quantités ou augmentées au cours de période de plus de jours que ceux indiqués.

	Commencement (dose pour commencer)	Titrage et induction[1] (augmentation de la dose)	Stabilisation (augmentation de la dose)[2]	Gamme des doses typiques pendant la stabilisation
Colombie-Britannique	FR : 20 à 30 mg RM : 10 à 20 mg RE : 5 à 10 mg	5 à 10 mg/5 jours et +	10 mg/5 à 7 jours	60 à 120 mg ; ECG supplémentaire conseillé si la dose >150 mg
Alberta	FR : 30 mg RM : 20 mg RE : 10 mg	10 mg/3 jours 10 mg/4 jours 5 mg/5 jours	10 mg/5 à 7 jours	60 à 120 mg ; ECG supplémentaire conseillé si la dose >100 mg et à toute dose de 100 mg augmentée d'une tranche d'au moins 20 mg (120 mg, 140 mg, 160 mg, etc.)
Saskatchewan	FR : 30 mg RM : 20 mg RE : 10 mg	10 mg/3 jours 10 mg/4 jours 5 mg/5 jours	À 60 mg (jour 10), maintenir la dose pendant au moins une semaine (jusqu'au jour 17) 10 mg/5 à 7 jours	60 à 120 mg ; ECG supplémentaire conseillé si la dose >100 mg et à toute dose de 100 mg augmentée d'une tranche d'au moins 20 mg (120 mg, 140 mg, 160 mg, etc.)
Manitoba*	FR : 10 à 30 mg RM : 10 à 20 mg RE : 10 à 20 mg	5 à 10 mg/3 à 4 jours	Maintien ou si la dose est de 80 mg ou plus 5 à 10 mg/5 à 14 jours	50 à 120 mg environ dans les 2 à 8 semaines après le commencement Prudence et ECG supplémentaire conseillé si la dose >120 mg ; consultation conseillée si la dose >150 mg

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

	Commencement (dose pour commencer)	Titrage et induction[1] (augmentation de la dose)	Stabilisation (augmentation de la dose)[2]	Gamme des doses typiques pendant la stabilisation
Ontario	FR : 30 mg	10 à 15 mg/3 à 5 jours	Maintien ou si la dose est de 80 mg ou plus, 5 à 10 mg/5 à 7 jours	60 à 120 mg ; ECG requise si la dose est de 150 mg ou plus. Prudence et ECG supplémentaire conseillé si la dose >120 mg pour les patients atteints d'autres facteurs de risque associés aux torsades de pointes
	RM : 20 mg	5 à 10 mg/3 à 5 jours		
	RE : 10 mg	5 mg/5 jours		
Quebec	Dosage et calendrier personnalisés par le prestataire de soins de santé 20 à 30 mg typiquement ; 40 mg, maximum	5 à 20 mg/4 à 6 jours	Dosage et calendrier personnalisés par le prestataire de soins de santé	80 à 90 mg en moyenne Justification requise si >120 mg Évaluation médicale post-dose requise si la dose excède 200 mg
Terre-Neuve-et-Labrador	FR : 30 mg	10 à 15 mg/3 à 5 jours	Maintien ou si la dose est de 80 mg ou plus : 10 mg/5 à 7 jour	60 à 120 mg Prudence et ECG supplémentaire conseillé si la dose >150 mg
	RM : 20 mg	5 à 10 mg/3 à 5 jours		
	RE : 10 mg	5 mg/5 jours ou plus		
Nouveau-Brunswick	10 à 30 mg	Étape de stabilisation (jusqu'à 60 mg) : 5-15 mg/3 à 4 jours	Étape de transition ou au-delà de 60 à 80 mg : 5-10 mg/3 à 4 jours	Déterminé dans les 2 à 6 semaines du commencement ; Au-delà de 100 mg : dans la fourchette élevée ; maximum de 120 à 150 mg
Nouvelle-Écosse	FR : 30 mg	10 mg tous les 3 jours ou 15 mg/5 jours	Si la dose est de 60 mg ou plus : 10 mg/5 à 7 jours Dose de plus de 100 mg : 10 mg/7 à 14 jours	60 à 120 mg ECG requise si la dose est de 150 mg ou plus et à chaque augmentation de dose de 30-50 mg
	RM : 20 mg	5 mg/3 jours ou 10 mg/5 jours		
	RE : 10 mg	5 mg/3 à 5 jours		
Île-du-Prince-Édouard	*Voir les doses standards en Ontario.*			

1 Il n'existe pas de dose « maximale » qui peut être prescrite, et certains cas peuvent exiger des doses supérieures à celles décrites dans le présent tableau.

2 En Alberta, au Manitoba et en Ontario, cette partie se divise en deux, soit la première étape de stabilisation (les deux premières semaines) et la deuxième étape de stabilisation (à partir de la 2e jusqu'à la 6e semaine). En Saskatchewan, cette partie est incluse dans l'étape du commencement, et au Nouveau-Brunswick, on l'appelle la stabilisation.

3 Au Nouveau-Brunswick, cette partie correspond aux étapes de « transition » et de « communauté ».

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

FR = **Faible risque** de toxicité ; tolérance élevée, aucun facteur de risque ou abstinence récent

RM = **Risque moyen** de toxicité, tolérance inconnue, risque accru lié à la toxicité

RE = **Risque élevé** de toxicité, faible tolérance, patient naïf aux opioïdes ou abstinence récente aux opioïdes (ou abstinent depuis plus de 7 jours)

*Au Manitoba, le risque élevé se définit comme une abstinence récente jumelée à une analyse d'urine initiale négative et l'une des circonstances suivantes : le patient a consommé récemment des benzodiazépines ou d'autres drogues sédatives, il a un problème d'alcoolisme, il est âgé (plus de 60 ans) et souffre d'une maladie respiratoire, il consomme des drogues qui inhibent ou favorisent la métabolisation de la méthadone, il a une faible tolérance aux opioïdes.

Sources:

Colombie-Britannique : Lignes directrices sur la prise en charge clinique des TLUO (en anglais seulement)

Alberta : Normes et lignes directrices de l'Alberta sur le traitement de maintien à la méthadone et la dépendance (en anglais seulement)

Saskatchewan : Lignes directrices et normes des traitements de la dépendance aux opioïdes (en anglais seulement)

Manitoba : Recommandations du Manitoba sur la pratique dans le traitement de maintien à la méthadone et à la buprénorphine (en anglais seulement)

Ontario : Normes et lignes directrices cliniques sur le traitement de maintien à la méthadone (en anglais seulement)

Québec : Utilisation de la méthadone dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés

Nouveau-Brunswick : Traitement d'entretien à la méthadone, Directives et procédures

Nouvelle-Écosse : Manuel de traitement de maintien à la méthadone, document du CPSNS (en anglais seulement)

Île-du-Prince-Édouard : Politique sur la prescription d'un traitement de maintien à la méthadone en raison d'une dépendance aux opioïdes, document du CPSPEI (en anglais seulement)

Terre-Neuve-et-Labrador : Lignes directrices et normes sur le traitement de maintien à la méthadone, document du CPSNL (en anglais seulement)

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Annexe 3 : Recommandations sur les lignes directrices provinciales de pratique clinique pour les visites cliniques, les Analyses d'urine (AU) et les doses à emporter de méthadone

Remarque : Dans chaque province, le patient doit prouver qu'il peut prendre des doses stables et a la capacité d'entreposer la méthadone de manière sécuritaire avant de lui remettre les doses à emporter.

Province	Étape du traitement	Calendrier des visites cliniques	Calendrier des analyses d'urine (AU)	Doses sans supervision
Colombie-Britannique	Titrage	1 à 2 fois par semaine	1 à 2 par semaine	**≥ 4 semaines à dose stable** et **12 semaines d'AU négatives** (environ 3 mois de traitement à la méthadone) Commencer par une dose sans supervision par semaine. Augmentations subséquentes dans les doses sans supervision: 1 dose supplémentaire par semaine tous les 1 à 2 mois La plupart des patients prennent deux doses supervisées par semaine et emportent les autres doses à la maison.
	Stabilisation et traitement	Hebdomadaire, progression en fonction du calendrier établi par le prestataire de soins	Mensuel	
Alberta	Commence-ment	Au moins hebdomadaire	Au moins 1 AU début	**≥3 mois de traitement à la méthadone** et **3 AU négatives consécutives** Commencer par 1 dose sans supervision par semaine. Augmentations subséquentes des doses à emporter : 1 dose supplémentaire sans supervision par semaine toutes les 4 semaines, jusqu'à un maximum de 6 doses par semaine 14 doses sans supervision ne peuvent être remises qu'après deux années de stabilité et d'AU négatives
	Stabilisation	Hebdomadaire	Mensuel	
	<3 mois	Au moins toutes les 2 semaines	Tous les 3 mois	
	De 3 à 6 mois	Au moins mensuel	Tous les 3 mois	
	De 6 à 12 mois	Au moins tous les 2 mois	Tous les 3 mois	
	>12 mois	Au moins tous les 3 mois	Tous les 3 mois	

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Province	Étape du traitement	Calendrier des visites cliniques	Calendrier des analyses d'urine (AU)	Doses sans supervision
Saskatchewan	Commencement	Au moins hebdomadaire	Au moins 1 AU avant le début	**AU négatives pendant 3 mois** Augmentation requise du nombre de doses sans supervision à un rythme de 1 à 2 doses par semaine, jusqu'à un maximum de 6 doses par semaine
	Stabilisation	Toutes les 1 à 4 semaines jusqu'à ce que la dose soit stable	Chaque visite	
	<6 mois	Au moins mensuel	Au moins tous les 3 mois	
	De 6 à 12 mois	Au moins tous les 2 mois		
	>12 mois	Au moins tous les 3 mois		
Manitoba	Première étape de stabilisation (de 0 à 2 semaines)	2 par semaine	Au moins 1 AU avant le début	**≥2 mois de traitement à la méthadone** Deux premiers mois de traitement à la méthadone ; une seule dose sans supervision par semaine (dimanche) Après au moins 2 mois : une dose supplémentaire tous les mois, chaque mois, jusqu'à un maximum de 6 doses par semaine (5 doses et celle du dimanche)
	Deuxième étape de stabilisation (de 2 à 6 semaines)	Au moins toutes les semaines		
	Étape d'adhérence (6 semaines et plus)	Tous les 1 à 3 mois	Pour les patients dont la dose est stable et ceux qui reçoivent des doses à emporter, tous les 3 mois au moins (cependant, certaines cliniques exigent des AU fréquentes et continues, p. ex., 1 à 2 AU par semaine)	

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Province	Étape du traitement	Calendrier des visites cliniques	Calendrier des analyses d'urine (AU)	Doses sans supervision
Ontario	Première étape de stabilisation (de 0 à 2 semaines)	1 à 2 fois par semaine	Avant le commencement ; 1 à 2 par semaine	**≥2 mois de traitement à la méthadone** et **au moins 1 semaine sans consommation problématique, selon les antécédents et les AU** Commencer par 1 dose à emporter par semaine. Augmentations subséquentes des doses à emporter : 1 dose supplémentaire à emporter par semaine toutes les 4 semaines, jusqu'à un maximum de 6 doses par semaine Possibilité de remettre 13 doses si : ≥5 ans de doses stables et à emporter, s'abstient de consommer et est stable la plupart du temps avec le traitement à la méthadone, dose de 120 mg ou moins Doses du dimanche sans supervision permises après 4 semaines seulement dans cas particuliers
	Deuxième étape de stabilisation (de 2 à 6 semaines)	Hebdomadaire	≥4 par mois	
	Étape d'adhérence (6 semaines et plus)	Diminuer la fréquence des visites au besoin	Passer d'hebdomadaire à mensuel	
Québec	Titrage Stabilisation	Hebdomadaire	Avant le commencement ; Hebdomadaire	**3 mois de traitement à la méthadone** Commencer par 1 dose sans supervision par semaine à partir du 4e mois de traitement, et augmentations selon le calendrier suivant, jusqu'à un maximum de 6 doses sans supervision : 5e mois : 2 doses sans supervision en tout Du 6e au 8e mois : 3 à 4 doses sans supervision en tout > 8e mois : 5 à 6 doses à emporter en tout
	Adhérence	Diminuer la fréquence au fil du temps pour atteindre toutes les 6 à 8 semaines	1 à 2 par mois pendant 3 mois Du 4e au 12e mois : <1 par mois si les résultats précédents sont négatifs ; 2 par mois si les résultats positifs. Au besoin après le 12e mois	

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Province	Étape du traitement	Calendrier des visites cliniques	Calendrier des analyses d'urine (AU)	Doses sans supervision
Terre-Neuve-et-Labrador	Première étape de stabilisation (de 0 à 2 semaines)	Au moins toutes les semaines, recommandation de deux fois par semaine	Avant le commencement : 1 à 4 fois par mois. Avant les doses à emporter : hebdomadaire pour 4 semaines Après les doses à emporter : hebdomadaire pour 4 semaines, toutes les 2 semaines pour 2 mois, puis mensuel calendrier de collecte aléatoire préféré	**≥3 mois de traitement à la méthadone**, **4 semaines consécutives d'AU négatives au hasard** et **≥2 mois sans consommation de drogues** Maximum de 6 doses sans supervision par semaine **Calendrier A :** Commencer par 1 dose sans supervision par semaine ; augmenter de ≤1 dose à emporter toutes les 4 semaines sans consommation de drogues, jusqu'à un maximum de 6 doses par semaine. **Calendrier B :** Commencer par 2 doses sans supervision pour les jours consécutifs de la fin de semaine ; après 8 semaines sans consommation de drogues, augmenter de 1 dose sans supervision pour 3 jours consécutifs et de 1 dose sans supervision pour 2 jours consécutifs. Après 12 semaines supplémentaires sans consommation de drogues, augmenter à 6 doses sans supervision par semaine. Un calendrier des doses sans supervision accéléré peut être considéré après 2 mois dans des situations extraordinaires. Consulter les normes de traitement à la méthadone de CPSNL.
	Deuxième étape de stabilisation (de 2 à 6 semaines)	Au moins toutes les semaines		
	Adhérence (6 semaines et plus)	Toutes les 1 à 2 semaines ; les patients avec les doses à emporter : hebdomadaire ; les patients avec les doses à emporter et abstinence ≥6 mois ; les patients avec une stabilité clinique à long terme : <1 par mois		
Nouveau-Brunswick	Stabilisation (au moins 6 semaines)	Hebdomadaire	Avant le commencement ; De 0 à 6 mois : hebdomadaire De 6 à 12 mois : (si stable) 2 par mois > 12 mois : 1 par mois	**≥3 mois de traitement à la méthadone** (avec exceptions) Calendrier proposé : De 3 à 6 mois (selon la consommation de drogues) : 1 à 3 doses dose sans supervision De 6 à 12 mois (selon la consommation de drogues) : 3 à 5 doses sans supervision Plus de 12 mois (sans consommation de drogues) : 6 doses sans supervision
	Transition (au moins 6 semaines)	Toutes les 2 semaines		
	Communauté (adhérence)	Toutes les 3 à 4 semaines		

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Province	Étape du traitement	Calendrier des visites cliniques	Calendrier des analyses d'urine (AU)	Doses sans supervision
Nouvelle-Écosse	Induction, stabilisation et adhérence	Au moins une fois par semaine pendant l'induction et avec des changements de doses pendant la stabilisation ; recommandation de deux fois par semaine pendant les 2 premières semaines de traitement	Avant le début ; Au moins mensuel pendant l'induction et la stabilisation Tous les 2 mois quand 1 an d'AU négatives Tous les 3 mois quand plus de 1 an d'AU négatives Avant les doses à emporter : hebdomadaire pour 4 semaines Après les doses à emporter : hebdomadaire pour 4 semaines, toutes les 2 semaines pour 2 mois, puis mensuel calendrier de collecte aléatoire préféré	**≥3 mois de traitement à la méthadone**, **4 semaines consécutives d'AU négatives au hasard** et **≥2 mois sans consommation de drogues** Maximum de 6 doses sans supervision par semaine **Calendrier A :** Commencer par 1 dose sans supervision par semaine ; augmenter de ≤1 dose sans supervision toutes les 4 semaines sans consommation de drogues, jusqu'à un maximum de 6 doses par semaine. **Calendrier B :** Commencer par 2 doses sans supervision pour les jours consécutifs de la fin de semaine ; après 8 semaines sans consommation de drogues, augmenter de 1 dose sans supervision pour 3 jours consécutifs et de 1 dose sans supervision pour 2 jours consécutifs. Après 12 semaines supplémentaires sans consommation de drogues, augmenter à 6 doses sans supervision par semaine. Un calendrier des doses sans supervision accéléré peut être considéré après 2 mois dans des situations extraordinaires. Obtenir AU hebdomadaires. Consulter le manuel de traitement à la méthadone de CPSNS.
Île-du-Prince-Édouard	*Voir la politique ontarienne.*			

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Remarques supplémentaires :

Le Yukon Medical Council a adopté les lignes directrices et les normes albertaines sur le traitement à la méthadone.

Les normes sur les doses pour les Territoires du Nord-Ouest et le Nunavut ne sont pas disponibles pour le moment.

Les calendriers pour les doses à emporter et la fréquence des visites en clinique ou pour une AU varient en fonction de la situation géographique (p. ex., les patients qui habitent dans les régions rurales qui n'ont pas accès à une pharmacie le dimanche recevront par défaut une dose à emporter).

Sources :

Colombie-Britannique : Lignes directrices sur la prise en charge clinique des TLUO (en anglais seulement)

Alberta : Normes et lignes directrices de l'Alberta sur le traitement de maintien à la méthadone et la dépendance (en anglais seulement)

Saskatchewan : Lignes directrices et normes des traitements de la dépendance aux opioïdes (en anglais seulement)

Manitoba : Recommandations du Manitoba sur la pratique dans le traitement de maintien à la méthadone et à la buprénorphine (en anglais seulement)

Ontario : Normes et lignes directrices cliniques sur le traitement de maintien à la méthadone (en anglais seulement)

Québec : Utilisation de la méthadone dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés

Nouveau-Brunswick : Traitement d'entretien à la méthadone, Directives et procédures

Nouvelle-Écosse : Manuel de traitement de maintien à la méthadone, document du CPSNS (en anglais seulement)

Île-du-Prince-Édouard : Politique sur la prescription d'un traitement de maintien à la méthadone en raison d'une dépendance aux opioïdes, document du CPSPEI (en anglais seulement)

Terre-Neuve-et-Labrador : Lignes directrices et normes sur le traitement de maintien à la méthadone, document du CPSNL (en anglais seulement)

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Annexe 4 : Exigences provinciales d'instruction et de formation pour prescrire la buprénorphine-naloxone

Province	Instruction et exigences pour la pratique
British Columbia	• **Le praticien n'a pas besoin de détenir une exemption pour la méthadone** pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO, mais il est fortement recommandé de suivre tous les modules de formation sur la buprénorphine-naloxone du programme provincial de soutien dans le traitement de la dépendance aux opioïdes du BCCSU, en plus de consulter des experts pour obtenir un soutien supplémentaire au moyen de la ligne RACE. *Infirmières praticiennes :* • **À l'heure actuelle, les IP n'ont le droit que de prolonger les ordonnances pour poursuivre un traitement (appelé à changer à l'automne 2017)** • Les IP doivent répondre à des exigences supplémentaires, y compris terminer un préceptorat d'au moins deux demi-journées offert par un praticien expérimenté en prescription de buprénorphine-naloxone et en traitement de patients atteints de TLUO, et avoir un permis pour prescrire la méthadone. • Le préceptorat doit aborder les compétences liées à l'initation d'un traitement, au dosage, aux prescriptions écrites, aux analyses d'urine, aux politiques sur les doses à emporter, au *counseling* et à la documentation.
Alberta	• **Le praticien n'a pas besoin de détenir une exemption pour la méthadone** pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO. • **Recommandations en vigueur** pour les *médecins* qui prescrivent la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO : - Terminer un cours accrédité sur la buprénorphine (www.suboxonetrainingprogram.ca [anciennement www.suboxonecme.ca], Opioid Dependence Treatment Course du CAMH ou tout autre cours équivalent que le CPSA approuve) ; soumettre obligatoirement une preuve de cours suivi au CPSA. - Dois être enregistré pour prescrire des médicaments de TPP (Triplicate Prescription Program) - Les médecins initiateurs du traitement des TLUO doivent avoir de l'expérience dans ce domaine (formation aux cycles supérieurs, expérience dans le traitement de la dépendance aux opioïdes, certification professionnelle auprès de la SMCA ou de l'ASAM ou une certification équivalente que le CPSA approuve). - Les médecins qui offrent un traitement de maintien doivent travailler avec un médecin expérimenté en traitement des TLUO (p. ex., un médecin qualifié en initiation de traitement). - Les médecins ayant le droit temporairement de prescrire la buprénorphine (en milieu hospitalier ou carcéral) auront le droit de poursuivre la prescription d'une dose de buprénorphine sans terminer un cours sur la prescription de buprénorphine. Les médecins qui ont le droit de la prescrire temporairement doivent travailler avec un médecin expérimenté en traitement des TLUO et consulter un médecin expérimenté au sujet de tout changement de dose. *continue sur la prochaine page...*

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Alberta *a continué...*	*Infirmières praticiennes :* • Doivent maintenir le droit de prescrire les drogues et les substances contrôlées (DSC) - Doivent terminer un module de formation sur les drogues et les substances contrôlées (DSC) reconnues par le CARNA OU avoir obtenu un diplôme après septembre 2015, et terminer un examen de jurisprudence sur les DSC du CARNA afin d'obtenir l'autorisation de les prescrire • Prescrire en utilisant le TPP • Compléter un cours approuvé de prescription de buprénorphine-naloxone • Les infirmières initiatrices doivent compléter quatre demi-journées de préceptorat avec un médecin ou une infirmière praticienne expérimenté en traitement des TLUO • Les infirmières des programmes de maintien doivent compléter deux demi-journées de préceptorat avec un médecin ou une infirmière praticienne expérimenté en traitement des TLUO • La prescription temporaire est permise pour maintenir la même dose sans avoir suivi un cours de prescription de buprénorphine-naloxone. Les prescripteurs temporaires doivent avoir une relation avec un médecin ou une infirmière expérimentée en traitement des TLUO et les consulter au sujet de tout changement de dose • Doivent obtenir une autorisation spéciale pour prescrire la méthadone ou la buprénorphine pour traiter un TLUO et respecter d'autres exigences.
Saskatchewan	• **Le médecin doit détenir une exemption de prescription de la méthadone** pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO ou **avoir passé au moins une journée avec un autre médecin qui détient l'exemption de Santé Canada** pour prescrire la méthadone et qui est expériment dans la prescription de buprénorphine • **Exigences supplémentaires** pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO : - Terminer un programme éducatif approuvé sur la prescription de la buprénorphine. - Terminer un programme de FMC qui comporte au moins six heures de formation en médecine de la toxicomanie tous les deux ans - Dois avoir une relation professionnelle avec un ou plus d'un conseiller en toxicomanie et un ou plus d'un pharmacien, et faire régulièrement subir des examens aux patients pour détecter toute consommation de drogues illégales ou à des fins autres que médicales. - Dois avoir accès au programme de renseignements pharmaceutiques (Pharmaceutical Information Program) afin de voir les autres prescriptions. - Dois prescrire les médicaments au moyen de l'ordonnancier personnalisé du médecin ou se servir de la prescription électronique approuvée par le CPSS. - Doit se soumettre et coopérer aux vérifications du collège. - Exigences pour les médecins prescripteurs temporaires en milieu hospitalier ou carcéral : - Veuillez consulter Lignes directrices et normes des traitements de la dépedance aux opioïdes disponible auprès du CPSS

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Manitoba	• **Le praticien doit détenir une exemption pour la méthadone** pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO. • **Exigences supplémentaires** pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO : - Terminer un programme éducatif en ligne sur la buprénorphine-naloxone (p. ex., www.suboxonetrainingprogram.ca) *Infirmières praticiennes :* • Doivent maintenir le droit de prescrire les drogues et les substances contrôlées. • Doivent terminer le programme www.suboxonetrainingprogram.ca en ligne
Ontario	• **Le médecin n'a pas besoin de détenir une exemption pour la méthadone** pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO. • Recommandations en vigueur pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO : - Terminer le cours Opioid Dependence Treatment Corée Course du CAMH. - Terminer le cours Buprenorphine-Assisted Treatment of Opioid Dependence : An Online Course for Front-Line Clinicians du CAMH. - Formation continue (p. ex., le programme de formation en ligne sur la buprénorphine-naloxone : www.suboxonetrainingprogram.ca). - Une journée d'observation en clinique d'une pratique auprès de patients dépendants aux opioïdes. *Infirmières praticiennes :* • Doivent compléter l'éducation approuvée pour les drogues et les substances contrôlées.
Québec	• **Le médecin n'a pas besoin de détenir une exemption pour la méthadone** pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO. • **Exigences en vigueur** pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO : - Les médecins autorisés à prescrire de la méthadone qui ont suffisamment d'expérience dans la surveillance de la dépendance aux opioïdes (au moins 10 patients) doivent terminer un programme de formation en ligne sur la buprénorphine-naloxone : (p. ex., celui sur le site www.suboxonetrainingprogram.ca ou celui de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), un cours d'une journée est requis.) - Les médecins qui commencent à traiter les TLUO doivent terminer un programme de développement professionnel d'une journée accrédité auprès de la faculté de formation continue de l'Université de Montréal.
Nouveau-Brunswick	• **Le praticien n'a pas besoin de détenir une exemption pour la méthadone** pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO. • **Recommandations en vigueur** pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO : - Terminer une formation reconnue comme adéquate par le CMCNB. - Le CMCNB peut exiger de voir une preuve de réussite d'une formation sur la buprénorphine-naloxone. *Infirmières praticiennes : Doivent maintenir le droit de prescrire les drogues et les substances contrôlées.*

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Nouvelle-Écosse	• **Le praticien n'a pas besoin de détenir une exemption pour la méthadone** pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO. • **Recommandations en vigueur** pour les *médecins* qui prescrivent la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO : - Terminer le cours Opioid Dependence Treatment du CAMH. - Terminer le cours du CAMH : Buprenorphine-Assisted Treatment of Opioid Dependence:An Online Course for Front-Line Clinicians. - Connaître les facteurs particuliers des patients qui doivent être pris en compte dans le choix de la buprénorphine à titre de TAO pour traiter une dépendance aux opioïdes. - Connaissance des lignes directrices sur la pratique de la buprénorphine-naloxone du CAMH. *Infirmières praticiennes :* • Doivent répondre aux exigences et respecter les normes du CRNNS pour prescrire les drogues et les substances contrôlées. • Doivent posséder les connaissances, les compétences et avoir les aptitudes pour prescrire la buprénorphine-naloxone (c.-à-d., suivre une formation sur la buprénorphine-naloxone et la réussir). • La population de clients que soignent les infirmières praticiennes doivent avoir besoin de prendre ce médicament. • Terminer le cours du CAMH : Buprenorphine-Assisted Treatment of Opioid Dependence : An Online Course for Front-Line Clinicians est recommandé. • Consultation formelle ou informelle avec un prescripteur expérimenté dans l'utilisation de la buprénorphine-nalxone est fortement recommandée. • Il n'est pas nécessaire d'obtenir une exemption provinciale pour prescrire la buprénorphine-naloxone. Cependant, les agences de santé des districts peuvent observer des politiques sur la prescription et les mettre en application.
Île-du-Prince-Édouard	• **Le médecin n'a pas besoin de détenir une exemption pour la méthadone** pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO. • **Exigences en vigueur** pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO : - Terminer un programme éducatif en ligne sur la buprénorphine-naloxone (p. ex., www.suboxonetrainingprogram.ca) - Réalisation d'un cours reconnu sur les principes fondamentaux de la médecine de la toxicomanie dans les deux premières années après avoir commencé à prescrire les traitements ; - Terminer au moins 20 heures de FMC officielle dans certains aspects de la médecine de la toxicomanie tous les cinq ans ou terminer une formation équivalente que le CPSPEI a approuvée. • Remplir le formulaire d'engagement suivant : « Commitment by Physicians who Undertake Buprenorphine Treatment for Opioid Dependency ».

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Terre-Neuve-et-Labrador	• **Le médecin n'a pas besoin de détenir une exemption pour la méthadone** pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO. • **Exigences en vigueur** pour prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO : - Terminer le cours Opioid Dependence Treatment du CAMH ou un programme équivalent approuvé par le CPSNL. - Terminer un programme de formation sur la prescription de la buprénorphine (p. ex., www.suboxonetrainingprogram.ca). - Création d'un programme pour soumettre régulièrement les patients qui prennent de la buprénorphine à des analyses afin de déceler une consommation possible de drogues. - Participation à un programme de formation médicale continue (FMC) sur le traitement de la dépendance aux opioïdes et/ou la médecine de la toxicomanie.

Remarque : Les renseignements relatifs aux Territoires du Nord-Ouest, au Yukon et au Nunavut n'étaient pas disponibles.

Sources :

Colombie-Britannique : Avis important au sujet du Suboxone® du CPSBC ; Champ de pratique pour les infirmières praticiennes du CRNBC (en anglais seulement)

Alberta : Prescription de suboxone du CPSA ; Changements à la prescription de la buprénorphine-naloxone (Suboxone) ; Traitement médicamenteux contre la dépendance aux opioïdes : lignes directrices à l'intention des pharmaciens et des techniciens en pharmacie ; Normes de prescription pour les infirmières praticiennes (IP) (en anglais seulement)

Saskatchewan : Lignes directrices et normes des traitements de la dépendance aux opioïdes (en anglais seulement)

Manitoba : Suboxone (buprénorphine-naloxone)— Remarques importantes pour la pratique des pharmaciens ; Prescription de substances et de drogues contrôlées du CRNM (en anglais seulement)

Ontario : Foire aux questions du CPSO sur la prescription de la buprénorphine ; L'Ordre des infirmières et infirmiers de l'Ontario : Questions sur les substances contrôlées (en anglais seulement)

Québec : La buprénorphine dans le traitement de la dépendance aux opioïdes

Nouveau-Brunswick : Le traitement de la dépendance aux opioïdes, document du CMCNB ; correspondance personnelle, Dawn Torpe, IA, M.Sc.Inf./II, M.Sc.inf, conseillère en pratique des soins infirmiers, NANB

Nouvelle-Écosse : Traitement de la dépendance aux opioïdes ; Manuel de traitement de maintien à la méthadone, document du CPSNS (en anglais seulement) ; correspondance personnelle, Lynn Miller, doctorat en pratique des soins infirmiers, IP, conseillère sur les politiques, CRNNS

Île-du-Prince-Édouard : Prescription d'un traitement à la buprénorphine contre la dépendance aux opioïdes (en anglais seulement)

Terre-Neuve-et-Labrador : Lignes directrices et normes sur le traitement de maintien à la méthadone, document du CPSNL (en anglais seulement) ; Lignes directrices de pratique : Suboxone® pour la dépendance aux opioïdes (en anglais seulement)

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Annexe 5 : Couverture et règlements provinciaux des régimes d'assurance-médicaments pour la prescription de la buprénorphine-naloxone

Province	Couverture	Critères de couverture	Exemption de l'article 56	Rôles professionnels
Colombie-Britannique	Prestation normale	Couverture ouverte pour le traitement de la dépendance aux opioïdes chez les adultes	Aucune exemption requise	Médecins Infirmières praticiennes
Alberta	Prestation normale	Couverture ouverte pour le traitement de la dépendance aux opioïdes chez les adultes	Aucune exemption requise	Médecins Infirmières praticiennes
Saskatchewan*	Couverture exceptionnelle	Couverture si la méthadone est contre-indiquée, non disponible ou inappropriée	Les prescripteurs doivent détenir une exemption de prescription de la méthadone OU avoir passé au moins une journée avec un autre médecin qui détient l'exemption de Santé Canada pour prescrire la méthadone.	Médecins
Manitoba	Prestation normale (partie 1, produit médicamenteux)	Couverture ouverte pour le traitement de la dépendance aux opioïdes chez les adultes	Les médecins doivent détenir une exemption pour prescrire la méthadone. Les infirmières praticiennes n'ont pas besoin de l'exemption.	Médecins Infirmières praticiennes
Ontario	Prestation générale	Couverture ouverte pour le traitement de la dépendance aux opioïdes chez les adultes	Aucune exemption requise	Médecins Infirmières praticiennes
Québec*	Médicaments exceptionnels codifiés	Couverture si la méthadone est contre-indiquée, non disponible ou inappropriée	Aucune exemption requise	Médecins

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Province	Couverture	Critères de couverture	Exemption de l'article 56	Rôles professionnels
Nouveau-Brunswick	Autorisation spéciale	Couverture si la méthadone est contre-indiquée, non disponible ou inappropriée	Aucune exemption requise	Médecins Infirmières praticiennes
Nouvelle-Écosse	Couverture exception-nelle (code pour la couverture immédiate)	Adultes de 18 à 24 ans : couverture pour le traitement de la dépen-dance aux opioïdes Adultes de plus de 24 ans : couverture si la méthadone est contre-indiquée, non disponible ou inappropriée	Aucune exemption requise	Médecins Infirmières praticiennes
Île-du-Prince-Édouard*	Autorisation spéciale	Adultes de 18 à 24 ans : couverture pour le traitement de la dépen-dance aux opioïdes Adultes de plus de 24 ans : couverture si la méthadone est contre-indiquée, non disponible ou inappropriée	Aucune exemption requise	Médecins
Terre-Neuve-et-Labrador *	Prestation ouverte	Couverture ouverte pour le traitement de la dépendance aux opioïdes chez les adultes	Aucune exemption requise	Médecins

**Les infirmières praticiennes de ces provinces ne sont pas autorisées à l'heure actuelle à prescrire la buprénorphine-naloxone pour traiter un TLUO. Cependant, les politiques sont en cours de révision et elles sont appelées à changer en raison des modifications aux règlements.*

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Sources (couverture) :

Colombie-Britannique : Formulaire de recherche dans l'outil PharmaCare de la Colombie-Britannique (en anglais seulement)

Alberta : Liste des prestations pharmaceutiques de l'Alberta (en anglais seulement)

Saskatchewan : Formulaire du régime d'assurances-médicaments de la Saskatchewan (en anglais seulement)

Manitoba : Consultation de la liste des médicaments du Manitoba

Ontario : Formulaire de l'Ontario sur les prestations pharmaceutiques, index comparatif des médicaments, version 42 (en anglais seulement)

Québec : Régime public d'assurances-médicaments — liste des médicaments

Nouveau-Brunswick : Formulaire des Régimes médicaments du Nouveau-Brunswick (en anglais seulement)

Nouvelle-Écosse : Formulaire des médicaments de la Nouvelle-Écosse (en anglais seulement)

Île-du-Prince-Édouard, Formulaire du Régime d'assurance-médicaments de l'Î.-P.-É. (en anglais seulement)

Terre-Neuve-et-Labrador : Programme sur les médicaments de prescription de T.-N.-L., base de données sur les produits médicamenteux (en anglais seulement)

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Annexe 6 : Lignes directrices provinciales sur la pratique clinique : recommandations pour la buprénorphine-naloxone

Tableau A6.1 Recommandations de dosages de la buprénorphine-naloxone

Remarque (1) : Le tableau ci-dessous résume les lignes directrices provinciales et nationales en vigueur sur les protocoles d'induction et de stabilisation relatifs à la buprénorphine-naloxone. ***Veuillez aussi lire la monographie de produit du Suboxone® pour connaître les normes sur le dosage approuvées par Santé Canada.***

Remarque (2) : Aux fins de simplicité, le dosage de la composante de buprénorphine seulement (en milligrammes) de la préparation de buprénorphine-naloxone est décrite (p. ex., 2 mg indiquent 2 mg de buprénorphine et 0,5 mg de naloxone).

	Induction (jour 1)	Induction et titrage (à compter du jour 2)	Dose de stabilisation
Lignes directrices du CAMH sur la pratique clinique du traitement à la buprénorphine-naloxone contre la dépendance aux opioïdes	**2 à 4 mg (jusqu'à 6 mg)** Réévaluez dans 1 à 3 heures ; évaluez la possibilité de prescrire une dose supplémentaire jusqu'à **8 mg maximum en tout le jour 1**. Cette augmentation peut comprendre 1 à 2 comprimés de 2 mg à emporter en prévision des symptômes de sevrage.	Réévaluez dans 1 à 3 jours à compter du jour 1. Si le suivi est effectué au troisième jour, écrivez l'ordonnance pour la même quantité que celle du jour 1 pour les 1 ou 2 prochains jours. Si d'importants symptômes de sevrage se poursuivent lors de la réévaluation, augmentez la dose à un **maximum de 8 mg supplémentaires (en moyenne une augmentation de 2 à 4 mg est requise)** aussitôt qu'au deuxième jour d'induction.	**En moyenne 8 à 12 mg/jour** **Max. de 24 mg/jour** Une fois la dose stable atteinte, il est possible d'évaluer la possibilité de donner une dose un jour sur deux (c.-à-d., doubler les doses les lundis, mercredis et vendredis et donner une seule dose le dimanche).

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Colombie-Britannique	La dose la plus fréquente pour commencer : **2 x 2 mg (4 mg en tout)** En cas de risque élevé de sevrage précipité ou abstinence en cours : **1 x 2 mg** OU utilisation d'un timbre de buprénorphine (p. ex., BuTrans®) à titre de traitement complémentaire. En cas de sevrage grave au moment de l'induction : **3 x 2 mg (6 mg en tout)** Si les symptômes de sevrage ne sont pas adéquatement soulagés après 1 à 3 heures, administrez une ou des doses supplémentaires, jusqu'à un **maximum de 12 mg en tout le jour 1**. Cette augmentation peut comprendre 1 à 2 comprimés de 2 mg à emporter en prévision des symptômes de sevrage.	Jour 2 : **Même dose totale que celle du jour 1, plus une ou deux doses supplémentaires de 4 mg toutes les 2 à 3 heures** au besoin pour soulager les symptômes tenaces de sevrage. **La dose totale maximale le jour 2 ne devrait pas dépasser 16 mg.** À compter du jour 3 : Même dose totale que le jour précédent. Au besoin (p. ex., symptômes tenaces de sevrage), répétez le calendrier d'induction d'augmentation de 4 mg avec une réévaluation toutes les 2 à 3 heures. Sinon, effectuez le titrage au besoin (en augmentant ou en diminuant de 2 à 4 mg à la fois) jusqu'à ce que vous trouviez la dose optimale*. **La dose cible est généralement de 12 à 16 mg/jour avant la fin de la première semaine.**	**Maximum de 24 mg/jour** ; documentation et justification claires requises pour dépasser 24 mg. Soulignons que les lignes directrices américaines indiquent que certains patients peuvent exiger des doses jusqu'à 32 mg par jour. Dans le cas des patients qui prennent des doses stables, on peut évaluer les possibilités suivantes : Doses remises un jour sur deux pour les patients qui prennent des doses stables **jusqu'à 12 mg (p. ex., remise de 24 mg maximum les jours indiqués)** et augmentation graduelle des doses sans supervision.
Saskatchewan **Manitoba** **Nouvelle-Écosse** **Île-du-Prince-Édouard** **Terre-Neuve-et-Labrador**	**Conformément aux lignes directrices du CAMH (voir ci-dessus)**		

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Québec	**2 à 4 mg** Réévaluez dans 2 ou 4 heures ; augmentez la dose de 2 à 4 mg supplémentaires à la fois, jusqu'à **8 mg maximum en tout le jour 1**.	La dose peut être augmentée de **2 à 4 mg tous les 2 à 4 heures** jusqu'à un **maximum de 8 à 16 mg/jour**, selon les symptômes du patient et sa consommation antérieure.	**En moyenne 12 à 16 mg/jour** **Max. de 24 mg/jour** Il faut souligner que la monographie de produit de Santé Canada précise une dose maximale de 24 mg/jour, mais les protocoles de différents pays (p. ex., États-Unis et Australie) mentionnent une dose maximale de 32 mg/jour. Dans le cas des patients bien stabilisés, il est possible d'administrer la buprénorphine : quotidienne ; tous les 2 jours (double dose) ; ou 3 fois par semaine (double dose les lundi et mercredi et triple dose les vendredis). La dose totale quotidienne **ne devrait pas dépasser 32 mg/jour**.

**Dose optimale : capacité à endurer des intervalles entiers de 24 heures entre les doses sans ressentir de symptômes de sevrage, sans intoxication aux médicaments ni sédation.*

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Tableau A6.2 Recommandations sur les visites cliniques, les AU et les doses à emporter de buprénorphine-naloxone

	Étape de traitement	Calendrier des visites cliniques	Calendrier des analyses d'urine (AU)	Doses à emporter
Colombie-Britannique	Induction : Jour 1	Prévoir le matin en semaine, ce qui permet de réévaluer en après-midi. Réévaluer après 30 ou 60 minutes après la première dose et 1 à 3 heures après la première dose.	**Au moins tous les mois** pendant l'induction et le titrage, jusqu'à ce qu'une dose stable soit atteinte, ou plus fréquemment au besoin.	Les doses à emporter peuvent être graduellement augmentées chez les patients stables sur le plan clinique avec des doses stables. **Fournissez en général la quantité pour 1 à 2 semaines de médicaments à la fois.** Certaines doses à emporter peuvent être incorporées au cours de l'induction lorsqu'il est impossible de faire des visites d'évaluation à de multiples reprises le même jour.
	Induction : À compter du jour 2	Réévaluer le matin, et si la dose est augmentée, toutes les 2 à 3 heures.		
	Une fois la dose optimale atteinte	Suivi une fois par semaine (ou plus fréquemment, au besoin).		
	Stabilisation	Continuer d'évaluer au moins toutes les 1 à 2 semaines ; peut diminuer la fréquence des visites de suivi au fur et à mesure que la stabilité clinique augmente.	Pour les patients qui reçoivent des doses sans supervision : **Au moins quatre AU hasard par année,** plus fréquemment en cas d'inquiétudes pour la sécurité.	
Saskatchewan, Nouvelle-Écosse, Île-du-Prince-Édouard, Terre-Neuve-et-Labrador	**Conformément aux lignes directrices du CAMH (voir ci-dessous)**			
Manitoba	**Conformément aux lignes directrices du CAMH (voir ci-dessous)**		Au moins 1 AU avant que le patient soit initié ; pour les patients dont la dose est stable et ceux qui reçoivent des doses sana supervision, minimum tous les 3 mois.	**≥2 mois de traitement à la méthadone** Deux premiers mois de traitement à la méthadone : une seule dose sans supervision par semaine (dimanche) Après au moins 2 mois : une dose supplémentaire tous les mois, chaque mois, jusqu'à un maximum de 6 doses par semaine (5 doses et celle du dimanche). Pour les patients dont la dose est très stable, ils peuvent recevoir jusqu'à deux semaines des doses à emporter.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

CAMH	Induction : Jour 1	Aussitôt que possible dans la journée, réévaluer 1 heure et 3 heures après la première dose.	En général, les AU doivent être pratiquées **pendant ou immédiatement après chaque rendez-vous des patients.** Des analyses plus ou moins fréquentes peuvent être pratiquées pour une raison qui se justifie sur le plan clinique.	Peuvent être données dès que le patient est stable sur le plan clinique. Augmentation progressive du nombre de doses sans supervision par semaine, jusqu'à un **maximum suggéré de 1 à 2 semaines de doses consécutives à emporter.** Veuillez lire la monographie de produit de Santé Canada pour connaître les directives sur les doses à emporter. Les doses à emporter doivent être remises une fois que le patient est suffisamment stable sur le plan clinique et est capable d'entreposer ses médicaments de manière sécuritaire. Les doses à emporter devraient être évaluées et passées en revue de manière régulière.
	Induction : À compter du jour 2	Réévaluer soit le jour 2 ou préparer une prescription de dose quotidienne supervisée pour les 1 à 2 prochains jours.		
	Induction	1 à 2 fois par semaine		
	Une fois dès que la dose est stabilisée	Toutes les 1 à 2 semaines		
	Dès que le patient est stable sur le plan clinique et admissible aux doses à emporter	Une fois tous les 1 à 3 mois ; au moins tous les 3 mois. Augmenter la fréquence des visites si le patient présente des signes d'instabilité sur le plan clinique.		
Québec	Induction : Jour 1	La dose initiale doit être donnée le matin ; Réévaluer 2 à 4 heures après la première dose.	L'AU doit être effectuée avant le traitement pour confirmer la prise d'opioïdes et **au hasard pendant les deux premiers mois de traitement.** La fréquence des AU est à la discrétion du clinicien. **Une fréquence de deux analyses par mois peut être utile.** Après les deux premiers mois d'AU négatives, les AU peuvent être effectuées au hasard selon la fréquence que le clinicien juge adéquate.	Peuvent être données une fois que le patient s'est montré apte à gérer ses médicaments et qu'il est stable sur le plan clinique. **Les doses non supervisées ne sont pas permises au cours des deux premiers mois** de traitement chez un nouveau patient. Après cette période, une première dose à emporter peut être accordée pour une période d'un mois. Une nouvelle dose à emporter peut être remise tous les mois, selon la stabilité des patients et les progrès du traitement. Un patient qui passe du TMM à celui à la buprénorphine-naloxone peut habituellement conserver le même nombre de doses à emporter que celui inscrit dans son calendrier de doses du TMM. **Maximum de 6 doses à emporter pour 7 jours** *Le médecin peut accélérer le calendrier de doses à emporter d'après son jugement clinique des progrès des patients en traitement et de leur stabilité, mais la justification de ces cas exceptionnels doit être documentée et il faut avertir le pharmacien.*
	Induction : À compter du jour 2	Quotidien ; réduire la fréquence au fil du temps.		
	Dès que le patient est stable	Un par trois mois		

Sources :

Colombie-Britannique : Lignes directrices sur la prise en charge clinique des TLUO (en anglais seulement)

Manitoba : Recommandations du Manitoba sur la pratique dans le traitement de maintien à la méthadone et à la buprénorphine (en anglais seulement)

CAMH : Lignes directrices du CAMH sur la pratique clinique du traitement à la buprénorphine-naloxone contre la dépendance aux opioïdes (en anglais seulement)

Québec : La buprénorphine dans le traitement de la dépendance aux opioïdes

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Annexe 7 : Ressources provinciales pour la consultation rapide avec des spécialistes en toxicomanie

Colombie-Britannique : Ligne d'accès rapide à l'expertise concertée (Rapid Access To Consultative Expertise Line [RACE])

- La ligne RACE permet aux praticiens de soins de premières lignes en Colombie-Britannique de communiquer rapidement avec des spécialistes et de recevoir des conseils sur le traitement, ce qui élimine souvent le besoin d'orienter les patients vers une consultation en personne avec un spécialiste ou au département d'urgence. Pour communiquer avec un spécialiste de la médecine en toxicomanie, les praticiens peuvent composer le numéro de la ligne RACE (604-682-2344) ou télécharger l'application RACE du site http://www.raceconnect.ca/race-app. Les médecins de soins de première ligne peuvent être admissibles à recevoir des crédits de FMC (Linking Learning to Practice) parce qu'ils utilisent le service RACE dans leur pratique auprès des patients.

- Pour obtenir de plus amples renseignements, les praticiens peuvent visiter le site de la ligne RACE : http://www.raceconnect.ca.

Champlain, Ontario et Terre-Neuve-et-Labrador : Service de consultation en ligne avec des spécialistes (Building Access to Specialists through eConsultation [BASE eConsult])

- Le service BASE eConsult est un outil en ligne sécuritaire qui permet aux praticiens de soins de première ligne de la région de Champlain en Ontario et de partout dans la province de Terre-Neuve-et-Labrador de communiquer rapidement avec des spécialistes au sujet de patients, ce qui élimine souvent le besoin d'obtenir un rendez-vous en personne. Par l'entremise de ce service, un praticien peut poser une question non urgente axée sur un patient à un spécialiste concerné. Il obtiendra la réponse à sa question dans les sept jours (le temps de réponse moyen est de 2 jours) de la part d'un spécialiste concerné. Selon la demande, le spécialiste peut :

    - Donner au praticien des conseils axés sur le patient au lieu de tenir une rencontre en personne ;

    - Demander des renseignements supplémentaires avant de pouvoir donner des conseils ; et/ou

    - Recommander la prise d'un rendez-vous officiel, auquel cas tous tests diagnostiques supplémentaires, traitements, etc. peuvent être exigés et réalisés avant le rendez-vous, ce qui permet d'avoir une visite plus efficace avec un spécialiste.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

- Grâce à ce service, les praticiens de soins de première ligne peuvent communiquer avec les spécialistes de la médecine de la toxicomanie qui ont de l'expérience avec le traitement à la méthadone et à la buprénorphine.

- Pour obtenir de plus amples renseignements au sujet de ce service ou pour en faire partie, les praticiens de soins primaires peuvent écrire à l'adresse econsultsupport@lhinworks.on.ca ou visiter le site http://www.champlainbaseeconsult.com/.

- Pour obtenir de plus amples renseignements au sujet de ce service à Terre-Neuve-et-Labrador ou pour en faire partie, les praticiens de soins primaires peuvent écrire à l'adresse jcook@nlma.nl.ca ou visiter le site http://www.nlma.nl.ca/Physicians/eConsult/.

Alberta : Références, accès, conseil, placement, information et destination (Referral, Access, Advice, Placement, Information & Destination [RAAPID])

- RAAPID permet aux médecins de première ligne et aux infirmières praticiennes de l'Alberta d'avoir accès à des spécialistes en dépendances aux opioïdes pour une consultation par téléphone. Les praticiens peuvent appeler ce service de consultation pour obtenir des conseils concernant :

  - L'initiation et la gestion du TAO ;

  - La prescription des médicaments, tels la buprénorphine-naloxone, la méthadone ou la naloxone ;

  - Le traitement des patients avec une dépendance opioïde existante ;

  - La gestion du sevrage et l'examen du TAO

- Des médecins spécialisés en médecine de la toxicomanie sont disponibles :

  - Du lundi au vendredi de 8 h à 22 heures

  - Week-ends et jours fériés de 8 h à 18 heures

- Pour accéder à ce service, les praticiens au nord de Red Deer peuvent appeler RAAPID North au 1-800-282-9911 ou 780-735-0400. Les praticiens dans et au sud de Red Deer peuvent faire appel au RAAPID South au 1-800-661-1700 ou au 403-944-4488.

- Pour plus d'informations, visitez le site www.albertahealthservices.ca/info/Page15558.aspx

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Annexe 8 : Critères symptomatiques du DSM-5 pour le diagnostic clinique des troubles liés à l'usage d'opioïdes (TLUO)

Pour être admissibles aux traitements à la méthadone, à la buprénorphine-naloxone ou à la morphine orale à libération lente, les patients doivent répondre aux critères du DSM-5 sur les TLUO.

Critères symptomatiques du DSM-5 pour le diagnostic clinique des troubles liés à l'usage d'opioïdes (TLUO) [1]

1	Les opiacés sont souvent pris en plus grandes quantités ou pendant une période plus prolongée que prévu.	**La gravité du TLUO** LÉGER : Présence de 2 à 3 symptômes. MOYEN : Présence de 4 à 5 symptômes. GRAVE : Présence de 6 symptômes ou plus.
2	Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'usage d'opiacés.	
3	Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir des opiacés, à utiliser des opiacés ou à récupérer de leurs effets.	
4	Envie impérieuse (*craving*) ou fort désir d'utiliser les opiacés.	
5	Usage répété d'opiacés conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.	
6	Usage continu d'opiacés malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets des opiacés.	
7	Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importants sont abandonnées ou réduites à cause de l'usage des opiacés.	
8	Usage répété d'opiacés dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.	
9	L'usage d'opiacés est poursuivi bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par les opiacés.	
10	Tolérance*, définie par l'un des symptômes suivants : Besoin de quantités notablement plus fortes d'opiacés pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré. Effet notablement diminué en cas d'usage continu de la même quantité d'opiacés.	
11	Sevrage* caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes : Syndrome de sevrage caractéristique des opiacés. Les opiacés (ou une substance très proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.	

** Ce critère ne s'applique pas aux personnes qui prennent des opioïdes uniquement sous surveillance médicale appropriée*

1 **Reproduit avec la permission de :** American Psychiatric Association, *DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux,* 5e édition, Arlington, Virginia, American Psychiatric Publishing, Inc.Appendix 9: Guideline methodology and development process

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Annexe 9 : Méthodologie sous-jacente aux lignes directrices et processus d'élaboration

Financement

L'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (ICRAS) des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) a entièrement financé les activités d'élaboration des lignes directrices à partir des propres fonds des pôles régionaux (Colombie-Britannique, Ontario, Prairies et Québec-Atlantique), sans la contributionde l'industrie pharmaceutique ou d'intervenants qui y seraient associés.

Sélection du comité de révision

Les chercheurs principaux désignés (CPD) de chacun des pôles de l'ICRAS ont nommé un délégué clinique pour coordonner la formation du comité et ses activités de révision dans chaque région (tableau 1a). Les CPD et les délégués cliniques, ci-après le groupe d'élaboration des lignes directrices (GELD), ont identifié et invité entre 7 et 13 experts de chaque région pour former un comité régional d'élaboration des lignes directrices (tableau 1b). Quarante-quatre praticiens cliniques et intervenants importants ont été invités à participer aux comités régionaux d'élaboration, y compris des praticiens des soins primaires, des médecins en médecine de la toxicomanie et des psychiatres, des infirmières praticiennes et des infirmières autorisées, des travailleurs sociaux, des pharmaciens, des gestionnaires de programme et des administrateurs ainsi que des responsables de l'élaboration de politiques. Les 44 invités ont rempli les déclarations et les évaluations de conflit d'intérêts avant de participer. Parmi les 44 invités, 43 ont rempli le processus complet d'élaboration, d'examen et d'approbation des lignes directrices. Les membres des comités régionaux ont examiné et discuté des lignes directrices par courrier électronique et téléconférence. Le personnel de l'ICRAS a fourni un soutien administratif et pour les activités du comité.

Tableau 1a. Liste des membres du comité régional d'élaboration des lignes directrices de l'ICRAS*

Région	Délégué clinique
Colombie-Britannique CPD : Evan Wood, M.D., Ph. D.	Keith Ahamad, MD
Ontario CPD : Benedikt Fischer, Ph.D.	Peter Selby, MBBS, MHSc
Prairies CPD : T. Cameron Wild, Ph. D.	Ginette Poulin, RD, MD
Québec-Atlantique CPD : Julie Bruneau, M.D., MSc	Marie-Ève Goyer, MD, MSc

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Tableau 1 b. Liste des membres du comité régional d'élaboration des lignes directrices de l'ICRAS*

Région	Membres du comité
Colombie-Britannique	Nadia Fairbairn, MD, FRCPC, CISAM Ramm Hering, MD, MSc, CCFP, Dip. PH, Dip. ABAM, FASAM, CCSAM Leslie Lappalainen, MD, CCFP, Dip. ABAM Zak Matieschyn, BSN, MN, RN, NP(Family) Nader Sharifi, MD, CCFP, Dip. ABAM Kenneth W. Tupper, PhD
Ontario	Sharon Cirone, MD Curtis Handford, MD, CCFP, MHSc Meldon Kahan, MD, CCFP, FRCPC Alice Ordean, MD, CCFP, MHSc, FCFP, Dip. ABAM, FASAM Kathy Pouteau, MD, DTMH Sheryl M. Spithoff, MD Beth A. Sproule, BScPhm, PharmD
Prairies	Marita Athaide, BN, BGS, MD, CCFP, FCFP Kulvir Badesha, MD, FRCPC, ABAM Candidate Peter R. Butt, MD, CCFP, FCFP Laura D. Evans, MD, CCFP, Dip. ABAM, CCSAM, CISAM Morag Fisher, MBChB, CCSAM Michael R. Isaac, MD, MPH, FRCPC Ronald Lim MD, CCFP, Dip., ABAM, FASAM, DFISAM, CCSAM Richard A. Martin, MD, CCFP, FCFP Matt Rose, MD, CCFP Michael Trew, MD, FRCPC

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Québec-Atlantique	Peter Barnes, MD, MEd, CCFP
	Patrick Boudreault, BPharm, MSc
	Joeseph Cox, MD, MSc, FRCPC, FASAM
	Jacques Dumont, MD, CCFP
	Serge Dupont, MD
	Samuel Hickcox, MD
	Bruce Hollett, MD
	Peter Hooley, MD, CCFP
	David Martell, MD, CCFP
	Lynn Miller, DNP, NP, FRE
	Marie-Chantal Pelletier, MD, LLB
	Duncan Webster, MD, MA, FRCPC

**Remarque : Les membres des comités ont participé à titre personnel aux activités d'élaboration des lignes directrices, et non comme des représentants de leurs institutions respectives.*

Politique sur les conflits d'intérêts

Le document *Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts* du Guidelines international Network[1] a servi de cadre à l'élaboration de la directive sur les conflits d'intérêts. À cette fin, on a demandé aux membres du comité de divulguer toutes les sources et les montants des rémunérations directes et indirectes provenant de l'industrie, d'entreprises à but lucratif et d'autres organismes (p. ex., conflits financiers directs) depuis les cinq dernières années et qui auraient été susceptibles de créer de réels risques ou des risques possibles ou perçus de biais. De plus, on a aussi demandé aux membres du comité de déclarer tous conflits d'intérêts indirects, comme les promotions dans les universités, les revenus cliniques ainsi que les états professionnels ou publics susceptibles d'avoir une incidence sur l'interprétation des données probantes et sur la formulation des recommandations.

Avant que l'ébauche des lignes directrices ne soit diffusée aux fins de révision, deux membres du personnel de l'ICRAS ont passé en revue de façon indépendante les formulaires de déclaration afin de déterminer qui des membres devaient être exclus du processus en raison de relations financières actuelles ou continues (p. ex., un emploi, une consultation rémunérée, une participation à un comité consultatif, possession d'actions, une propriété intellectuelle) auprès d'organismes industriels ou commerciaux qui en théorie pourraient tirer profit des recommandations contenues dans les présentes lignes directrices. Conformément aux normes de l'Institute of

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Medicine relatives à l'élaboration de lignes directrices de pratique clinique exemplaires et dignes de confiance pour la pratique clinique[2], toute personne qui entretient actuellement une relation continue avec l'industrie, reçoit une rémunération quelconque ou un soutien autre que financier de l'industrie depuis les douze derniers mois ou qui a déjà reçu une somme considérable ou un soutien autre que financier de l'industrie (c'est-à-dire avoir reçu plus de 10 000 $ ou une valeur équivalente totale au cours des cinq dernières années) a été exclue du comité sur les lignes directrices avant que le processus de révision ne commence. Aucun des membres du comité n'a été exclu au cours du dépistage initial puisque personne ne répondait aux critères d'exclusion.

Résumé des divulgations

Les divulgations des 43 membres du comité n'ont révélé aucun conflit d'intérêts direct, actuel ou continu, y compris celles des quatre chercheurs principaux désignés des pôles de l'ICRAS qui ont participé au processus de révision après l'évaluation de leur participation au comité. En tout, cinq personnes ont déclaré des conflits d'intérêts directs antérieurs, soit des rémunérations aux fins de consultation ou de services de conseiller technique auprès de l'entreprise Indivior Inc. (*n=2*, fourchette de rémunération totale, entre 3 000 et 7 000 $) et/ou d'honoraires touchés ou de frais perçus pour avoir participé à un comité d'experts ou à un séminaire de formation (*n=4*, fourchette de rémunération totale, entre 1 000 et 2 000 $) pour le compte d'Indivior Inc. au cours des cinq années qui ont précédé leur participation au comité (une personne a touché à la fois une rémunération de consultation et des frais de formation). Aucun de ces conflits d'intérêts n'a eu lieu dans les 12 mois qui ont précédé leur participation au comité. Personne n'a déclaré d'emploi antérieur (pour eux-mêmes ou un membre de leur famille), d'intérêts d'investissement, de subventions de recherche, de soutien non financier pour la recherche ou un programme (p. ex., des équipements, des voyages, le salaire des employés ou des installations) ou de propriétés intellectuelles avec l'industrie ou un organisme commercial quelconque susceptible de tirer profit des recommandations des présentes lignes directrices.

En ce qui a trait aux sources indirectes de biais ou d'intérêts potentiels, 31 personnes en tout ont divulgué des intérêts particuliers relativement au contenu des lignes directrices, surtout aux connaissances particulières (p. ex., celles des cliniciens en médecine de la toxicomanie et des experts universitaires en toxicomanie), à la participation aux comités et aux programmes provinciaux de TAO ou aux sujets de recherche de prédilection des membres sélectionnés du comité de révision. Lors de l'évaluation des conflits d'intérêts ou biais indirects potentiels divulgués, aucun n'a été jugé comme suffisamment pertinent pour justifier l'exclusion des membres du comité.

Atténuation des risques

Lors de l'évaluation des déclarations, aucun des conflits d'intérêts potentiels divulgués n'a été jugé comme un motif suffisant pour justifier l'exclusion d'un membre du comité, surtout en raison

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

de la rémunération modeste antérieure et compte tenu du fait que personne n'en touchait au moment d'y participer. Afin d'atténuer tous risques de biais réels, potentiels ou perçus, les cinq personnes qui ont divulgué des conflits d'intérêts financiers directs ont participé aux premières rondes de revue et de révision de l'ébauche, mais on leur a demandé de se retirer du processus de la dernière révision et d'approbation des lignes directrices. Les 38 autres membres du comité sans conflit d'intérêts directs ont passé en revue et approuvé le contenu des lignes directrices et les recommandations cliniques.

Références

1 Schünemann H. J., Al-Ansary L. A., Forland F., *et coll.*, "Guidelines International Network: Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts in Guidelines", *Ann Intern Med 2015*, vol. 163, p. 548–553.

2 Institute of Medicine of the National Academies, Board on Health Care Services, Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, *Clinical practice guidelines we can trust*, éditeurs, Graham, R., Mancher, M., Wolman, D. M., Greenfield, S., Steinberg, E., Washington, D. C., National Academies Press, 2011. https://www.nap.edu/read/13058/chapter/1, page consultée le 21 juin 2017.

Élaboration du contenu

Le GELD a passé en revue les éléments suivants et il a obtenu un consensus à leur sujet avant d'en faire part aux comités régionaux :

Public cible

Les lignes directrices s'adressent aux médecins canadiens ainsi qu'aux professionnels des soins infirmiers et de soins de santé paramédicaux qui ont une formation spécialisée en médecine de la toxicomanie et ceux qui n'ont n'en pas. De plus, les lignes directrices ont pour but de servir de ressource pour les responsables des politiques et les gestionnaires de soins de santé au Canada qui conçoivent des stratégies et des programmes provinciaux pour mieux répondre aux besoins de la médecine de la toxicomanie d'une manière structurante et fondée sur les données probantes.

Objectif

L'objectif des présentes lignes directrices est de fournir des recommandations étayées de faits actuels et révisés de manière rigoureuse pour le spectre entier des interventions médicales et psychosociales dans le traitement des TLUO. Ce faisant, elles visent à donner aux prestataires de soins de santé des directives exhaustives pour l'instruction et les soins cliniques qui touchent le continuum des soins relatifs à la toxicomanie au pays, ce qui par la suite améliorera l'accès des familles et des patients aux traitements fondés sur les faits et réduira les les effets délétères considérables liés à l'usage d'opioïdes au Canada.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Portée

Les lignes directrices passent en revue les données scientifiques et cliniques sur les différentes méthodes de traitement de TLUO, dont les pharmacothérapies orales agonistes et antagonistes ainsi que les stratégies de prise en charge du sevrage, les interventions psychosociales, les groupes d'entraide et les traitements en établissement. Les lignes directrices portent principalement sur le traitement des TLUO sans complications chez les adultes et les jeunes ainsi que chez les femmes enceintes. D'autres recherches seront nécessaires pour étoffer et mettre en œuvre des pratiques exemplaires auprès d'autres populations particulières, notamment les personnes incarcérées, les personnes âgées et les Autochtones (p. ex., des méthodes de soins respectueuses sur le plan culturel) ainsi que les personnes atteintes de troubles médicaux et mentaux concomitants, y compris les troubles liés à la consommation d'alcool et de drogues et les maladies mentales graves.

De plus, les TAO injectables fondés sur les données probantes (soit la diacétylmorphine et l'hydromorphone) ne sont pas prises en compte. Ces méthodes exigent des connaissances cliniques approfondies et une infrastructure du réseau de la santé. Compte tenu des coûts des autres options de traitement injectable, comme la naltrexone à libération prolongée et les formulations de dépôt de buprénorphine, et de la difficulté pour les patients à y avoir accès, elles ne font pas l'objet des présentes lignes directrices.

Stratégie de recherche documentaire

Les lignes directrices nationales s'appuient sur deux documents de la Colombie-Britannique, soit le rapport Vancouver Coastal Health/Providence Health Care Guideline for Clinical Management of Opioid Addiction, publié en novembre 2015, et les directives Guideline for the Clinical Management of Opioid Use Disorder du BC Centre on Substance Use/Ministry of Health, publié en février 2017. Ces documents provinciaux s'appuient sur une première revue de la documentation de recherché en novembre 2014, suivie de recherches dans la littérature en janvier 2015 et en juin 2016. En ce qui a trait aux lignes directrices nationales de l'ICRAS, des recherches dans la littérature mise à jour ont été effectuées en juin et en novembre 2016.

Pour chacune des onze recommandations, les termes de recherche pertinents ont été identifiés et des stratégies de recherche structurées ont été menées à travers les bases de données PubMed, ISI Web of Science et Cochrane Library (c.-à-d., le Cochrane Central Register of Controlled Trials). Les références identifiées ont été triées en utilisant une approche hiérarchique, priorisant dans l'ordre : les méta-analyses et revues systématiques d'essais contrôlés randomisés, suivies par les essais contrôlés randomisés individuels, les études quasi-expérimentales, les études de cohortes observationnelles prospectives et rétrospectives, et les opinions d'experts (c.-à-d., les lignes directrices de pratique clinique, les documents de prise de position et les déclarations de consensus émis par une organisation ou une autorité professionnelle reconnue).

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Les recherches exploratoires initiales ne comportaient aucune restriction temporelle entre la date d'indexation de la publication (variable en fonction de la base de données utilisée) et la date où la recherche était menée. Les résultats ont été évalués de manière cumulative et dans l'ordre, à partir de la date de publication la plus récente, en utilisant une approche hiérarchique. Suite à l'identification d'une revue systématique ou méta-analyse pertinente et de haute qualité pour un sujet donné, une question clinique ou une recommandation, une recherche documentaire structurée a été effectuée afin d'inclure les études qui auraient été publiées entre la date de la fin de la revue et la période couverte par ces lignes directrices. Ces recherches supplémentaires ont été complétées par l'examen des critères de sélection et de toutes les citations incluses / exclues dans la revue ou méta-analyse, ainsi que par l'examen de toutes les études citant cette revue systématique ou méta-analyse. Le processus d'examen et de recherche supplémentaire décrit ci-dessus a été utilisé pour chacune des méta-analyses ou revues systématiques pertinentes et de haute qualité ayant été identifiées pour une recommandation donnée. Les membres du personnel de l'ICRAS (de 2 à 4 personnes) ont étudié la documentation, examiné les titres, les résumés et le texte intégral de la recherche documentaire de façon indépendante, et ont préparé les résumés des données probantes aux fins d'examen et de considération par les membres du comité de révision des lignes directrices.

Note : Les termes utilisés pour la recension des écrits nécessaire à l'élaboration de ces lignes directrices étaient en anglais (voir Annexe 9 en anglais). Une traduction française des mots clés vous est proposée pour toutes les recommandations, dans chacune des sections ci-dessous afin de faciliter la lecture et la compréhension du processus d'élaboration et d'évaluation des recommandations.

Élaboration et évaluation des recommandations

Les recommandations ont été élaborées et classées à l'aide de l'outil GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)[1-3], grâce à un processus de consensus itératif. Tout d'abord, les chercheurs principaux désignés des pôles de l'ICRAS ont élaboré des recommandations provisoires et attribué des cotes GRADE en consultation avec les délégués cliniques des comités de révision régionaux. Les recommandations ont ensuite été examinées par les membres du comité de révision des lignes directrices, tel que décrit ci-dessous, en deux cycles de révision consécutifs.

Afin de déterminer la qualité des données probantes, les critères de l'outil GRADE s'appuient surtoute une gamme de facteurs (plans d'études, rapports risques/avantages, biais potentiels, portée et cohérence des résultats) pour déterminer les degrés de qualité (élevé, moyen, faible et très faible), décrits dans le tableau 2[1-3].

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

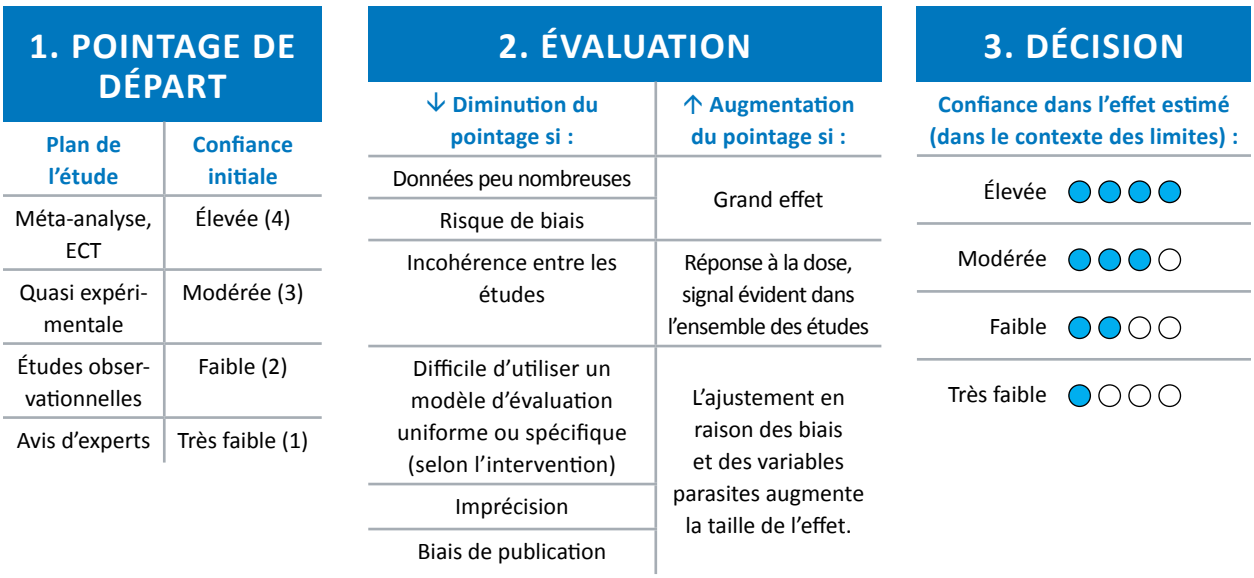
Tableau 2. Hiérarchie de l'outil GRADE sur la qualité des données probantes[1-3]

Degré de qualité	Definition
Élevé	Nous avons confiance que l'effet réel soit très près de l'effet estimé.
Moyen	Nous avons modérément confiance en l'effet estimé : il est vraisemblable que l'effet réel soit près de l'effet estimé, mais il est possible qu'il soit aussi très différent de lui.
Faible	Nous avons une confiance limitée en l'effet estimé : l'effet réel peut être très différent de l'effet estimé.
Très faible	Nous avons très peu confiance en l'effet estimé : il est vraisemblable que l'effet réel soit très différent de l'effet estimé.

Des revues Cochrane, qui s'appuient sur l'outil GRADE pour évaluer la qualité des données probantes, étaient disponibles pour la plupart des recommandations des présentes lignes directrices. Lorsque disponibles ces revues ont servi de base de référence pour l'attribution d'une cote initiale sur la qualité des données probantes pour les recommandations correspondantes. Les données de recherche supplémentaires ont été prises en compte lors de l'élaboration des recommandations finales et de l'attribution des cotes GRADE pour la qualité des données probantes et le poids des recommandations qui sont présentés en détails ci-dessous.

Dans le cas où d'autres recherches ont été incluses dans le processus d'évaluation de la qualité (p. ex., pour le traitement à la morphine orale à libération lente, les interventions de traitement psychosocial), l'outil GRADE a été utilisé comme suit : les recherches par type d'études (c.-à-d. les méta-analyses et les ECR, les études quasi expérimentales, les études observationnelles et les avis des experts) et leurs degrés de confiance estimés ont été ajoutés (élevé, moyen, faible et très faible) aux estimations sur l'effet du traitement. Par la suite, les facteurs qui accroîtraient ou diminueraient le degré de confiance ont été pris en compte. Les facteurs qui font diminuer le degré de confiance comprennent le risque de biais, les ECR non uniformes, son caractère indirect et les biais de publication. Les facteurs qui le font augmenter sont l'importance accrue de l'effet et un effet observé de réponse à la dose. Les cotes de qualité reflètent la confiance dans l'effet estimé dans le contexte des biais et des limites relevés, comme ils sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors



L'outil GRADE s'appuie sur un système binaire pour classer le poids des recommandations, soit fort ou faible. Il est important de souligner que, bien que la qualité des données probantes soit un important facteur pour déterminer le poids des recommandations, les mentions « fort » ou « faible » dans ce cas ne font pas exclusivement référence à la qualité des données probantes sous-jacentes à une recommandation donnée. D'autres facteurs sont pris en compte. Afin de déterminer le poids des recommandations, les études précédentes tenaient compte de facteurs tels que la qualité des données probantes, les rapports risques/avantages, de coûts ainsi que de valeurs et préférences, et le GELD en a fait autant comme le montre le tableau 3.

Tableau 3. Critères de l'outil GRADE pour déterminer le poids des recommandations[1-3]

Facteur	Explication
Équilibre entre les effets désirables et indésirables	Plus la différence entre les effets désirés et non désirés est accentuée, plus il est vraisemblable qu'une recommandation au poids lourd soit justifiée. Plus le gradient est faible, plus il est vraisemblable qu'une recommandation au poids faible soit justifiée.
Qualité des données probantes	Plus la qualité des données probantes est élevée, plus il est vraisemblable qu'une recommandation au poids lourd soit justifiée.
Valeurs et préférences	Plus les valeurs et les préférences varient ou plus elles affichent un degré d'incertitude élevé, plus il est vraisemblable qu'une recommandation au poids faible soit justifiée.

Vous trouverez ci-dessous des exemples d'interprétation du poids des recommandations (forte vs faible) par différents publics cibles ou des groupes d'utilisateurs (adaptation de Guyatt *et coll.*, 2008a).

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Une recommandation **FORTE** signifie que :

- Pour les **PATIENTS** : La plupart des personnes dans cette situation voudront suivre la recommandation alors que peu d'entre elles ne le voudront pas. Si on ne vous offre pas cette intervention, vous devriez en discuter avec votre prestataire de soins.

- Pour les **CLINICIENS** : La plupart des patients devraient recevoir le plan d'action recommandé. À titre d'exemple, dans ce cas, il ne serait pas nécessaire d'avoir recours à un algorithme ou à un outil de prise de décision. Les avantages associés au plan d'action recommandé supplantent de toute évidence les avantages d'autres types d'interventions.

- Pour les **GESTIONNAIRES DE SOINS DE SANTÉ** : La recommandation peut être adoptée comme une politique dans la plupart des cas.

Une recommandation **FAIBLE** signifie que :

- Pour les **PATIENTS** : La plupart des personnes dans cette situation voudront suivre la recommandation alors que beaucoup d'entre elles ne le voudront pas.

- Pour les **CLINICIENS** : Vous devrez reconnaître que des choix différents conviendront à différents patients et que vous devez aider chacun des patients à prendre une décision sur la prise en charge qui correspond à ses valeurs et à ses préférences. Dans ce cas, il serait avantageux d'avoir recours à un algorithme ou à un outil de prise de décision pour déterminer le meilleur plan d'action.

- Pour les **GESTIONNAIRES DE SOINS DE SANTÉ** : L'élaboration de politiques exigera énormément de discussions et reposera sur la participation de nombreux intervenants.

Références

1 Alonso-Coello, P., Oxman, A. D., Moberg, J., *et coll.*, "GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well-informed healthcare choices". 2: Lignes directrices sur la pratique clinique, *BMJ*, 2016, p. 353.

2 Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., *et coll*. "GRADE: Going from evidence to recommendations", *BMJ*, 2008A, vol. 336, n° 7652, p. 1049–1051.

3 Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., *et coll*. "GRADE: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians?", *BMJ*, 2008B, vol. 336, n° 7651, p. 995-999B.

Recommandations et fondement détaillé des cotes attribuées aux données probantes

1. Amorcer un traitement par agonistes opioïdes (TAO) avec la buprénorphine-naloxone, si possible, afin de réduire le risque de toxicité, de morbidité et de mortalité, et pour faciliter une prise plus sécuritaire des doses sans supervision/à emporter.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Question clinique: Devrait-on offrir la buprénorphine-naloxone comme option de première ligne pour un traitement par agoniste opioïde chez les personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes?

Population: Hommes et femmes adultes atteints d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes (TLUO) diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5, quelle que soit sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et utilisant principalement de l'héroïne illégale ou des opioïdes pharmaceutiques, prescrits ou vendus illicitement, par n'importe quelle voie d'administration (p. ex., injection, inhalation, ingestion). Les études incluses sont celles ayant recruté des personnes atteintes d'un TLUO diagnostiqué conformément au DSM-IV ou DSM-5, et qui recevaient un traitement par agoniste opioïde (TAO) au moment de leur recrutement dans l'étude. Les études ayant recruté des femmes enceintes ont été exclues.

Contexte: Études menées dans divers milieux de traitement, y compris des cliniques de soins de première ligne et des cliniques externes communautaires, des programmes spécialisés de traitement de la dépendance, soit en milieu ambulatoire ou en établissement, des centres de traitement et des programmes hospitaliers. Aucune restriction géographique n'a été appliquée.

Intervention: Thérapie à long terme (c.-à-d., «de maintien») avec de la buprénorphine ou de la buprénorphine-naloxone.

Comparateur (Contrôle ou Expérimental): Thérapie à long terme (c.-à-d., «de maintien») avec un placebo, de la méthadone, le traitement habituel, ou une diminution à court terme de la dose de buprénorphine, ou sans aucun traitement.

Résultats pertinents: Résultats primaires – adhérence au traitement, abstinence ou réduction de l'usage illicite d'opioïdes; Résultats secondaires - effets secondaires, événements indésirables, morbidité et mortalité; Autres résultats- coûts directs et indirects, accès / recours aux services de santé.

Types d'études: Méta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études quasi-expérimentales ou études de cohortes observationnelles (prospectives et rétrospectives).

Stratégie de recherche: Les stratégies de recherche, les termes et le vocabulaire propres à chacune des bases de données (PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library) ont été utilisés pour rechercher la population (personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes), l'intervention et le comparateur (buprénorphine ou buprénorphine-naloxone versus placebo, méthadone) et le type d'étude (méta-analyse, revue systématique, essai contrôlé randomisé, étude quasi-expérimentale, étude de cohorte observationnelle prospective ou rétrospective).

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour la population: trouble lié à l'usage d'opioïdes, dépendance aux opioïdes, abus d'opioïdes – puis avec substitution du mot opioïdes par opiacés et par le nom d'un opioïde spécifique (par exemple l'héroïne).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour l'intervention: traitement agoniste aux opioïdes, traitement de substitution aux opioïdes, traitement de remplacement aux opioïdes – puis avec substitution du mot traitement par thérapie, opioïde par opiacés et, lorsque pertinent, par le nom du médicament agoniste opioïde spécifique (p. ex., méthadone, buprénorphine, buprénorphine-naloxone).

Qualité des données probantes: Élevée; Poids de la recommandation: Élevé. *Les données probantes appuyant l'initiation d'un traitement de première ligne avec la buprénorphine-naloxone pour les personnes ayant un trouble lié à l'usage d'opioïdes, jugées de* ***qualité élevée*** *par le comité de révision des recommandations, proviennent: a) de revues systématiques d'essais cliniques randomisés portant sur l'innocuité et l'efficacité de la buprénorphine comparativement au placebo ou à la méthadone dans le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes[28,30,31,77]; b) de revues systématiques, rapports toxicologiques, données de pharmacovigilance après la mise en marché ou données portant sur l'innocuité et comparant le risque relatif d'effets secondaires, d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses entre la buprénorphine et la méthadone[28,30,31,52,53,77,102,105,114,116,Table1-4], c) de revues systématiques, données de pharmacovigilance après la mise en marché ou données portant sur l'innocuité et comparant le risque relatif de détournement vers une autre personne et le public entre la buprénorphine et la méthadone[60,88,Table1-7,Table1-8], d) de cohortes rétrospectives et d'études des registres nationaux / régionaux comparant le risque relatif de mortalité par surdose entre la buprénorphine et la méthadone3[3-43,54,56,85,86], e) d'essais cliniques randomisés comparant l'innocuité et l'efficacité d'un schéma posologique à prise supervisée ou non pour la buprénorphine-naloxone[89,91,93], f) d'une revue systématique des études de cohorte prospectives et rétrospectives rapportant l'innocuité et l'efficacité des schémas posologiques à prise non supervisée pour la buprénorphine[90,92,97], et g) de l'opinion d'experts[18,76,80,81,Table1-3,Table1-11].*

La qualité des données examinées ci-dessus a été prise en compte dans l'évaluation du poids de cette recommandation, de même que les données probantes identifiées par les recherches supplémentaires, y compris: a) de vastes études observationnelles sur l'utilisation des services de santé, la rentabilité et les coûts pour les patients lors d'un traitement à long terme avec la buprénorphine par rapport au traitement à long terme avec la méthadone[Table1-16,Table1-17], et b) des essais cliniques randomisés et des études observationnelles portant sur l'efficacité et la rentabilité de l'administration de buprénorphine-naloxone avec ou sans supervision[89,90,94], des consultations informelles tenues par les quatre pôles de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario et Québec-Atlantique) avec les parties prenantes (p. ex., cliniciens, personnes avec une expérience vécue d'utilisation présente ou passée de médicaments opioïdes, individus et membres de la famille ayant été affectés par un TLUO, décideurs politiques, chercheurs, etc.) ainsi que l'avis d'experts du comité de révision des lignes directrices.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

2. Dans le cas où la buprénorphine-naloxone est peu ou partiellement efficace, envisager une transition vers un traitement avec à la méthadone.

Question clinique: Devrait-on offrir une transition vers un traitement avec la méthadone aux personnes atteintes d'un TLUO chez qui la buprénorphine-naloxone n'apporte pas les effets thérapeutiques attendus?

Population: Hommes et femmes adultes atteints d'un TLUO diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5, quelle que soit sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et utilisant principalement de l'héroïne illégale ou des opioïdes pharmaceutiques, prescrits ou vendus dans la rue, par n'importe quelle voie d'administration (p. ex., injection, inhalation, ingestion). Les études incluses sont celles ayant recruté des patients souffrant d'un TLUO confirmé selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5 et participant à un traitement par agoniste opioïde au moment de leur recrutement dans l'étude. Les études ayant recruté des femmes enceintes ont été exclues.

Contexte: Études menées dans divers milieux de traitement, y compris des cliniques de soins de première ligne et des cliniques externes communautaires, des programmes spécialisés de traitement de la dépendance en milieu ambulatoire ou en établissement, des centres de traitement et des programmes hospitaliers. Aucune restriction géographique n'a été appliquée.

Intervention A: Thérapie à long terme (c.-à-d., «de maintien») avec la buprénorphine ou la buprénorphine-naloxone.

Comparateur (Contrôle ou expérimental) A: Un traitement à long terme (c.-à-d., «de maintien») avec un placebo, de la méthadone, le traitement habituel ou sans aucun traitement.

Intervention B: Transition d'une thérapie à long terme avec la buprénorphine ou la buprénorphine-naloxone vers la méthadone.

Comparateur (Contrôle ou expérimental) B: Traitement habituel.

Résultats pertinents: Résultats primaires - adhérence au traitement, abstinence ou réduction de l'usage illicite d'opioïdes; Résultats secondaires - effets secondaires, événements indésirables, morbidité, mortalité; Autres résultats - coûts directs et indirects, utilisation des services de santé.

Type d'étude: Méta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études quasi-expérimentales ou études de cohortes observationnelles (prospective et rétrospective).

Stratégie de recherche: Les stratégies de recherche, les termes et le vocabulaire propres

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

à chacune des base de données (PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library) ont été utilisés pour rechercher la population (personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes), l'intervention et le comparateur (A: buprénorphine ou buprénorphine-naloxone versus placebo, méthadone, traitement habituel, aucun traitement ; B: transition de la buprénorphine ou buprénorphine-naloxone vers la méthadone versus traitement habituel), ainsi que le type d'étude (méta-analyse, revue systématique, essai contrôlé randomisé, étude quasi-expérimentale, étude de cohorte observationnelle).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour la population: le trouble d'utilisation des opioïdes, la dépendance aux opioïdes, l'abus d'opioïdes – puis avec la substitution du mot opioïdes par opiacés et par un type d'opioïde spécifique (p. ex., l'héroïne).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour l'intervention: A: traitement par agoniste opioïde, traitement de substitution aux opioïdes, traitement de remplacement aux opioïdes – puis avec substitution du mot traitement par thérapie, opioïdes par opiacés et par un médicament agoniste opioïde spécifique (p. ex., méthadone, buprénorphine, buprénorphine-naloxone), selon le cas; B: traitement par agoniste opioïde et cessation, induction, rotation, transition, et transfert – puis avec substitution des termes tel que décrit en A.

***Qualité des données probantes: Élevée; Poids de la recommandation: Élevé**. Les données probantes soutenant le transfert vers la méthadone pour les personnes atteintes de troubles de l'usage d'opioïdes n'obtiennent pas le bénéfice attendu avec la buprénorphine-naloxone, jugées de **qualité élevée** par le comité de révision, proviennent des sources suivantes: a) revues systématiques d'essais cliniques randomisés comparant l'innocuité et l'efficacité de la méthadone et de la buprénorphine pour le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes[27,28,30,31,77], b) revues pharmacologiques, rapports et monographies de la buprénorphine, de la buprénorphine-naloxone et de la méthadone[52,70], c) un essai clinique randomisé évaluant l'innocuité et l'efficacité d'une approche par étapes (induction et stabilisation de la buprénorphine, suivie d'une transition vers la méthadone, si nécessaire ou préférable) par rapport au traitement habituel avec la méthadone[84], et d) opinions d'experts[76,80,81,Table1-3,Table1-11]. De plus, lorsqu'applicable et approprié, l'ensemble des données probantes examinées dans l'élaboration de la recommandation no. 1 a également été pris en compte dans le processus de développement et de classement.*

*Pour déterminer le poids de cette recommandation, que le comité de révision des recommandations a jugé **élevé**, la qualité des données énumérées ci-dessus a été examinée, ainsi que la révision et la consultation de pharmaciens experts (sur la transition entre les traitements agonistes opioïdes), les consultations formelles et informelles tenues par les pôles de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario et Québec-Atlantique) avec des parties prenantes (p. ex., cliniciens, personnes avec une expérience vécue d'utilisation présente ou passée de médicaments opioïdes, personnes et membres de la famille qui sont ou ont été*

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

touchés par le TLUO, décideurs politiques, chercheurs, etc.) et l'opinion d'experts du comité de révision des lignes directrices.

3. Commencer un TAO avec la méthadone lorsque le traitement au moyen de la buprénorphine-naloxone n'est pas l'option de choix.

Question clinique: Les personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes devraient-elles recevoir de la méthadone comme traitement de première ligne lorsque la buprénorphine-naloxone n'est pas l'option de choix?

Population: Hommes et femmes adultes atteints d'un TLUO diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5, quelle que soit sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et utilisant principalement de l'héroïne illégale ou des opioïdes pharmaceutiques, prescrits ou vendus dans la rue, par n'importe quelle voie d'administration (p. ex., injection, inhalation, ingestion). Les études incluses sont celles ayant recruté des patients qui souffraient d'un TLUO diagnostiqué selon le DSM-IV ou le DSM-5 et qui participaient à un traitement par agoniste opioïdes à leur recrutement dans l'étude. Les études ayant recruté des femmes enceintes ont été exclues.

Contexte: Études menées dans divers milieux de traitement, y compris des cliniques de soins primaires et des cliniques externes communautaires, des programmes spécialisés de traitement de la dépendance en milieu ambulatoire ou en établissement, des centres de traitement et des programmes hospitaliers. Aucune restriction géographique n'a été appliquée.

Intervention: Traitement à long terme (c.-à-d., «de maintien») avec la méthadone.

Comparateur (Contrôle ou expérimental): Un traitement à long terme (c.-à-d., «de maintien») avec un placebo, de la buprénorphine ou buprénorphine-naloxone, le traitement habituel ou bien sans aucun traitement.

Résultats pertinents: Résultats primaires - adhérence au traitement, abstinence ou réduction de l'usage d'opioïdes; Résultats secondaires - effets secondaires, événements indésirables, morbidité et mortalité; Autres résultats - coûts directs et indirects, utilisation des services de santé.

Type d'étude: Méta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études quasi-expérimentales et études de cohortes observationnelles (prospective et rétrospective).

Stratégie de recherche: Les stratégies de recherche, les termes et le vocabulaire propres à chacune des base de données (PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library) ont été utilisés pour rechercher la population (personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes), l'intervention et le comparateur (buprénorphine ou buprénorphine-naloxone versus placebo,

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

méthadone, ou traitement habituel) et le type d'étude (méta-analyse, revue systématique, essai contrôlé randomisé, étude quasi expérimentale, études de cohorte observationnelles prospectives et rétrospectives).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour la population: le trouble lié à l'usage d'opioïdes, la dépendance aux opioïdes, l'abus d'opioïdes – puis avec substitution du mot opioïdes par opiacés et par un type d'opioïde spécifique (p. ex., l'héroïne).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour l'intervention: traitement par agoniste opioïde, traitement de substitution aux opioïdes, traitement de remplacement aux opioïdes – puis avec substitution du mot traitement par thérapie, opioïde par opiacé et par un médicament agoniste opioïde spécifique (p. ex., méthadone, buprénorphine), selon le cas.

Qualité des données probantes: Élevée; Poids de la recommandation: Élevé. *Les données probantes appuyant l'initiation de la méthadone a) comme traitement de deuxième intention pour les troubles liés à l'usage d'opioïdes lorsque les patients qui n'obtiennent pas les bénéfices attendus avec la buprénorphine / naloxone, ou b) comme traitement de première ligne pour les troubles de l'usage d'opioïdes lorsque la buprénorphine n'est pas privilégiée. Ces données probantes, classifiées de* ***qualité élevée*** *par le comité de révision, proviennent a) de méta-analyses et de revues systématiques d'essais cliniques randomisés comparant l'innocuité et l'efficacité de la méthadone au placebo ou à la buprénorphine pour le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes et du trouble lié à l'usage d'opioïdes prescrits,*[27-31,52,53,77,102,105,114,116,Table1-4] *b) de revues systématiques, rapports toxicologiques et données d'innocuité comparant le risque relatif d'effets secondaires, d'événements indésirables et d'interactions médicamenteuses pour la méthadone par rapport à la buprénorphine*[31,52,53,105,116]*, c) de revues systématiques, données de pharmacovigilance après la mise en marché ou données d'innocuité comparant le risque relatif de détournement vers une autre personne et le public avec la buprénorphine et la méthadone*[58,60,88,Table1-7,Table1-8]*, d) d'études de cohorte rétrospectives et d'études sur les registres nationaux / régionaux rapportant le risque relatif de décès par surdose pour la méthadone comparé à la buprénorphine*[33-43,54,56,85,86]*, e) d'un essai clinique randomisé évaluant l'innocuité et l'efficacité des schémas posologiques avec prise supervisée par rapport à non supervisée durant un traitement par agoniste opioïde avec la buprénorphine-naloxone et la méthadone*[91]*, f) de revues pharmacologiques, rapports et monographies de la buprénorphine, de la buprénorphine-naloxone et de la méthadone*[52,70]*, g) une revue systématique des essais cliniques et des études non contrôlées indiquant la faisabilité d'une transition de la buprénorphine ou de la buprénorphine-naloxone vers la méthadone*[79]*, h) de l'opinion d'experts*[49,76,80,81,Table1-3,Table1-11]*.*

Les données probantes énumérées ci-dessus ont été pris en compte, de même que les données probantes provenant des recherches supplémentaires, notamment: les grandes études observationnelles portant sur les coûts et l'utilisation des services de santé pour la méthadone par rapport à la buprénorphine[Table1-16,Table1-17]*, les consultations formelles et informelles tenues par les quatre pôles de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario et Québec-Atlantique)*

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

*avec les parties prenantes (p. ex., cliniciens, personnes avec une expérience vécue d'utilisation présente ou passée de médicaments opioïdes, personnes et membres de la famille qui sont ou ont été affectés par un TLUO, décideurs politiques, chercheurs, etc.) et l'opinion d'experts du comité de révision des lignes directrice*s.

4. Dans le cas des personnes stables avec la méthadone et qui expriment le désir d'adopter un traitement plus simple, évaluer la possibilité d'effectuer une transition vers la buprénorphine-naloxone, puisque son profil d'innocuité supérieur permet de profiter davantage des doses à emporter sans supervision et de diminuer la fréquence des rendez-vous médicaux.

Question clinique: Lorsque les personnes souffrant d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes atteignent une stabilité clinique et sociale soutenue avec la méthadone et expriment le désir de simplifier leur traitement ou d'en réduire l'intensité, devrait-on leur offrir l'option d'une transition vers la buprénorphine-naloxone?

Population: Hommes et femmes adultes atteints d'un TLUO diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5, quelle que soit sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et utilisant principalement de l'héroïne illégale ou des opioïdes pharmaceutiques, prescrits ou vendus dans la rue, par n'importe quelle voie d'administration (p. ex., injection, inhalation, ingestion). Les études incluses sont celles ayant recruté des patients qui souffraient d'un TLUO confirmé selon le DSM-IV ou DSM-5 et qui participaient à un traitement par un agoniste des opioïdes à leur recrutement dans l'étude. Les études ayant recruté des femmes enceintes ont été exclues.

Contexte: Études menées dans divers milieux de traitement, y compris les cliniques de soins primaires et les cliniques externes communautaires, les programmes spécialisés de traitement de la dépendance, en milieu ambulatoire et avec hospitalisation, les centres de traitement en établissement et les programmes hospitaliers. Aucune restriction géographique n'a été appliquée.

Intervention A: Thérapie à long terme (c.-à-d. «de maintien») avec de la méthadone.

Comparateur (Contrôle ou expérimental) A: Thérapie à long terme (c'est-à-dire «de maintien») avec placebo, buprénorphine, buprénorphine-naloxone, traitement habituel ou absence de traitement.

Intervention B: Transition d'une thérapie à long terme (c.-à-d. «de maintien») avec de la méthadone à la buprénorphine ou à la buprénorphine-naloxone.

Comparateur (Contrôle ou expérimental) B: Traitement habituel.

Résultats pertinents: Résultats primaires - rétention dans le traitement, abstinence ou

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

réduction de l'usage illicite d'opioïdes; Résultats secondaires - effets secondaires, événements indésirables, morbidité et mortalité; Autres - coûts directs et indirects, utilisation des services de santé.

Type d'étude: Méta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études quasi-expérimentales ou études de cohortes observationnelles (prospective et rétrospective).

Stratégie de recherche: Les stratégies de recherche, les termes et le vocabulaire propres à chacune des base de données (PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library) ont été utilisés pour rechercher la population (personnes atteintes de troubles d'usage d'opioïdes), l'intervention et le comparateur (A: méthadone versus placebo, buprénorphine, buprénorphine-naloxone, traitement habituel, sans traitement ; B: transition de la méthadone à la buprénorphine ou à la buprénorphine-naloxone versus traitement habituel) et type d'étude (méta-analyse, revue systématique, essai contrôlé randomisé, étude quasi-expérimentale, prospective ou rétrospective étude de cohorte observationnelle).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour la population: le trouble lié à l'usage d'opioïdes, la dépendance aux opioïdes, l'abus d'opioïdes, avec la substitution du mot opioïdes par opiacés et par un type d'opioïde spécifique (p. ex., l'héroïne).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour l'intervention: A - traitement par agonistes opioïdes, traitement de substitution aux opioïdes, traitement de remplacement aux opioïdes - avec substitution du mot traitement par thérapie, opioïdes par opiacés et par le type de médicament agoniste opioïde spécifique (selon le cas, méthadone, buprénorphine, buprénorphine-naloxone); B - traitement par agonistes opioïdes et cessation, induction, rotation, changement, transition, transfert, avec substitution des termes tel que décrit en A.

Qualité des données probantes: Modérée; Poids de la recommandation: Élevé. *Les données probantes, que le comité d'évaluation qualifie de* ***qualité modérée****, appuyant la possibilité d'effectuer une transition à la buprénorphine-naloxone chez les personnes ayant un TLUO cliniquement stable avec un traitement par la méthadone, mais désirant simplifier leur traitement, proviennent a) des revues systématiques d'essais cliniques randomisés. comparant l'innocuité et l'efficacité de la méthadone au placebo ou à la buprénorphine pour le traitement des troubles liés à l'usage d'opioïdes et des troubles liés à l'usage d'opioïdes prescrits[27,28,30,31,77], b) revues systématiques, rapports toxicologiques, pharmacovigilance après la mise en marché ou autres données d'innocuité comparant le risque relatif d'effets secondaires, d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses pour la méthadone par rapport à la buprénorphine[28,30,52,53,77,102,105,114,116,Table1-4], c) revues systématiques, données de pharmacovigilance après la mise en marché ou autres données portant sur l'innocuité et comparant le risque relatif de détournement vers une autre personne et le public entre la buprénorphine et la méthadone[60,88,Table1-7,Table1-8], d) cohorte rétrospective et études des registres nationaux / régionaux rapportant le risque relatif de décès par surdose pour la buprénorphine en comparaison à la méthadone[33-43,54,56,85,86], e) essais cliniques randomisés comparant*

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

l'innocuité et l'efficacité des schémas posologiques non observés et observés pour la buprénorphine-naloxone[89,91,93], f) une revue systématique, des études de cohorte prospectives et rétrospectives portant sur l'innocuité et l'efficacité de schémas posologiques non observés pour la buprénorphine[90,92,97], et g) les opinions d'experts[49,76,80,81,Table1-3,Table1-11].

La qualité des données examinées ci-dessus a été prise en compte, de même que les preuves de recherche supplémentaires, notamment: a) de vastes études observationnelles faisant état de l'utilisation des services de santé, de la rentabilité et des coûts pour le traitement à long terme des patients avec la buprénorphine comparé au traitement à long terme avec la méthadone[Table1-16,Table1-17], et b) essais cliniques randomisés et études observationnelles sur l'efficacité et la rentabilité de l'administration supervisée de buprénorphine-naloxone par rapport à l'administration non supervisée[89,90,94], ainsi qu'une révision et consultation de pharmaciens experts (sur la transition entre les médicaments agonistes opioïdes), des consultations formelles et informelles tenues par les quatre pôles de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario et Québec-Atlantique) avec des parties prenantes (p. ex., cliniciens, personnes avec une expérience vécue d'utilisation présente ou passée de médicaments opioïdes, personnes et membres de la famille qui sont ou ont été affectés par le TLUO, les décideurs, les chercheurs, etc.) et l'opinion d'experts du comité de révision des lignes directrices.

5. Dans le cas de patients pour qui les options de traitement de première et de deuxième lignes sont inefficaces ou contre-indiqués, il est possible d'envisager le TAO avec la morphine orale à libération lente (prescrite au départ en doses quotidiennes supervisées). Le traitement à la morphine orale à libération lente ne devrait être prescrit que par les médecins ayant une exemption en vertu de l'article 56 pour la prescription de la méthadone ou suite à une consultation avec un praticien expert en TAO avec la morphine orale à libération lente.

Question clinique: Devrait-on offrir la morphine orale à libération lente comme traitement par agoniste opioïde aux personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes chez qui les traitements de première et de deuxième lignes (buprénorphine-naloxone et/ou méthadone) n'ont pas apporté le bénéfice attendu?

Population: Hommes et femmes adultes atteints d'un TLUO diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5, quelle que soit sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et utilisant principalement de l'héroïne illégale ou des opioïdes pharmaceutiques, prescrits ou vendus dans la rue, par n'importe quelle voie d'administration (p. ex., injection, inhalation, ingestion). Les études incluses sont celles ayant recruté des patients qui souffraient d'un TLUO confirmé selon le DSM-IV ou le DSM-5 et qui participaient à un traitement par agoniste opioïde à leur recrutement dans l'étude. Les études ayant recruté des femmes enceintes ont été exclues.

Contexte: Études menées dans divers milieux de traitement, y compris des cliniques de soins primaires et des cliniques externes communautaires, des programmes spécialisés

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

de traitement de la dépendance, soit en milieu ambulatoire ou en établissement, des centres de traitement et des programmes hospitaliers. Aucune restriction géographique n'a été appliquée.

Intervention: Thérapie à long terme (c.-à-d., «de maintien») avec de la morphine orale à libération lente.

Comparateur (Contrôle ou expérimental): Thérapie à long terme (c.-à-d., «de maintien») avec placebo, méthadone, buprénorphine ou buprénorphine-naloxone, traitement habituel ou absence de traitement.

Résultats pertinents: Résultats primaires - adhérence au traitement, abstinence ou réduction de l'usage d'opioïdes; Résultats secondaires - les effets secondaires, les événements indésirables; Autres résultats - qualité de vie, préférence du patient, santé physique et mentale, fonctionnement social, utilisation d'autres substances, envies.

Type d'étude: Méta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études quasi-expérimentales ou études de cohortes observationnelles (prospective et rétrospective).

Stratégie de recherche: Les stratégies de recherche, les termes et le vocabulaire propres à chacune des base de données (PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library) ont été utilisés pour rechercher la population (individus ayant un trouble lié à l'usage d'opioïdes), l'intervention et le comparateur (morphine orale à libération lente versus buprénorphine, buprénorphine-naloxone ou méthadone, placebo, traitement habituel ou absence de traitement) et type d'étude (méta-analyse, revue systématique, essai contrôlé randomisé, étude quasi-expérimentale, cohorte d'observation).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour la population: le trouble lié à l'usage d'opioïdes, la dépendance aux opioïdes, l'abus d'opioïdes – puis avec la substitution du mot opioïdes par opiacés et par des types d'opioïdes spécifiques (p. ex., l'héroïne).

Voici quelques exemples de termes de recherche pour l'intervention: traitement par agoniste opioïde, traitement de substitution aux opioïdes, traitement de remplacement aux opioïdes – puis avec substitution du mot traitement par thérapie, opioïde par opiacé et par des opioïdes spécifiques - morphine orale à libération lente, morphine orale à libération prolongée, Kadian®, Substitol retard®, Sevre-Long®, Mundidol® UNO retard, Kapanol™, méthadone, buprénorphine, buprénorphine-naloxone.

Qualité des données probantes: Modérée; Poids de la recommandation: Élevé. *Les données probantes appuyant la prescription de la morphine orale à libération lente comme TAO aux personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes lorsque les options de traitement de première et de deuxième ligne ont été jugées inefficaces, contre-indiquées, ou autrement non privilégiées, jugées de qualité modérée par le comité de révision des lignes*

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

directrices, comprennent a) revues systématiques d'essais cliniques randomisés comparant l'efficacité de la morphine orale à libération lente avec la méthadone, la buprénorphine ou un placebo pour le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes[126,132], b) un essai clinique croisé randomisé multisite de grande envergure[127], c) des revues systématiques et des essais cliniques randomisés portant sur le risque relatif d'effets secondaires et d'effets indésirables de la morphine orale à libération lente par rapport à la méthadone[126,127,130,132], d) des analyses secondaires d'essais contrôlés randomisés rapportant des symptômes de santé mentale, des symptômes de santé physique, la qualité de vie, d'autres substances (p. ex., les stimulants, les benzodiazépines, l'alcool), la satisfaction des patients et les envies de morphine orale à libération lente par rapport à la méthadone[126,128-130], e) des études quasi expérimentales portant sur l'innocuité et l'efficacité de la morphine orale à libération lente en comparaison à la méthadone[130,133,134,136,137].

*Les données probantes ci-dessus ont été considérées lors de la détermination du poids de cette recommandation, que le comité de révision des lignes directrices a jugé **élevé**. Ces données ont été complétées par une communication directe avec plusieurs chercheurs principaux impliqués dans les essais cliniques cités ci-dessus à propos des risques, des avantages, des soins cliniques et de l'expérience régionale / nationale avec la morphine orale à libération lente comme TAO. De plus, ont aussi été prises en compte, les consultations formelles et informelles tenues par les quatre pôles de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario et Québec-Atlantique) avec des parties prenantes (p. ex., cliniciens, personnes avec une expérience vécue d'utilisation présente ou passée de médicaments opioïdes, personnes et membres de la famille qui sont ou ont été affectés par le TLUO, les décideurs politiques, les chercheurs, etc.) ainsi que l'opinion des experts du comité de révision des lignes directrices.*

*À la suite de la révision et de la discussion, le comité de révision des lignes directrices est parvenu à un consensus selon lequel, pour que le poids de cette recommandation soit **élevé**, des exigences supplémentaires devraient être satisfaites. Tout d'abord, considérant que les données probantes relatives à l'innocuité et l'efficacité de la morphine orale à libération lente dans le traitement des troubles de l'usage d'opioïdes ne sont pas aussi substantielles que les données relatives à la buprénorphine-naloxone et à la méthadone, le comité de révision des lignes directrices a recommandé que **la morphine orale à libération lente ne soit considérée que pour les patients n'ayant tiré aucun bénéfice, ou ayant une contre-indication, avec les traitements de première et deuxième lignes (soit, la buprénorphine-naloxone et la méthadone)**. Deuxièmement, en raison du manque de données empiriques sur le risque relatif de surdose et le risque potentiel de détournement associé à la morphine orale à libération lente, le comité de révision des lignes directrices a stipulé **que la morphine orale à libération lente devrait idéalement être prescrite en prise quotidienne supervisée** (c.-à-d., ingestion quotidienne supervisée dans une pharmacie). Enfin, comme la prescription de morphine orale à libération lente pour le traitement des troubles liés à l'usage d'opioïdes est une approche relativement nouvelle au Canada et est considérée ''non conforme'', le comité de révision des lignes directrices a recommandé que les cliniciens prescripteurs aient de l'expérience dans la prise en charge clinique des troubles liés à l'usage d'opioïdes afin d'optimiser l'innocuité*

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

des patients et les résultats du traitement. Pour cette raison, le comité de révision des lignes directrices a inclus une directive: ***Le traitement par morphine orale à libération lente ne devrait être prescrit que par des médecins détenant une exemption en vertu de l'article 56 pour prescrire de la méthadone, ou après consultation d'un praticien en dépendance ayant de l'expérience avec la prescription de morphine orale à libération lente pour le traitement des troubles de l'usage d'opioïdes.***

6. Éviter de proposer la prise en charge du sevrage isolément (p. ex., la désintoxication sans transition immédiate vers un traitement à long terme de la dépendance), car cette méthode a été associée à un taux élevé de récidive, de morbidité et de mortalité.

Question clinique: Devrait-on offrir la prise en charge du sevrage comme traitement isolé aux personnes atteintes d'un TLUO, sans y attacher un traitement de la dépendance à long terme?

Population: Hommes et femmes adultes atteints d'un TLUO diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5, quelle que soit sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et utilisant principalement de l'héroïne illégale ou des opioïdes pharmaceutiques, prescrits ou vendus dans la rue, par n'importe quelle voie d'administration (p. ex., injection, inhalation, ingestion). Les études incluses sont celles ayant recruté des patients souffrant d'un TLUO confirmé selon le DSM-IV ou DSM-5 et qui recevaient un traitement par agoniste opioïde à leur recrutement dans l'étude. Les études ayant recruté des femmes enceintes ont été exclues.

Contexte: Études menées dans divers milieux de traitement, y compris des cliniques de soins primaires et des cliniques externes communautaires, des programmes spécialisés de traitement de la dépendance en milieu ambulatoire ou en établissement, des centres de traitement et des programmes hospitaliers. Aucune restriction géographique n'a été appliquée.

Intervention: Schémas posologiques à doses décroissante d'agoniste opioïde (buprénorphine, buprénorphine-naloxone ou méthadone) ou agonistes alpha2-adrénergiques (clonidine).

Comparateur (Contrôle ou expérimental): Schémas posologiques à doses décroissante comme pour le traitement habituel (aux fins de la comparaison intra-classe des traitements agonistes aux opioïdes et des agonistes alpha2-adrénergiques), schémas posologiques à doses décroissante de médicaments symptomatiques (p. ex., Anti-anxiolytiques, anti-émétiques, anti-diarrhéiques et/ou médicaments analgésiques sans opioïdes), aucun traitement pharmacologique ou traitement à long terme (c.-à-d. «de maintien») par agoniste opioïde.

Résultats pertinents: Résultats primaires – achèvement du traitement ou adhérence au traitement, abstinence soutenue ou réduction de l'utilisation d'opioïdes; Résultats secondaires - effets secondaires, événements indésirables, morbidité et mortalité.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Type d'étude: Méta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études quasi-expérimentales ou études de cohortes observationnelles (rétrospectives et prospectives).

Stratégie de recherche: Les stratégies de recherche, les termes et le vocabulaire propres à chacune des bases de données (PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library) ont été utilisés pour rechercher la population (individus ayant un trouble d'usage d'opioïdes), l'intervention et le comparateur (agoniste opioïde, agoniste alpha2-adrénergique en doses décroissantes versus placebo, absence de traitement, traitement habituel, traitement par agoniste opioïde à long terme) et type d'étude (méta-analyse, revue systématique, essai contrôlé randomisé, étude quasi-expérimentale, cohorte d'observation).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour la population: trouble lié à l'usage d'opioïdes, dépendance aux opioïdes, abus d'opioïdes, avec la substitution du mot opioïdes par opiacés et par le type d'opioïde spécifique (p. ex. l'héroïne).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour l'intervention: détoxification; prise en charge médicale du sevrage, sevrage médicalement supervisé ou assisté; prise en charge du sevrage; diminution progressive de la dose d'agoniste opioïde ou d'agoniste alpha2-adrénergique, agoniste opioïde ou agoniste alpha2-adrénergique en dose décroissante – puis avec substitution du mot opioïdes par opiacés et par un médicament agoniste opioïde et alpha2-adrénergique spécifique - méthadone, buprénorphine, buprénorphine-naloxone et clonidine.

Qualité des données probantes: Modérée; Poids de la recommandation: Élevé. *Les données probantes appuyant la recommandation de ne pas offrir l'option d'une gestion du sevrage comme traitement isolé (sans continuité avec un traitement à long terme) aux personnes atteintes de troubles lié à l'usage d'opioïdes, que le comité de révision des lignes directrices a qualifié de qualité* ***modérée****, proviennent a) de revues systématiques d'essais cliniques randomisés rapportant le risque relatif d'abandon et / ou de rechute à l'utilisation illicite d'opioïdes pour la prise en charge du sevrage seule (diminution progressive de la dose d'agoniste opioïde et agonistes alpha2-adrénergiques) comparativement au placebo, traitement habituel ou traitement à long terme (c.-à-d. «de maintien») par agoniste opioïde*[31,77,138,143,144,155]*, b) d'essais cliniques randomisés rapportant i) le risque relatif d'abandon du traitement et / ou de rechute à l'utilisation illicite d'opioïdes pour la prise en charge du sevrage avec transition ou poursuite du traitement de la dépendance à long-terme (pharmacologique et / ou psychosocial) par rapport à la prise en charge du sevrage seulement ou ii) les taux d'abandon du traitement et / ou de rechute à l'utilisation illicite d'opioïdes pour la prise en charge du sevrage avec une diminution progressive de la dose d'agoniste opioïde et / ou d'agoniste alpha2-adrénergique comparé au placebo, au traitement habituel ou au traitement à long terme par un agoniste opioïde*[140,146,147,152,153]*, c) études de cohortes rétrospectives et études des registres nationaux / régionaux rapportant i) le risque relatif d'abandon du traitement et / ou de rechute à l'utilisation illicite d'opioïdes pour la prise*

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

en charge du sevrage avec et sans continuité avec un traitement de la dépendance à long terme (pharmacologique et / ou psychosocial) ou ii) taux d'abandon du traitement et / ou de rechute à l'utilisation illicite d'opioïdes pour la prise en charge du sevrage[139,141,145,148,151], d) une étude de cohorte rétrospective rapportant le risque relatif de mortalité par surdose pour la prise en charge du sevrage seulement par rapport à l'absence de traitement[149].

*Pour déterminer le poids de cette recommandation, que le comité de révision des lignes directrices a qualifiée d'**élevé**, les données ci-dessus ont été examinées, ainsi que les consultations formelles et informelles tenues par les quatre pôles de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario et Québec-Atlantique) avec les parties prenantes (p. ex., cliniciens, personnes avec une expérience vécue d'utilisation présente ou passée de médicaments opioïdes, personnes et membres de la famille qui sont ou ont été touchés par le TLUO, décideurs politiques, chercheurs, etc.) et l'opinion d'experts du comité de révision des lignes directrices.*

7. Lorsque la prise en charge du sevrage (sans transition vers un TAO) est adoptée, effectuer une diminution lente de la dose d'agoniste opioïde sous supervision (>1 mois) (chez les patients en consultation externe ou en établissement de traitement) plutôt qu'une diminution rapide de la dose (<1 semaine). Pendant la prise en charge du sevrage à l'aide d'agonistes opioïdes, les patients devraient effectuer une transition vers un traitement à long terme de la dépendance afin d'éviter les récidives et les risques pour la santé qui y sont associés.

Question clinique: Aux personnes avec un TLUO désirant la prise en charge du sevrage comme seul traitement, devrait-on offrir l'option d'une prise en charge du sevrage par agoniste opioïde sur une période prolongée (c.-à-d. une diminution progressive de la dose sur une période d'un mois ou plus) en milieu ambulatoire ou résidentiel?

Population: Hommes et femmes adultes atteints d'un TLUO diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5, quelle que soit sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et utilisant principalement de l'héroïne illégale ou des opioïdes pharmaceutiques, prescrits ou vendus dans la rue, par n'importe quelle voie d'administration (p. ex., injection, inhalation, ingestion). Les études incluses sont celles ayant recruté des patients souffrant d'un TLUO confirmé selon le DSM-IV ou DSM-5 et qui recevaient un traitement par agoniste opioïde à leur recrutement dans l'étude. Les études ayant recruté des femmes enceintes ont été exclues.

Contexte: Études menées dans divers milieux de traitement, y compris des cliniques de soins primaires et des cliniques externes communautaires, des programmes spécialisés de traitement de la dépendance, soit en milieu ambulatoire ou en établissement, des centres de traitement et des programmes hospitaliers. Aucune restriction géographique n'a été appliquée.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Intervention: La buprénorphine, la buprénorphine-naloxone ou les schémas thérapeutiques à diminution progressive de la dose de méthadone (dose, durée, ou taux de diminution variables). Les schémas posologiques impliquant une réduction de la dose d'agoniste alpha2-adrénergiques ont été exclus.

Comparateur (Contrôle ou expérimental): Selon le cas, traitement habituel (pour les comparaisons intra-classe des traitements par réduction progressive de la dose d'agoniste opioïde) ou traitement à long terme (c.-à-d., «de maintien») par agoniste opioïde.

Résultats pertinents: Résultats primaires - achèvement du traitement ou adhérence au traitement, abstinence soutenue ou réduction de l'utilisation d'opioïdes; Résultats secondaires - les effets secondaires, les événements indésirables, la morbidité et la mortalité.

Type d'étude: Méta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études quasi-expérimentales ou études de cohortes observationnelles (prospective et rétrospective).

Stratégie de recherche: Les stratégies de recherche, les termes et le vocabulaire propres à chacune des base de données (PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library) ont été utilisés pour rechercher la population (individus ayant un trouble lié à l'usage d'opioïdes), l'intervention et le comparateur (schémas posologiques de diminution progressive de la dose à paramètres variables versus traitement habituel [selon le cas]) et le type d'étude (méta-analyse, revue systématique, essai contrôlé randomisé, étude quasi-expérimentale, cohorte observationnelle prospective ou rétrospective).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour la population: le trouble lié à l'usage d'opioïdes, la dépendance aux opioïdes, l'abus d'opioïdes, avec la substitution du mot opioïdes par opiacés et par le type d'opioïde spécifique (par exemple l'héroïne).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour l'intervention: désintoxication ou sevrage supervisé, assisté ou géré médicalement et durée, schéma posologique ou intensité; diminution progressive de la dose et durée, schéma posologique ou intensité. De plus, les mêmes recherches ont été effectuées avec la substitution du mot opioïdes par opiacés et par des médicaments agonistes opioïdes spécifiques (selon le cas - méthadone, buprénorphine, buprénorphine-naloxone).

Qualité des données probantes: Modérée; Poids de la recommandation: Élevé. *Les données probantes appuyant une diminution plus lente de la dose d'agoniste opioïde (> 1 mois) chez les personnes ayant un trouble lié à l'usage d'opioïdes et souhaitant adopter une approche de prise en charge du sevrage seulement sans transition vers un traitement de la dépendance à long terme, ont été jugées de qualité* ***modérée*** *par le comité d'évaluation. Elles, comprennent a) des revues systématiques d'essais cliniques randomisés rapportant le risque relatif d'abandon*

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

du traitement et / ou de rechute à l'utilisation illicite d'opioïdes pour une prise en charge brève et prolongée[138,142], b) essais cliniques randomisés rapportant le risque relatif d'abandon et / ou de rechute à l'utilisation illicite d'opioïdes[93,154] c) des études de cohorte rétrospectives ou de registre national / régional qui ont rapporté des associations entre les calendriers variables des agonistes opioïdes et la durée avec un risque d'abandon et / ou de rechute à l'usage illicite d'opioïdes[65,151], et d) opinion d'expert[80,81]. De plus, l'ensemble des données de recherche examinées dans l'élaboration de la recommandation no. 6 concernant l'efficacité comparative et les risques associés à la prise en charge du sevrage par rapport au placebo, aucun traitement, traitement habituel, et traitement à long terme par un agoniste opioïde, ont été prises en compte.

*Pour déterminer le poids de cette recommandation, que le comité de révision des lignes directrices a jugé **élevé**, les données probantes ci-dessus ont été pris en compte, tout comme l'ensemble des données de recherche examinées dans l'élaboration de la recommandation no. 6. De plus, des consultations formelles et informelles tenues par les quatre pôles de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario et Québec-Atlantique) avec les parties prenantes (p. ex. cliniciens, personnes ayant une expérience vécue d'utilisation présente ou passée de médicaments opioïdes, individus et membres de la famille étant ou ayant été affectés par un TLUO, les décideurs politiques, les chercheurs, etc.) ainsi que l'opinion d'experts du comité de révision des lignes directrices ont également été considérés dans le consensus final.*

*Après examen et discussion, le comité de révision des lignes directrices est parvenu à un consensus selon lequel, pour attribuer un poids **élevé** à cette recommandation, une mention explicite sur l'innocuité des patients était nécessaire en raison des risques et des inconvénients associés à la prise en charge du sevrage comme seule intervention. Pour remédier à cela, le comité de révision des lignes directrices a ajouté le texte suivant: **Pendant la prise en charge du sevrage d'opioïde, les patients devraient être orientés vers un traitement à long terme de la dépendance pour prévenir les rechutes et diminuer les risques pour la santé.***

8. Dans le cas des patients stables sous TAO, et qui souhaitent le terminer (p. ex., veulent cesser la prise de médicaments), évaluer la possibilité d'effectuer une diminution progressive de la dose (échelonnée sur plusieurs mois, voire des années, selon le patient). Un programme de suivi de la dépendance à long terme devrait être offert dès que le patient cesse complètement toute consommation d'opioïdes.

Question clinique: Les personnes atteintes d'un TLUO qui ont maintenu une stabilité clinique sous TAO mais qui souhaitent cesser complètement le traitement devraient-elles avoir l'option d'un plan de diminution progressive de la dose (c.-à-d. un plan unique et sur mesure, un horaire souple et alternant de doses décroissantes et des périodes d'adaptation, s'échelonnant sur des mois à des années)?

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Population: Hommes et femmes adultes atteints d'un TLUO diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5, quelle que soit sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et utilisant principalement de l'héroïne illégale ou des opioïdes pharmaceutiques, prescrits ou vendus dans la rue, par n'importe quelle voie d'administration (p. ex., injection, inhalation, ingestion). Les études incluses sont celles ayant recruté des patients souffrant d'un TLUO confirmé par selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5 et qui recevaient un traitement par agoniste opioïde à leur recrutement dans l'étude. Les études ayant recruté des femmes enceintes ont été exclues.

Contexte: Études menées dans divers milieux de traitement, y compris des cliniques de soins primaires et des cliniques externes communautaires, des programmes spécialisés dans le traitement de la dépendance, soit en milieu ambulatoire ou en établissement, des centres de traitement et des programmes hospitaliers. Aucune restriction géographique n'a été appliquée.

Intervention: La buprénorphine, la buprénorphine-naloxone ou les schémas posologiques de réduction de la dose de méthadone administrés à des durées, intensité et horaires variables.

Comparateur (Contrôle ou expérimental): Non applicable.

Résultats pertinents: Résultats primaires - achèvement du traitement ou adhérence au traitement, abstinence soutenue ou réduction de l'utilisation d'opioïdes.

Type d'étude: Méta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études quasi-expérimentales ou études de cohortes observationnelles (prospective et rétrospective).

Stratégie de recherche: Les stratégies de recherche, les termes et le vocabulaire propres à chacune des base de données (PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library) ont été utilisés pour rechercher la population (individus ayant un trouble lié à l'usage d'opioïdes), l'intervention et le comparateur (schémas posologiques de diminution progressive de la dose à paramètres variables versus traitement habituel [selon le cas]) et le type d'étude (méta-analyse, revue systématique, essai contrôlé randomisé, étude quasi-expérimentale, cohorte observationnelle prospective ou rétrospective).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour la population: trouble lié à l'usage d'opioïdes, dépendance aux opioïdes, abus d'opioïdes – puis avec la substitution du mot opioïdes par opiacés et par le type d'opioïde spécifique (p. ex. l'héroïne).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour l'intervention: sevrage, arrêt du traitement, désintoxication, prise en charge médicale du sevrage, ou sevrage supervisé ou assisté, et schéma posologique, durée, ou intensité; réduction progressive de la dose d'agoniste opioïde et schéma posologique, durée, ou intensité – puis avec substitution du mot opioïdes par opiacés et par un type d'opioïde spécifique, selon le cas (p. ex., méthadone, buprénorphine et buprénorphine-naloxone).

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Qualité des données probantes: Modérée; Poids de la recommandation: Élevé. *Les données probantes appuyant le fait de proposer un traitement de réduction progressive de la dose d'opioïde par étapes et à long terme (c.-à-d. un schéma posologique personnalisé alternant des périodes de diminution progressive de la dose et de stabilisation et s'étalant sur des mois à des années) aux personnes ayant un TLUO qui désirent interrompre le traitement par agoniste opioïde ont été jugée de qualité* ***modérée*** *par le comité de révision des lignes directrices. Ces données proviennent de a) revues systématiques d'essais cliniques randomisés faisant état du risque relatif d'abandon et / ou de rechute à l'usage illicite d'opioïdes avec des schémas thérapeutiques brefs comparés aux traitements par diminution de la dose d'agoniste opioïde sur une période prolongée[138,142], b) d'essais cliniques randomisés rapportant un risque relatif d'abandon et / ou de rechute à l'utilisation illicite d'opioïdes pour des schémas thérapeutiques brefs comparés aux traitements par diminution de la dose d'agoniste opioïde sur une période prolongée[93,154], c) d'études de cohortes rétrospectives rapportant une association entre différents modèles de traitement par diminution de la dose d'agoniste opioïde (soit avec un schéma posologique et / ou une durée variable) et le risque d'abandon du traitement et / ou de rechute à l'usage illicite d'opiacés[65,151], et d) de l'opinion d'experts[80]. De plus, ont aussi été prises en compte, les données probantes évaluées lors de l'élaboration des recommandations no. 6 et 7 concernant la comparaison de l'efficacité et les risques associés à A) la prise en charge du sevrage seulement comparativement à tous les autres traitements, et B) une prise en charge brève du sevrage par rapport à une prise en charge prolongée ou à un traitement à long terme par agoniste opioïde.*

Pour déterminer le poids de cette recommandation, que le comité de révision des lignes directrices a jugé ***élevé****, les données probantes énumérées ci-dessus ont été prises en compte, tout comme l'ensemble des données de recherche examinées dans l'élaboration des recommandations no. 6 et 7. De plus, ont également été prises en compte dans le consensus final, les consultations formelles et informelles tenues par les quatre pôles de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario et Québec-Atlantique) avec les parties prenantes (p. ex. Cliniciens, personnes ayant une expérience vécue d'utilisation présente ou passée de médicaments opioïdes, individus et membres de la famille qui sont ou ont été affectés par un TLUO, décideurs politiques, chercheurs, etc.) ainsi que l'avis expert du comité de révision des lignes directrices.*

Après examen et discussion, le comité de révision des lignes directrices est parvenu à un consensus sur l'importance d'inclure une déclaration explicite au sujet de l'innocuité des patients, en raison des risques connus de rechute après l'arrêt du traitement par agoniste opioïde. Pour remédier à cette situation, le comité de révision des lignes directrices a ajouté le texte suivant: ***Les programmes de suivi de la dépendance à long terme devraient être considérés lors de la cessation de l'usage d'opioïdes.***

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

9. Proposer systématiquement des traitements et interventions psychosociales et d'accompagnement, sans qu'ils soient perçus comme conditionnels ou obligatoires à l'accès au TAO.

Question clinique: Les personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes en traitement par agoniste opioïdes devraient-elles avoir la possibilité d'accéder ou de participer à des interventions de traitement psychosocial?

Population: Hommes et femmes adultes atteints d'un TLUO diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5, quelle que soit sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et utilisant principalement de l'héroïne illégale ou des opioïdes pharmaceutiques, prescrits ou vendus dans la rue, par n'importe quelle voie d'administration (p. ex., injection, inhalation, ingestion) et recevant un traitement par agoniste opioïdes avec de la buprénorphine-naloxone, de la méthadone ou de la morphine orale à libération lente. Les études ayant recruté des femmes enceintes ont été exclues.

Contexte: Études menées dans divers milieux de traitement, y compris des cliniques de soins primaires et des cliniques externes communautaires, des programmes spécialisés de traitement de la dépendance, soit en milieu ambulatoire ou en établissement, des centres de traitement et des programmes hospitaliers. Aucune restriction géographique n'a été appliquée.

Intervention: Les interventions de traitement psychosocial ont été définies comme du counseling structuré et / ou avec un manuel et intégrant les principes de la thérapie psychanalytique, de la thérapie cognitivo-comportementale, de la thérapie interpersonnelle, de la thérapie comportementale dialectique, de la gestion des contingences, du biofeedback, de l'hypnothérapie / hypnose subliminale conjointement avec un traitement par agoniste opioïde à long terme. Les études sur les interventions ou supports de traitement psychosocial fournis conjointement avec la seule prise en charge du sevrage – c.-à-d. avec une diminution à court terme de la dose d'agoniste opioïde ou d'agonistes alpha2-adrénergiques - ont été exclues.

Comparateur (Contrôle ou expérimental): Traitement habituel - traitement par agoniste opioïde à long terme avec de la méthadone, de la buprénorphine ou de la buprénorphine-naloxone.

Résultats pertinents: Résultats primaires - adhérence au traitement, abstinence ou réduction de l'usage d'opioïdes; Résultats secondaires - effets secondaires, événements indésirables, morbidité et mortalité; Autres résultats - coûts directs et indirects, utilisation des services de santé, qualité de vie, santé mentale, fonctionnement social, comportements à risque, infection par le VIH et l'hépatite C et criminalité.

Type d'étude: Méta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études quasi-expérimentales et études de cohortes observationnelles (prospective et rétrospective).

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Stratégie de recherche: Les stratégies de recherche, les termes et le vocabulaire propres à chacune des bases de données (PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library) ont été utilisés pour rechercher la population (personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes), l'intervention (TAO avec ou sans traitement psychosocial), et le type d'étude (méta-analyse, revue systématique, essai contrôlé randomisé, étude quasi expérimentale, cohorte observationnelle prospective ou rétrospective).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour la population: le trouble lié à l'usage d'opioïdes, la dépendance aux opioïdes, l'abus d'opioïdes, avec la substitution du mot opioïde par opiacés et par un type d'opioïdes spécifique (par exemple l'héroïne).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour l'intervention: traitement psychosocial, conseil, entretien motivationnel, thérapie motivationnelle [MET], thérapie psychanalytique, thérapie cognitivo-comportementale, thérapie interpersonnelle, thérapie comportementale dialectique, gestion des contingences, biofeedback, hypnothérapie / hypnose subliminale, thérapie de facilitation en douze étapes, narcotiques anonymes, méthadone anonyme, thérapie familiale / de groupe et traitement par agoniste opioïde, traitement de substitution aux opioïdes, traitement de remplacement aux opioïdes - avec substitution du mot traitement par thérapie, et du mot opioïde par opiacé et par un type d'opioïde spécifique (selon le cas, méthadone, buprénorphine ou buprénorphine-naloxone).

Qualité des données probantes: Modérée; Poids de la recommandation: Élevé. *Les données probantes appuyant le fait d'offrir aux personnes ayant un TLUO qui suivent un traitement par agoniste opioïde, la possibilité de participer à des interventions de traitement psychosocial ont été considérées par le comité d'évaluation comme étant de qualité* ***modérée****. Ces données proviennent a) de revues systématiques d'essais cliniques randomisés comparant l'adhérence au traitement et l'usage illicite d'opioïdes chez les personnes en traitement par agoniste opioïde avec ou sans traitement d'intervention psychosociale[143,164], b) d'essais cliniques randomisés comparant l'adhérence au traitement et l'usage illicite d'opioïdes lors d'un traitement par agoniste opioïde administré en combinaison avec des traitements d'interventions psychosociales par rapport au traitement par agoniste opioïde administré seul[153,165-173], c) d'études observationnelles non randomisées et prospectives portant sur l'efficacité des programmes en douze étapes à améliorer les résultats thérapeutiques des personnes ayant un TLUO ou un trouble lié à l'usage d'autres substances[186-188], et d) de l'opinion d'experts[161,162].*

Afin de déterminer le poids de cette recommandation, que le comité a classifié ***élevé****, les données probantes énumérées ci-dessus ont été pris en compte, de même que les revues systématiques d'essais cliniques randomisés portant sur l'efficacité d'un traitement pharmacologique des troubles liés à l'usage de substances (considérés sous forme d'interventions groupées, mais incluant au moins une étude sur le traitement par agoniste opioïde) administré en association*

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

avec un traitement d'interventions psychosociales dans des populations spécifiques (p. ex., troubles concomitants [alcool, stimulants], diagnostics de santé mentale [syndrome de stress post-traumatique, maladie mentale grave][78,180-182]. De plus, les consultations formelles et informelles tenues par les quatre pôles de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario et Québec-Atlantique) avec des parties prenantes (p. ex. Cliniciens, personnes ayant une expérience vécue d'utilisation présente ou passée de médicaments opioïdes, les individus et les membres de la famille qui sont ou ont été touchés par le trouble décideurs, chercheurs, etc.) et l'avis d'experts du comité de révision des lignes directrices ont fait partie du consensus. Afin d'attribuer un poids ***élevé*** *à cette recommandation, et conformément à la base de données probantes examinées ci-dessus, le comité de révision des lignes directrices a inclus la directive selon laquelle* ***la participation au traitement psychosocial ne devrait pas être considérée comme une exigence conditionnelle ou obligatoire pour accéder au TAO****. En outre, bien que les services de soutien psychosocial (définis comme des services de soutien non thérapeutiques visant à améliorer la stabilité et la qualité de vie individuelle et / ou familiale, y compris les services communautaires, les services sociaux, les logements temporaires et subventionnés, les programmes de soutien du revenu, de formation professionnelle et de compétence de vie, les services légaux, etc.) n'aient pas été étudiés de manière empirique dans un contexte de traitement par agoniste opioïde, le comité de révision des lignes directrices a choisi d'inclure que* ***l'orientation vers des services de soutien psychosocial pourrait être fournie systématiquement*** *dans le cadre des soins standard, conformément à la littérature scientifique appuyant l'importance de répondre aux besoins en matière de logement ou autres besoins essentiels afin d'améliorer les résultats du traitement par agoniste opioïde et de soutenir la santé générale et le rétablissement du patient[183,184].*

10. Si le patient cesse complètement de consommer des opioïdes, considérer la prise de la naltrexone comme traitement complémentaire.

Question clinique: Les personnes atteintes d'un trouble lié à l'utilisation des opioïdes qui ont cessé de consommer des opioïdes devraient-elles avoir la possibilité de recevoir un traitement de naltrexone par voie orale afin de prévenir les défaillances ou la rechute à l'usage illicite d'opioïdes?

Population: Hommes et femmes adultes atteints d'un TLUO diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5, quelle que soit sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et utilisant/ayant utilisé principalement de l'héroïne illégale ou des opioïdes pharmaceutiques, prescrits ou vendus dans la rue, par n'importe quelle voie d'administration (p. ex., injection, inhalation, ingestion). Les études incluses sont celles ayant recruté des patients souffrant d'un TLUO confirmé selon le DSM-IV ou DSM-5 et qui participaient à un traitement par agoniste opioïde à leur recrutement dans l'étude. Les études ayant recruté des femmes enceintes ont été exclues.

Contexte: Études menées dans divers milieux de traitement, y compris des cliniques de soins

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

primaires et des cliniques externes communautaires, des programmes spécialisés de traitement de la dépendance, soit en milieu ambulatoire ou en établissement, des centres de traitement et des programmes hospitaliers. Aucune restriction géographique n'a été appliquée.

Intervention: Une thérapie à long terme (c.-à-d., «de maintien») avec du naltrexone par voie orale. Les études portant sur le naltrexone injectable ont été exclues.

Comparateur (Contrôle ou expérimental): Thérapie à long terme (c.-à-d., «de maintien») avec placebo, méthadone, buprénorphine, buprénorphine-naloxone, traitement habituel ou absence de traitement.

Résultats pertinents: Résultats primaires - rétention dans le traitement, abstinence ou réduction de l'usage d'opioïdes; Résultats secondaires - effets secondaires, événements indésirables, morbidité et mortalité.

Type d'étude: Méta-analyses, revues systématiques, essais contrôlés randomisés, études quasi expérimentales ou études de cohortes observationnelles (prospective ou rétrospective).

Stratégie de recherche: Les stratégies de recherche, les termes et le vocabulaire propres à la base de données utilisée (PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library) ont été utilisés pour rechercher la population (personnes ayant un trouble lié à l'usage d'opioïdes), l'intervention (naltrexone, buprénorphine, méthadone, placebo, traitement habituel ou absence de traitement) et le type d'étude (méta-analyse, revue systématique, essai contrôlé randomisé, étude quasi-expérimentale, cohorte observationnelle prospective ou rétrospective).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour la population: trouble lié à l'usage d'opioïdes, dépendance aux opioïdes, abus d'opioïdes, avec la substitution du mot opioïdes par des opiacés et par le type d'opioïde spécifique (p. ex. l'héroïne).

Voici quelques exemples des termes de recherche utilisés pour l'intervention: traitement par antagoniste opioïde, avec substitution du traitement par thérapie, et du mot opioïde par opiacés et par le nom du médicament opioïde spécifique (c.-à-d., naltrexone) selon le cas.

Qualité des données probantes: Faible; Poids de la recommandation: Faible. *Les données probantes appuyant la recommandation selon laquelle les personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes ayant atteint l'abstinence ou ayant cessé de consommer des opioïdes (y compris les agonistes opioïdes et les opioïdes illicites) devraient avoir la possibilité d'utiliser le naltrexone par voie orale pour prévenir les rechutes, classifiées de* ***faible*** *qualité par le comité de révision, proviennent a) de revues systématiques d'essais cliniques randomisés portant sur l'innocuité et l'efficacité du naltrexone par voie orale comparativement au placebo, traitement habituel, traitement par agoniste opioïde avec de la méthadone, buprénorphine, buprénorphine-naloxone*

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

pour le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes[157,159], b) d'un essai clinique randomisé portant sur l'innocuité et l'efficacité du naltrexone par voie orale comparé au placebo et au naltrexone injectable[158], c) de revues systématiques d'essais cliniques randomisés comparant le risque relatif d'effets secondaires, d'événements indésirables graves et d'interactions médicamenteuses avec le placebo, le traitement habituel ou le traitement par un agoniste opioïde avec le méthadone, buprénorphine, ou buprénorphine-naloxone[157,159], d) une étude de cohorte rétrospective rapportant le risque relatif de surdose de naltrexone par voie orale comparé au traitement par agoniste opioïde avec de la méthadone pour le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes[160], et e) de l'opinion d'experts[81].

*Pour déterminer le poids de cette recommandation, que le comité de révision des lignes directrices a qualifiée de **faible**, les données probantes énumérées ci-dessus ont été pris en compte, tout comme les résultats des recherches supplémentaires examinés lors de l'élaboration des recommandations no. 1-4, ainsi que les consultations formelles et informelles tenues par les quatre pôles de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario et Québec-Atlantique) avec des parties prenantes (p. ex., Cliniciens, personnes ayant une expérience vécue d'utilisation présente ou passée de médicaments opioïdes, des individus et des membres de la famille qui sont ou ont été affectés par un TLUO, décideurs politiques, chercheurs, etc.) et, enfin, l'opinion d'experts du comité de révision des lignes directrices.*

11. Dans le cadre des soins de base des TLUO, de l'informations et une orientation vers les programmes de naloxone sans supervision/à emporter, les services de réduction des méfaits (p. ex., distribution de matériel stérile de consommation) et autres services et soins de santé disponibles, devraient être offerts systématiquement aux patients.

Question clinique: Les personnes ayant un TLUO devraient-elles bénéficier de services de réduction des méfaits?

Population: Hommes et femmes adultes atteints d'un TLUO diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ou du DSM-5, quelle que soit sa sévérité (légère, modérée ou sévère), et utilisant principalement de l'héroïne illégale ou des opioïdes pharmaceutiques, prescrits ou vendus dans la rue, par n'importe quelle voie d'administration (p. ex., injection, inhalation, ingestion). Les études sont celles ayant recruté des patients souffrant d'un TLUO confirmé selon le DSM-IV ou DSM-5 et qui participaient à un traitement par agoniste opioïde à leur recrutement dans l'étude. Les études ayant recruté des femmes enceintes ont été exclues.

Contexte: Études menées dans divers milieux communautaires et de traitement, y compris les organismes communautaires, les pharmacies communautaires, les organisations gouvernementales et les organisations de systèmes de santé - cliniques de soins primaires et cliniques externes, programmes spécialisés de traitement de la dépendance en milieu

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

ambulatoire et en hôpital, établissements de traitement résidentiel et programmes hospitaliers. Les études menées dans des environnements fermés tels que les prisons ou les établissements correctionnels ont été incluses. Aucune restriction géographique n'a été appliquée.

Intervention: Services directs et indirects de réduction des méfaits (p. ex., Sites de consommation supervisée, naloxone à emporter, prévention des surdoses, éducation sur l'injection plus sûre, éducation à la prévention du VIH et de l'hépatite C, distribution de seringues stériles ou de matériel pour les fumeurs).

Comparateur (Contrôle ou expérimental): Non applicable (omis par conception et / ou raisons éthiques spécifiques à l'étude).

Résultats pertinents: Résultats primaires - Morbidité et mortalité, surdoses mortelles et non mortelles, infection par le VIH et l'hépatite C, comportements à risque; Autres - coûts directs et indirects, utilisation des services de santé et criminalité.

Type d'étude: Méta-analyses, revues systématiques, études quasi expérimentales, études observationnelles de cohorte (prospective et rétrospective).

Stratégie de recherche: Les stratégies de recherche, les termes et le vocabulaire propres à la chacune des bases de données (PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library) ont été utilisés pour rechercher la population (individus ayant un trouble lié à l'usage d'opioïdes), l'intervention (services de réduction des méfaits énumérés ci-dessus) et le type d'étude (méta-analyse, revue systématique, étude quasi-expérimentale, cohorte observationnelle prospective ou rétrospective).

Voici quelques exemples de termes de recherche pour la population: troubles de l'usage d'opioïdes, dépendance aux opioïdes, abus d'opioïdes, avec substitution du mot opioïdes par opiacés et par le type d'opioïde spécifique (p. ex. l'héroïne), personnes qui consomment des drogues, utilisateurs de drogues, personnes qui s'injectent de la drogue, utilisateurs de drogue injectable, etc.

Voici quelques exemples de termes de recherche utilisés pour l'intervention: échange d'aiguilles et / ou de seringues, la distribution d'aiguilles et / ou de seringues; la prévention des surdoses, l'éducation sur les surdoses; naloxone à emporter, naloxone communautaire, programmes de naloxone; site d'injection sécuritaires, site d'injection supervisé, avec substitution du mot injection par consommation et du mot site avec installation, services; etc.

Qualité des données probantes: Modérée; Poids de la recommandation: Élevé. *Les données probantes appuyant le fait d'offrir des services de réduction des méfaits dans le cadre des soins de routine, que le comité de révision des recommandations a qualifié de qualité* ***modérée****, sont les suivantes: a) revues systématiques de l'efficacité des services de réduction des méfaits;*

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

pour réduire ou prévenir les effets nocifs des opioïdes et / ou des injections (surdosage mortel et non mortel, comportements à haut risque, infection par le VIH et le VHC, autres infections)[11,13,15,20,44,Figure2-12,Figure2-13], b) évaluations et revues sur l'efficacité des programmes de réduction des méfaits pour réduire les méfaits associés aux opioïdes et / ou aux injections (surdosage mortel et non mortel, comportements à haut risque, infection par le VIH et le VHC, autres infections)[14,18,19], et c) l'opinion d'experts[12,16,17].

*Pour déterminer le poids de cette recommandation, que le comité de révision des lignes directrices a qualifiée d'**élevé**, les preuves ci-dessus ont été considérées, ainsi que les consultations formelles et informelles tenues par les quatre pôles de l'ICRAS (Colombie-Britannique, Prairies, Ontario et Québec-Atlantique) avec des parties prenantes (p. ex., cliniciens, personnes ayant une expérience vécue d'utilisation présente ou passée de médicaments opioïdes, personnes et membres de la famille qui sont ou ont été touchés par le TLUO, décideurs politiques, chercheurs, etc.) et l'opinion d'experts du comité de révision des lignes directrices.*

Processus de révision et de consensus

Le processus de révision de l'ébauche des recommandations et l'examen des données probantes ont été effectués en deux cycles par le comité de révision pancanadien. Le personnel de l'ICRAS a colligé les révisions des lignes directrices et a mené, au besoin, d'autres recherches documentaires structurées pour répondre aux commentaires du comité. Après chacun des cycles de révision, les chercheurs principaux désignés ont révisé et approuvé la nouvelle version des recommandations, pour révision ultérieure par le comité. Les divergences d'opinion ou d'interprétation concernant les recommandations ou l'examen des données probantes ont été résolues grâce à des discussions facilitées lors de téléconférences avec les comités régionaux ou par communication directe. Une décision finale a été prise dans tous les cas, sans avoir recours à l'arbitrage. À la suite des deux cycles de révision par le comité pan-canadien, deux experts universitaires internationaux et deux organisations communautaires d'intervenants représentant des personnes touchées par le TLUO ont commenté la version finale.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

RÉFÉRENCES

1. Fischer B, Rehm J, Patra J, Cruz MF. Changes in illicit opioid use across Canada. *Canadian Medical Association Journal.* 2006;175(11):1385.

2. Public Health Agency of Canada. National report: apparent opioid-related deaths (January 2016 to March 2017). September 15, 2017. Available from: https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/apparent-opioid-related-deaths-report-2016.html. Accessed September 19, 2017.

3. Illicit Drug Overdose Deaths in BC January 1, 2007 – May 31, 2017. BC Coroners Service. June 30, 2017. Available from: http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/public-safety-and-emergency-services/death-investigation/statistical/illicit-drug.pdf. Accessed July 1, 2017.

4. Southwick R. Fentanyl death toll hits 270 in Alberta, sowing destruction in families of many demographics. Calgary Herald. 2016. Available from: http://calgaryherald.com/news/local-news/fentanyl-death-toll-hits-270-in-alberta-sewing-destruction-in-families-of-all-demographics. Accessed March 9, 2017.

5. Government of Alberta. Alberta's Opioid Crisis Response. Available at: https://www.alberta.ca/albertas-opioid-crisis-response.aspx. Accessed June 15, 2017.

6. Gomes T, Greaves S, Martins D, et al. Latest Trends in Opioid-Related Deaths in Ontario: 1991 to 2015. Toronto. April 2017. http://odprn.ca/research/publications/latest-trends-in-opioid-related-deaths-in-ontario-1991-to-2015/. Accessed July 4, 2017

7. Opioids and Substances of Misuse–Alberta Report. Alberta Health. 2016. Available from: https://open.alberta.ca/publications/opioids-and-substances-of-misuse-alberta-report. Accessed June 15, 2017.

8. Canadian Institute for Health Information, Canadian Centre on Substance Abuse. Hospitalizations and Emergency Department Visits Due to Opioid Poisoning in Canada. Ottawa, ON: CIHI; 2016.

9. Nosyk B, Marsh DC, Sun H, Schechter MT, Anis AH. Trends in methadone maintenance treatment participation, retention, and compliance to dosing guidelines in British Columbia, Canada: 1996-2006. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2010;39(1):22-31.

10. AAP Committee on Substance Use and Prevention. Medication-Assisted Treatment of Adolescents With Opioid Use Disorders. *Pediatrics.* 2016;138(3):e20161893.

11. Nielsen S, Van Hout MC. What is known about community pharmacy supply of naloxone? A scoping review. *International Journal of Drug Policy.* 2016;32:24-33.

12. Webber V. Opioid Use in Canada: Preventing Overdose with Education Programs & Naloxone Distribution. Montreal, Quebec: Institut National de Santé Publique du Québec. 2016.

13. Potier C, Laprevote V, Dubois-Arber F, Cottencin O, Rolland B. Supervised injection services: what has been demonstrated? A systematic literature review. *Drug and Alcohol Dependence.* 2014;145:48-68.

14. Wood E, Tyndall MW, Montaner JS, Kerr T. Summary of findings from the evaluation of a pilot medically supervised safer injecting facility. *Canadian Medical Association Journal.* 2006;175(11):1399-1404.

15. Turner KME, Hutchinson S, Vickerman P, et al. The impact of needle and syringe provision and opiate substitution therapy on the incidence of hepatitis C virus in injecting drug users: pooling of UK evidence. *Addiction.* 2011;106(11):1978-1988.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

16. WHO Consolidated guidelines on HIV prevention, treatment and care for key populations. Geneva, Switzerland. 2014.

17. Strike C, Hopkins S, Watson TM, et al. Best Practice Recommendations for Canadian Harm Reduction Programs that Provide Service to People Who Use Drugs and are at Risk for HIV, HCV, and Other Harms: Part 1. Working Group on Best Practice for Harm Reduction Programs in Canada. 2013. Available from: http://www.catie.ca/sites/default/files/BestPracticeRecommendations_HarmReductionPrograms Canada_Part1_August_15_2013.pdf. Accessed June 15, 2017.

18. Doe-Simkins M, Quinn E, Xuan ZM, et al. Overdose rescues by trained and untrained participants and change in opioid use among substance-using participants in overdose education and naloxone distribution programs: a retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2014;14:297.

19. Hyshka E, Strathdee S, Wood E, Kerr T. Needle exchange and the HIV epidemic in Vancouver: lessons learned from 15 years of research. *International Journal on Drug Policy.* 2012;23(4):261-270.

20. Mueller SR, Walley AY, Calcaterra SL, Glanz JM, Binswanger IA. A Review of Opioid Overdose Prevention and Naloxone Prescribing: Implications for Translating Community Programming Into Clinical Practice. *Substance Abuse.* 2015;36(2):240-253.

21. Using AGREE II for Practice Guideline Development. Agreetrust.org; 2017. Available from: http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii-as-a-practice-guideline-development-framework. Accessed June 15, 2017.

22. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, et al. Guidelines international network: principles for disclosure of interests and management of conflicts in guidelines. *Annals of Internal Medicine.* 2015;163(7):548-553.

23. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal.* 2008;336(7650):924-926.

24. GRADE. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation. Available from: http://www.gradeworkinggroup.org. Accessed January 20, 2016.

25. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *British Medical Journal.* 2008;336(7651):995-999B.

26. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE: going from evidence to recommendations. *British Medical Journal.* 2008;336(7652):1049-1051.

27. Fullerton CA, Kim M, Thomas CP, et al. Medication-assisted treatment with methadone: assessing the evidence. *Psychiatric Services.* 2014;65(2):146-157.

28. Thomas CP, Fullerton CA, Kim M, et al. Medication-assisted treatment with buprenorphine: assessing the evidence. *Psychiatric Services.* 2014;65(2):158-170.

29. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009(3): CD002209.

30. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014(2):CD00220.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

31. Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick RP. An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2005;28(4):321-329.

32. Bell J, Trinh L, Butler B, Randall D, Rubin G. Comparing retention in treatment and mortality in people after initial entry to methadone and buprenorphine treatment. *Addiction.* 2009;104(7):1193-1200.

33. Clausen T, Anchersen K, Waal H. Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): A national prospective cross-registry study. *Drug and Alcohol Dependence.* 2008;94(1-3):151-157.

34. Clausen T, Waal H, Thoresen M, Gossop M. Mortality among opiate users: opioid maintenance therapy, age and causes of death. *Addiction.* 2009;104(8):1356-1362.

35. Degenhardt L, Bucello C, Mathers B, et al. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction.* 2011;106(1):32-51.

36. Evans E, Li L, Min J, et al. Mortality among individuals accessing pharmacological treatment for opioid dependence in California, 2006-10. *Addiction.* 2015;110(6):996-1005.

37. Gibson A, Degenhardt L, Mattick RP, Ali R, White J, O'Brien S. Exposure to opioid maintenance treatment reduces long-term mortality. *Addiction.* 2008;103(3):462-468.

38. Pierce M, Bird SM, Hickman M, et al. Impact of treatment for opioid dependence on fatal drug-related poisoning: a national cohort study in England. *Addiction.* 2016;111(2):298-308.

39. Schwartz RP, Gryczynski J, O'Grady KE, et al. Opioid agonist treatments and heroin overdose deaths in Baltimore, Maryland, 1995-2009. *American Journal of Public Health.* 2013;103(5):917-922.

40. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, et al. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *British Medical Journal.* 2017;j1550.

41. Webster LR, Cochella S, Dasgupta N, et al. An analysis of the root causes for opioid-related overdose deaths in the United States. *Pain Medicine.* 2011;12 Suppl 2:S26-35.

42. White M, Burton R, Darke S, et al. Fatal opioid poisoning: a counterfactual model to estimate the preventive effect of treatment for opioid use disorder in England. *Addiction.* 2015;110(8):1321-1329.

43. Wikner BN, Ohman I, Selden T, Druid H, Brandt L, Kieler H. Opioid-related mortality and filled prescriptions for buprenorphine and methadone. *Drug and Alcohol Reviews.* 2014;33(5):491-498.

44. MacArthur GJ, van Velzen E, Palmateer N, et al. Interventions to prevent HIV and Hepatitis C in people who inject drugs: A review of reviews to assess evidence of effectiveness. *International Journal of Drug Policy.* 2014;25(1):34-52.

45. Karki P, Shrestha R, Huedo-Medina TB, Copenhaver M. The Impact of Methadone Maintenance Treatment on HIV Risk Behaviors among High-Risk Injection Drug Users: A Systematic Review. *Evidence Based Medicine in Public Health.* 2016;2.

46. Nolan S, Dias Lima VD, Fairbairn N, et al. The impact of methadone maintenance therapy on hepatitis C incidence among illicit drug users. *Addiction.* 2014;109(12):2053-2059.

47. MacArthur GJ, Minozzi S, Martin N, et al. Opiate substitution treatment and HIV transmission in people who inject drugs: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal.* 2012;345:e5945.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

48. Gowing L, Farrell MF, Bornemann R, Sullivan LE, Ali R. Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011(8): CD004145.

49. Baxter LE, Sr., Campbell A, Deshields M, et al. Safe methadone induction and stabilization: report of an expert panel. *Journal of Addiction Medicine.* 2013;7(6):377-386.

50. Joseph H, Stancliff S, Langrod J. Methadone maintenance treatment (MMT): A review of historical and clinical issues. *Mount Sinai Journal of Medicine.* 2000;67(5-6):347-364.

51. Judd LL, Attkisson C, Berrettini W, et al. Effective medical treatment of opiate addiction. *Journal of the American Medical Association.* 1998;280(22):1936-1943.

52. McCance-Katz EF, Sullivan LE, Nallani S. Drug Interactions of Clinical Importance among the Opioids, Methadone and Buprenorphine, and Other Frequently Prescribed Medications: A Review. *American Journal on Addictions.* 2010;19(1):4-16.

53. Bruce RD, Moody DE, Altice FL, Gourevitch MN, Friedland GH. A review of pharmacological interactions between HIV or hepatitis C virus medications and opioid agonist therapy: implications and management for clinical practice. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2013;6(3):249-269.

54. Gladstone EJ, Smolina K, Morgan SG. Trends and sex differences in prescription opioid deaths in British Columbia, Canada. *Injury Prevention.* 2015.

55. Zador D, Sunjic S. Deaths in methadone maintenance treatment in New South Wales, Australia 1990-1995. *Addiction.* 2000;95(1):77-84.

56. Cornish R, Macleod J, Strang J, Vickerman P, Hickman M. Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: prospective observational study in UK General Practice Research Database. *British Medical Journal.* 2010;341:c5475.

57. Tjagvad C, Skurtveit S, Linnet K, Andersen LV, Christoffersen DJ, Clausen T. Methadone-Related Overdose Deaths in a Liberal Opioid Maintenance Treatment Programme. *European Addiction Research.* 2016;22(5):249-258.

58. Duffy P, Mackridge AJ. Use and diversion of illicit methadone - under what circumstances does it occur, and potential risks associated with continued use of other substances. *Journal of Substance Use.* 2014;19(1-2):48-55.

59. Strang J, Hall W, Hickman M, Bird SM. Impact of supervision of methadone consumption on deaths related to methadone overdose (1993-2008): analyses using OD4 index in England and Scotland. *British Medical Journal.* 2010;341.

60. Bell J. The Global Diversion of Pharmaceutical Drugs. *Addiction.* 2010;105(9):1531-1537.

61. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003(3):Cd002208.

62. Donny EC, Walsh SL, Bigelow GE, Eissenberg T, Stitzer ML. High-dose methadone produces superior opioid blockade and comparable withdrawal suppression to lower doses in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology.* 2002;161(2):202-212.

63. Donny EC, Brasser SM, Bigelow GE, Stitzer ML, Walsh SL. Methadone doses of 100 mg or greater are more effective than lower doses at suppressing heroin self-administration in opioid-dependent volunteers. *Addiction.* 2005;100(10):1496-1509.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

64. Leavitt SB, Shinderman M, Maxwell S, Eap CB, Paris P. When "enough" is not enough: New perspectives on optimal methadone maintenance dose. *Mount Sinai Journal of Medicine.* 2000;67(5-6):404-411.

65. Nosyk B, MacNab YC, Sun HY, et al. Proportional Hazards Frailty Models for Recurrent Methadone Maintenance Treatment. *American Journal of Epidemiology.* 2009;170(6):783-792.

66. Lappalainen L, Nolan S, Dobrer S, et al. Dose-response relationship between methadone dose and adherence to antiretroviral therapy among HIV-positive people who use illicit opioids. *Addiction.* 2015;110(8):1330-1339.

67. Joseph B, Kerr T, Puskas CM, Montaner J, Wood E, Milloy MJ. Factors linked to transitions in adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected illicit drug users in a Canadian setting. *AIDS Care.* 2015:1-9.

68. Palepu A, Tyndall MW, Joy R, et al. Antiretroviral adherence and HIV treatment outcomes among HIV/HCV co-infected injection drug users: the role of methadone maintenance therapy. *Drug and Alcohol Dependence.* 2006;84(2):188-194.

69. Suboxone product monograph including patient medication information. Indivior UK Limited: Berkshire, UK. Control No. 195433. December 20, 2016. Available from: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00037755.PDF.

70. Elkader A, Sproule B. Buprenorphine - Clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. *Clinical Pharmacokinetics.* 2005;44(7):661-680.

71. Kuhlman JJ, Levine B, Johnson RE, Fudala PJ, Cone EJ. Relationship of plasma buprenorphine and norbuprenorphine to withdrawal symptoms during dose induction, maintenance and withdrawal from sublingual buprenorphine. *Addiction.* 1998;93(4):549-559.

72. Orman JS, Keating GM. Spotlight on Buprenorphine/Naloxone in the Treatment of Opioid Dependence. *CNS Drugs.* 2009;23(10):899-902.

73. Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. Clinical Pharmacology Of Buprenorphine - Ceiling Effects At High-Doses. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 1994;55(5):569-580.

74. Jones JD, Sullivan MA, Vosburg SK, et al. Abuse potential of intranasal buprenorphine versus buprenorphine/naloxone in buprenorphine-maintained heroin users. *Addiction Biology.* 2015;20(4):784-798.

75. Comer SD, Sullivan MA, Vosburg SK, et al. Abuse liability of intravenous buprenorphine/naloxone and buprenorphine alone in buprenorphine-maintained intravenous heroin abusers. *Addiction.* 2010;105(4):709-718.

76. Maremmani I, Gerra G. Buprenorphine-based regimens and methadone for the medical management of opioid dependence: selecting the appropriate drug for treatment. *American Journal of Addiction.* 2010;19(6):557-568.

77. Nielsen S, Larance B, Degenhardt L, Gowing L, Kehler C, Lintzeris N. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;5: CD011117.

78. Castells X, Kosten TR, Capella D, Vidal X, Colom J, Casas M. Efficacy of Opiate Maintenance Therapy and Adjunctive Interventions for Opioid Dependence with Comorbid Cocaine Use Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 2009;35(5):339-349.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

79. Mannelli P, Peindl KS, Lee T, Bhatia KS, Wu LT. Buprenorphine-mediated transition from opioid agonist to antagonist treatment: state of the art and new perspectives. *Current Drug Abuse Review.* 2012;5(1):52-63.

80. Center for Substance Abuse Treatment. Clinical Guidelines for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Addiction. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 40. DHHS Publication No. (SMA) 04-3939. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2004.

81. Kampman K, Jarvis M. American Society of Addiction Medicine (ASAM) National Practice Guideline for the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid Use. *Journal of Addiction Medicine*. 2015;9(5):358-367.

82. Breen CL, Harris SJ, Lintzeris N, et al. Cessation of methadone maintenance treatment using buprenorphine: transfer from methadone to buprenorphine and subsequent buprenorphine reductions. *Drug and Alcohol Dependence.* 2003;71(1):49-55.

83. Walsh SL, June HL, Schuh KJ, Preston KL, Bigelow GE, Stitzer ML. Effects of buprenorphine and methadone in methadone-maintained subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 1995;119(3):268-276.

84. Kakko J, Gronbladh L, Svanborg KD, et al. A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: A randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry.* 2007;164(5):797-803.

85. Marteau D, McDonald R, Patel K. The relative risk of fatal poisoning by methadone or buprenorphine within the wider population of England and Wales. *British Medical Journal Open.* 2015;5(5):e007629.86.

86. Bell JR, Butler B, Lawrance A, Batey R, Salmelainen P. Comparing overdose mortality associated with methadone and buprenorphine treatment. *Drug and Alcohol Dependence.* 2009;104(1-2):73-77.

87. Luty J, O'Gara C, Sessay M. Is methadone too dangerous for opiate addiction? *British Medical Journal.* 2005;331(7529):1352-1353.

88. Lee S, Klein-Schwartz W, Welsh C, Doyon S. Medical Outcomes Associated with Nonmedical Use of Methadone and Buprenorphine. *Journal of Emergency Medicine.* 2013;45(2):199-204.

89. Bell J, Shanahan M, Mutch C, et al. A randomized trial of effectiveness and cost-effectiveness of observed versus unobserved administration of buprenorphine-naloxone for heroin dependence. *Addiction.* 2007;102(12):1899-1907.

90. Montesano F, Mellace V, Grp A-DP. The effects of a novel take-home treatment strategy in patients with opioid-dependence receiving long-term opioid replacement therapy with buprenorphine/naloxone in Italy: a cost analysis. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems.* 2013;15(1):45-51.

91. Holland R, Maskrey V, Swift L, et al. Treatment retention, drug use and social functioning outcomes in those receiving 3 months versus 1 month of supervised opioid maintenance treatment. Results from the Super C randomized controlled trial. *Addiction.* 2014;109(4):596-607.

92. Amass L, Kamien JB, Mikulich SK. Thrice-weekly supervised dosing with the combination buprenorphine-naloxone tablet is preferred to daily supervised dosing by opioid-dependent humans. *Drug and Alcohol Dependence.* 2001;61(2):173-181.

93. Marsch LA, Moore SK, Borodovsky JT, et al. A randomized controlled trial of buprenorphine taper duration among opioid-dependent adolescents and young adults. *Addiction.* 2016;111(8):1406-1415.

94. Gunderson EW, Wang XQ, Fiellin DA, Bryan B, Levin FR. Unobserved versus observed office buprenorphine/naloxone induction: a pilot randomized clinical trial. *Addictive Behaviors.* 2010;35(5):537-540.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

95. Cunningham CO, Giovanniello A, Li X, Kunins HV, Roose RJ, Sohler NL. A comparison of buprenorphine induction strategies: Patient-centered home-based inductions versus standard-of-care office-based inductions. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2011;40(4):349-356.

96. Lee JD, Grossman E, DiRocco D, Gourevitch MN. Home buprenorphine/naloxone induction in primary care. *Journal of General Internal Medicine.* 2009;24(2):226-232.

97. Lee JD, Vocci F, Fiellin DA. Unobserved "Home" Induction Onto Buprenorphine. *Journal of Addiction Medicine.* 2014;8(5):299-308.

98. Rosado J, Walsh SL, Bigelow GE, Strain EC. Sublingual buprenorphine/naloxone precipitated withdrawal in subjects maintained on 100mg of daily methadone. *Drug and Alcohol Dependence.* 2007;90(2-3):261-269.

99. Maxwell JC, Pullum TW, Tannert K. Deaths of clients in methadone treatment in Texas: 1994-2002. *Drug and Alcohol Dependence.* 2005;78(1):73-81.

100. Morgan O, Griffiths C, Hickman M. Association between availability of heroin and methadone and fatal poisoning in England and Wales 1993-2004. *International Journal of Epidemiology.* 2006;35(6):1579-1585.

101. Morgan OW, Johnson H, Rooney C, Seagroatt V, Griffiths C. Changes to the daily pattern of methadone-related deaths in England and Wales, 1993-2003. *Journal of Public Health.* 2006;28(4):318-323.

102. Lee SC, Klein-Schwartz W, Doyon S, Welsh C. Comparison of toxicity associated with nonmedical use of benzodiazepines with buprenorphine or methadone. *Drug and Alcohol Dependence.* 2014;138:118-123.

103. Chou R, Weimer MB, Dana T. Methadone overdose and cardiac arrhythmia potential: findings from a review of the evidence for an American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence clinical practice guideline. *Journal of Pain.* 2014;15(4):338-365.

104. Fareed A, Vayalapalli S, Scheinberg K, Gale R, Casarella J, Drexler K. Comparison of QTc interval prolongation for patients in methadone maintenance treatment: a five year follow-up study. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 2013; 32(3):244-251.

105. Alinejad S, Kazemi T, Zamani N, Hoffman RS, Mehrpour O. A Systematic Review of the Cardiotoxicity of Methadone. *EXCLI Journal.* 2015;14:577-600.

106. Krantz MJ, Garcia JA, Mehler PS. Effects of buprenorphine on cardiac repolarization in a patient with methadone-related Torsade de Pointes. *Pharmacotherapy.* 2005;25(4):611-614.

107. Thanavaro KL, Thanavaro JL. Methadone-induced torsades de pointes: A twist of fate. *Heart & Lung.* 2011;40(5):448-453.

108. Esses JL, Rosman J, Do LT, Schweitzer P, Hanon S. Successful transition to buprenorphine in a patient with methadone-induced torsades de pointes. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology.* 2008;23(2):117-119.

109. Drug Therapeutics Bulletin. QT interval and drug therapy. *British Medical Journal.* 2016;353.

110. Sauer AJ, Newton-Cheh C. Clinical and Genetic Determinants of Torsade de Pointes Risk. *Circulation.* 2012;125(13):1684-1694.

111. Gerra G, Borella F, Zaimovic A, et al. Buprenorphine versus methadone for opioid dependence: predictor variables for treatment outcome. *Drug and Alcohol Dependence.* 2004;75(1):37-45.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

112. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML, Bigelow GE. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *New England Journal of Medicine.* 2000;343(18):1290-1297.

113. Merza Z. Chronic Use of Opioids and the Endocrine System. *Hormone and Metabolic Research.* 2010;42(9):621-626.

114. Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon CG, Tynan P, Attia J. Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *International Journal of Andrology.* 2009;32(2):131-139.

115. Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Lichtermann D, Klingmuller D. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005;90(1):203-206.

116. Yee A, Loh HS, Hashim H, Ng CG. Clinical factors associated with sexual dysfunction among men in methadone maintenance treatment and buprenorphine maintenance treatment: a meta-analysis study. *International Journal of Impotence Research.* 2014;26(5):161-166.

117. Brondani M, Park PE. Methadone and oral health—a brief review. *Journal of Dental Hygiene.* 2011;85(2):92-98.

118. D'Amore MM, Cheng DM, Kressin NR, et al. Oral health of substance-dependent individuals: Impact of specific substances. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2011;41(2):179-185.

119. Nathwani NS, Gallagher JE. Methadone: dental risks and preventive action. *Dental Update.* 2008;35(8):542-544, 547-548.

120. Suzuki J, Mittal L, Woo SB. Sublingual buprenorphine and dental problems: a case series. *Primary Care Companion CNS Disorders.* 2013;15(5).

121. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Statistical Bulletin 2013, Table HSR-1.Year of introduction of methadone maintenance treatment (MMT), high-dosage buprenorphine treatment (HDBT), buprenorphine/naloxone combination, heroin-assisted treatment and slow-release morphine. Available at: http://www.emcdda.europa.eu/stats13 - display:/stats13/hsrtab1. Accessed 10 March 2017.

122. Schweizerisches Heilmittelinstitute [Swiss Agency for Therapeutic Products]. Swissmedic Journal Issue 2/2013 (pp. 54-121). Released March 7 2013. Amtliches Publikationsorgan der Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut, Bern. Available at: https://www.swissmedic.ch/ueber/00134/00441/00445/00566/01814/index.html. Accessed 13 March 2017.

123. Bundesinstitute fur Arzneimittel und Medizinproducukte. [Federal Insitutes of Medicine and Medical Devices]. Bericht Zum Substitutionsregister Januar 2016 (7 pp.). Released January 11 2016. Available at: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Bundesopiumstelle/SubstitReg/Subst_Bericht.pdf. Accessed 13 March 2017.

124. Health Canada and Express Scripts Canada. Non-Insured Health Benefits (NIHB) Program. NIHB Newsletter (Fall 2014): 1-4. Available at: http://health.chiefs-of-ontario.org/sites/default/files/files/Health Canada NIHB Pharmacy Newsletter Fall 2014.pdf. (Accessed 10 March 2017).

125. Slow-Release Oral Morphine for Opioid Agonist Treatment. In: BC PharmaCare Newsletter. June 5, 2017; Edition 17-006. Available at: http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/health-drug-coverage/pharmacare/newsletters/news17-006.pdf. Accessed July 15, 2017.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

126. Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013(6):CD009879.

127. Beck T, Haasen C, Verthein U, et al. Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. *Addiction.* 2014;109(4):617-626.

128. Verthein U, Beck T, Haasen C, Reimer J. Mental Symptoms and Drug Use in Maintenance Treatment with Slow-Release Oral Morphine Compared to Methadone: Results of a Randomized Crossover Study. *European Addiction Research.* 2015;21(2):97-104.

129. Falcato L, Beck T, Reimer J, Verthein U. Self-reported cravings for heroin and cocaine during maintenance treatment with slow-release oral morphine compared with methadone: a randomized, crossover clinical trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2015;35(2):150-157.

130. Haemmig R, Koehler W, Bonorden-Kleij K, et al. Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2014;47(4):275-281.

131. Walton G, Nolan S, Sutherland C, Ahamad K. Sustained release oral morphine as an alternative to methadone for the treatment of opioid-use disorder post Torsades de Pointes cardiac arrest. *British Medical Journal Case Reports.* 2015;2015.

132. Jegu J, Gallini A, Soler P, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Slow-release oral morphine for opioid maintenance treatment: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2011;71(6):832-843.

133. Kastelic A, Dubajic G, Strbad E. Slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid addicts intolerant to methadone or with inadequate withdrawal suppression. *Addiction.* 2008;103(11):1837-1846.

134. Mitchell TB, White JM, Somogyi AA, Bochner F. Slow-release oral morphine versus methadone: a crossover comparison of patient outcomes and acceptability as maintenance pharmacotherapies for opioid dependence. *Addiction.* 2004;99(8):940-945.

135. Eder H, Jagsch R, Kraigher D, Primorac A, Ebner N, Fischer G. Comparative study of the effectiveness of slow-release morphine and methadone for opioid maintenance therapy. *Addiction.* 2005;100(8):1101-1109.

136. Kraigher D, Jagsch R, Gombas W, et al. Use of slow-release oral morphine for the treatment of opioid dependence. *European Addiction Research.* 2005;11(3):145-151.

137. Mitchell TB, White JM, Somogyi AA, Bochner F. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone and slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence.* 2003;72(1):85-94.

138. Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017(2);CD002025.

139. Vogel M, Dursteler KM, Walter M, Herdener M, Nordt C. Rethinking retention in treatment of opioid dependence—The eye of the beholder. *International Journal of Drug Policy.* 2017;39:109-113.

140. Tuten M, DeFulio A, Jones HE, Stitzer M. Abstinence-contingent recovery housing and reinforcement-based treatment following opioid detoxification. *Addiction.* 2012;107(5):973-982.141.

141. Mark TL, Vandivort-Warren R, Montejano LB. Factors affecting detoxification readmission: Analysis of public sector data from three states. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2006;31(4):439-445.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

142. Dunn KE, Sigmon SC, Strain EC, Heil SH, Higgins ST. The association between outpatient buprenorphine detoxification duration and clinical treatment outcomes: a review. Drug and Alcohol Dependence. 2011;119(1-2):1-9.Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011(9):CD005031.

143. Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013(2):CD003409.

144. Blondell RD, Smith SJ, Servoss TJ, DeVaul SK, Simons RL. Buprenorphine and methadone: a comparison of patient completion rates during inpatient detoxification. *Journal of Addictive Diseases.* 2007;26(2):3-11.

145. Wright NMJ, Sheard L, Adams CE, et al. Comparison of methadone and buprenorphine for opiate detoxification (LEEDS trial): a randomised controlled trial. *British Journal of General Practice.* 2011;61(593):e772-780.

146. Kleber HD, Riordan CE, Rounsaville B, et al. Clonidine In Outpatient Detoxification From Methadone-Maintenance. *Archives of General Psychiatry.* 1985;42(4):391-394.

147. Simpson DD, Joe GW, Bracy SA. Six-year follow-up of opioid addicts after admission to treatment. *Archives of General Psychiatry.* 1982;39(11):1318-1323.

148. Strang J, McCambridge J, Best D, et al. Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opiate detoxification: follow up study. *British Medical Journal.* 2003;326(7396):959-960.

149. Merrall ELC, Kariminia A, Binswanger IA, et al. Meta-analysis of drug-related deaths soon after release from prison. *Addiction.* 2010;105(9):1545-1554.

150. Nosyk B, Sun HY, Evans E, et al. Defining dosing pattern characteristics of successful tapers following methadone maintenance treatment: results from a population-based retrospective cohort study. *Addiction.* 2012;107(9):1621-1629.

151. Fiellin DA, Schottenfeld RS, Cutter CJ, Moore BA, Barry DT, O'Connor PG. Primary care-based buprenorphine taper vs maintenance therapy for prescription opioid dependence: a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association Internal Medicine.* 2014;174(12):1947-1954.

152. Weiss RD, Potter JS, Fiellin DA, et al. Adjunctive counseling during brief and extended buprenorphine-naloxone treatment for prescription opioid dependence: a 2-phase randomized controlled trial. *Archives of General Psychiatry.* 2011;68(12):1238-1246.

153. Ling W, Hillhouse M, Domier C, et al. Buprenorphine tapering schedule and illicit opioid use. *Addiction.* 2009;104(2):256-265.

154. Marsch LA, Moore SK, Borodovsky JT, et al. A randomized controlled trial of buprenorphine taper duration among opioid-dependent adolescents and young adults. *Addiction.* 2016;111(8):1406-1415.

155. Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM. Alpha(2)-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016(5):CD002024.

156. Sullivan MA, Bisaga A, Mariani JJ, et al. Naltrexone treatment for opioid dependence: Does its effectiveness depend on testing the blockade? *Drug and Alcohol Dependence.* 2013;133(1):80-85.

157. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011(2): CD001333.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

158. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, Illeperuma A, Gastfriend DR, Silverman BL. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet.* 2011;377(9776):1506-1513.

159. Roozen HG, de Waart R, van der Windt DAWM, van den Brink W, de Jong CAJ, Kerkhof AJFM. A systematic review of the effectiveness of naltrexone in the maintenance treatment of opioid and alcohol dependence. *European Neuropsychopharmology.* 2006;16(5):311-323.

160. Gibson AE, Degenhardt LJ. Mortality related to pharmacotherapies for opioid dependence: a comparative analysis of coronial records. *Drug and Alcohol Review.* 2007;26(4):405-410.

161. Rosenthal RN, Ries RK, Zweben, JE. Chapter 67: Medical Management Techniques and Collaborative Care: Integrating Behavioral with Pharmacological Inverventions in Addiction Treatment. In: Ries RK, Fiellin DA, Miller SC, Saitz R. The ASAM Principles of Addiction Medicine, 5th Edition, pp. 1008-1023 . 2014. Philadelphia: Wolters Kluwer Health.

162. Trauma-Informed Care in Behavioral Health Services. Center for Substance Abuse Treatment (US). Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2014. PMID:24901203.

163. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011(10):CD004147.

164. Dugosh K, Abraham A, Seymour B, McLoyd K, Chalk M, Festinger D. A systematic review on the use of psychosocial interventions in conjunction with medications for the treatment of opioid addiction. *Journal of Addiction Medicine.* 2016;10(2):91-101.166.

165. Moore BA, Barry DT, Sullivan LE, et al. Counseling and directly observed medication for primary care buprenorphine maintenance: a pilot study. *Journal of Addiction Medicine.* 2012;6(3):205-211.

166. Moore BA, Fazzino T, Barry DT, et al. The Recovery Line: a pilot trial of automated, telephone-based treatment for continued drug use in methadone maintenance. *Journal of Substance Abuse Treatmeant.* 2013;45(1):63-69.

167. Ling W, Hillhouse M, Ang A, Jenkins J, Fahey J. Comparison of behavioral treatment conditions in buprenorphine maintenance. *Addiction.* 2013;108(10):1788-1798.

168. Fiellin DA, Barry DT, Sullivan LE, et al. A randomized trial of cognitive behavioral therapy in primary care-based buprenorphine. *American Journal of Medicine.* 2013;126(1).

169. Moore BA, Fiellin DA, Cutter CJ, et al. Cognitive Behavioral Therapy Improves Treatment Outcomes for Prescription Opioid Users in Primary Care Buprenorphine Treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2016;71:54-57.

170. Hser YI, Li J, Jiang H, et al. Effects of a randomized contingency management intervention on opiate abstinence and retention in methadone maintenance treatment in China. *Addiction.* 2011;106(10):1801-1809.

171. Chen W, Hong Y, Zou X, McLaughlin MM, Xia Y, Ling L. Effectiveness of prize-based contingency management in a methadone maintenance program in China. *Drug and Alcohol Dependence.* 2013;133(1):270-274.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

172. Gerra G, Saenz E, Busse A, et al. Supervised daily consumption, contingent take-home incentive and non-contingent take-home in methadone maintenance. *Progress in Neuro-psychopharmacology.* 2011;35(2):483-489.

173. Gu J, Lau JT, Xu H, et al. A randomized controlled trial to evaluate the relative efficacy of the addition of a psycho-social intervention to standard-of-care services in reducing attrition and improving attendance among first-time users of methadone maintenance treatment in China. *AIDS Behavior.* 2013;17(6):2002-2010.

174. Goldstein RB, Smith SM, Chou SP, et al. The epidemiology of DSM-5 posttraumatic stress disorder in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology.* 2016;51(8):1137-1148.

175. Davoli M, Amato L, Clark N, et al. The role of Cochrane reviews in informing international guidelines: a case study of using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system to develop World Health Organization guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. *Addiction.* 2015;110(6):891-898.177.

176. Schwartz RP. When Added to Opioid Agonist Treatment, Psychosocial Interventions do not Further Reduce the Use of Illicit Opioids: A Comment on Dugosh et al. *Journal of Addiction Medicine.* 2016;10(4):283-285.

177. Bolton JM, Robinson J, Sareen J. Self-medication of mood disorders with alcohol and drugs in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Journal of Affective Disorders.* 2009;115(3):367-375.

178. Goldner EM, Lusted A, Roerecke M, Rehm J, Fischer B. Prevalence of Axis-1 psychiatric (with focus on depression and anxiety) disorder and symptomatology among non-medical prescription opioid users in substance use treatment: Systematic review and meta-analyses. *Addictive Behaviors.* 2014;39(3):520-531.180.

179. Grant BF, Saha TD, Ruan WJ, et al. Epidemiology of DSM-5 Drug Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *Journal of the American Medical Association Psychiatry.* 2016;73(1):39-47.

180. Hunt GE, Siegfried N, Morley K, Sitharthan T, Cleary M. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013(10): CD001088

181. Klimas J, Tobin H, Field C-A, et al. Psychosocial interventions to reduce alcohol consumption in concurrent problem alcohol and illicit drug users. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014(12): CD009269.

182. Roberts NP, Roberts PA, Jones N, Bisson JI. Psychological therapies for post-traumatic stress disorder and comorbid substance use disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;4:CD010204.

183. Jackson LA, Buxton JA, Dingwell J, et al. Improving psychosocial health and employment outcomes for individuals receiving methadone treatment: a realist synthesis of what makes interventions work. *BMC Psychology.* 2014;2(1):26.

184. Appel PW, Tsemberis S, Joseph H, Stefancic A, Lambert-Wacey D. Housing First for severely mentally ill homeless methadone patients. *Journal of Addictive Diseases.* 2012;31(3):270-277.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

185. Strathdee SA, Patrick DM, Currie SL, et al. Needle exchange is not enough: lessons from the Vancouver injecting drug use study. *AIDS.* 1997;11(8):F59-F65.

186. Weiss RD, Griffin ML, Gallop RJ, et al. The effect of 12-step self-help group attendance and participation on drug use outcomes among cocaine-dependent patients. *Drug and Alcohol Dependence.* 2005;77(2):177-184.

187. Toumbourou JW, Hamilton M, U'Ren A, Stevens-Jones P, Storey G. Narcotics Anonymous participation and changes in substance use and social support. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2002;23(1):61-66.

188. Fiorentine R, Hillhouse MP. Drug treatment and 12-step program participation: the additive effects of integrated recovery activities. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2000;18(1):65-74.

189. Suzuki J, Dodds T. Clinician recommendation of 12-step meeting attendance and discussion regarding disclosure of buprenorphine use among patients in office-based opioid treatment. *Substance Abuse.* 2016;37(1):31-34.

190. Smyth BP, Barry J, Keenan E, Ducray K. Lapse and relapse following inpatient treatment of opiate dependence. *Irish Medical Journal.* 2010;103(6):176-179.

191. Gossop M, Stewart D, Browne N, Marsden J. Factors associated with abstinence, lapse or relapse to heroin use after residential treatment: protective effect of coping responses. *Addiction.* 2002;97(10):1259-1267.

192. Gossop M, Marsden J, Stewart D, Kidd T. The National Treatment Outcome research study (NTORS): 4-5 year follow-up results. *Addiction.* 2003;98(3):291-303.

193. Hser YI, Evans E, Huang D, Anglin DM. Relationship between drug treatment services, retention, and outcomes. *Psychiatric Services.* 2004;55(7):767-774.

194. Bale RN, Vanstone WW, Kuldau JM, Engelsing TMJ, Elashoff RM, Zarcone VP. Therapeutic Communities vs. Methadone-Maintenance—Prospective Controlled-Study of Narcotic Addiction Treatment—Design and One-Year Follow-Up. *Archives of General Psychiatry.* 1980;37(2):179-193.

195. Shorey RC, Stuart GL, Anderson S, Strong DR. Changes in Early Maladaptive Schemas After Residential Treatment for Substance Use. *Journal of Clinical Psychology.* 2013;69(9):912-922.

196. Brigham GS, Slesnick N, Winhusen TM, Lewis DF, Guo X, Somoza E. A randomized pilot clinical trial to evaluate the efficacy of Community Reinforcement and Family Training for Treatment Retention (CRAFT-T) for improving outcomes for patients completing opioid detoxification. *Drug and Alcohol Dependence.* 2014;138:240-243.

197. Stewart D, Gossop M, Marsden J. Reductions in non-fatal overdose after drug misuse treatment: results from the National Treatment Outcome Research Study (NTORS). *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2002;22(1):1-9.199.

198. Chen T, Masson CL, Sorensen JL, Greenberg B. Residential Treatment Modifications: Adjunctive Services to Accommodate Clients on Methadone. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 2009;35(2):91-94.

199. Greenberg B, Hall DH, Sorensen JL. Methadone maintenance therapy in residential therapeutic community settings: Challenges and promise. *Journal of Psychoactive Drugs.* 2007;39(3):203-210.

200. Sorensen JL, Andrews S, Delucchi KL, et al. Methadone patients in the therapeutic community: A test of equivalency. *Drug and Alcohol Dependence.* 2009;100(1-2):100-106.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

201. Roozen HG, Boulogne JJ, van Tulder MW, van den Brink W, De Jong CAJ, Kerkhof A. A systematic review of the effectiveness of the community reinforcement approach in alcohol, cocaine and opioid addiction. *Drug and Alcohol Dependence.* 2004;74(1):1-13.

202. Volkow ND, Li TK. Science and society—Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. *Nature Reviews Neuroscience.* 2004;5(12):963-970.

203. Lund IO, Fitzsimons H, Tuten M, Chisolm MS, O'Grady KE, Jones HE. Comparing methadone and buprenorphine maintenance with methadone-assisted withdrawal for the treatment of opioid dependence during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *Substance Abuse and Rehabilitation.* 2012;3(Suppl 1):17-25.

204. McCarthy JJ, Leamon MH, Finnegan LP, Fassbender C. Opioid Dependence and Pregnancy: Minimizing Stress on the Fetal Brain. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2016.

205. Jones HE, Martin PR, Heil SH, et al. Treatment of Opioid Dependent Pregnant Women: Clinical and Research Issues. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2008;35(3):245-259.

206. World Health Organization. Guidelines for the Identification and Management of Substance Use and Substance Use Disorders in Pregnancy. 2014. Geneva, Switzerland: WHO Press. *Guidelines for the Identification and Management of Substance Use and Substance Use Disorders in Pregnancy*. Geneva: World Health Organization Copyright (c) World Health Organization 2014.

207. Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Ferri M, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013(12):CD006318.

208. Zedler BK, Mann AL, Kim MM, et al. Buprenorphine compared with methadone to treat pregnant women with opioid use disorder: a systematic review and meta-analysis of safety in the mother, fetus and child. *Addiction.* 2016.

209. Noormohammadi A, Forinash A, Yancey A, Crannage E, Campbell K, Shyken J. Buprenorphine Versus Methadone for Opioid Dependence in Pregnancy. *Annals of Pharmacotherapy.* 2016;50(8):666-672.

210. Wong S, Ordean A, Kahan M. SOGC clinical practice guidelines: Substance use in pregnancy: no. 256, April 2011. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics.* 2011;114(2):190-202.

211. ACOG Committee Opinion No. 524: Opioid abuse, dependence, and addiction in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 2012;119(5):1070-1076.

212. Dryden C, Young D, Hepburn M, Mactier H. Maternal methadone use in pregnancy: factors associated with the development of neonatal abstinence syndrome and implications for healthcare resources. *British Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2009;116(5):665-671.

213. Lim S, Prasad MR, Samuels P, Gardner DK, Cordero L. High-dose methadone in pregnant women and its effect on duration of neonatal abstinence syndrome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 200(1):70.e71-70.e75.

214. Jones HE, Johnson RE, Jasinski DR, et al. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. *Drug and Alcohol Dependence.* 2005;79(1):1-10.

215. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, et al. Neonatal Abstinence Syndrome after Methadone or Buprenorphine Exposure. *New England Journal of Medicine.* 2010;363(24):2320-2331.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

216. Jumah NA. Rural, Pregnant, and Opioid Dependent: A Systematic Review. *Substance Abuse: Research and Treatment.* 2016;10(Suppl 1):35-41.

217. Dooley J, Gerber-Finn L, Antone I, et al. Buprenorphine-naloxone use in pregnancy for treatment of opioid dependence: Retrospective cohort study of 30 patients. *Canadian Family Physician.* 2016;62(4):e194-e200.

218. Wiegand SL, Stringer EM, Stuebe AM, Jones H, Seashore C, Thorp J. Buprenorphine and naloxone compared with methadone treatment in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 2015;125(2):363-368.

219. Lund IO, Fischer G, Welle-Strand GK, et al. A Comparison of Buprenorphine + Naloxone to Buprenorphine and Methadone in the Treatment of Opioid Dependence during Pregnancy: Maternal and Neonatal Outcomes. *Substance Abuse: Research and Treatment.* 2013;7:61-74.

220. Bogen DL, Perel JM, Helsel JC, et al. Pharmacologic Evidence to Support Clinical Decision Making for Peripartum Methadone Treatment. *Psychopharmacology.* 2013;225(2):441-451.

221. Terplan M. The obstetric and neonatal impact of maternal opioid detoxification in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2014;210(4):375-376.

222. Dashe JS, Jackson GL, Olscher DA, Zane EH, Wendel GD, Jr. Opioid detoxification in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 1998;92(5):854-858.

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors

Synopsis available in: Bruneau J, Ahamad K, Goyer M-È, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018. doi: 10.1503/cmaj.170958. Copyright © 2018 Joule Inc. or its licensors