

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 17 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjema brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjema gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av): ☐

Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/produsent):

Oecona AS/dne pharma as

Navn på kontaktperson:

Eivind Jørgensen (Oecona AS)

Telefonnummer:

969 06 294

E-postadresse:

Eivind@oecona.no

Dato og sted:

Oslo 15.august 2018.

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

Hurtig metodevurdering av Levopidon

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) innebærer behandling med opioidholdige legemidler av opioidavhengighet (avhengighet av heroin, morfin m.m.) for å redusere pasientens forbruk av opioider. LAR fører således til både redusert dødelighet og bedret livskvalitet. I Norge benyttes buprenorfin med nalokson, buprenorfin eller metadon. I tillegg benyttes for noen pasienter apotekfremstilt levometadon (). Metadon som hittil har vært brukt i Norge er racemisk metadon, og inneholder like store deler av de to speilvendte variantene av metadonmolekylet. Den ene varianten, levometadon/R-metadon står for mesteparten av opioid-effekten. Den andre varianten, S-metadon har mindre opioid-effekt, men kan antagelig bidra til forlenget QTc-tid. Lang QTc-tid kan gi opphav til farlige hjerterytmeforstyrrelser. Det fremgår av Norsk Legemiddelhåndbok at Levometadon bør kunne brukes unntaksvis og etter vurdering av LAR-lege når følgende tre kriterier er oppfylt:

- Pasienten tåler ikke/har ikke tilstrekkelig effekt av buprenorfin
- Pasienten tåler ikke racemisk metadon eller har fått hjertebivirkninger
- Pasienten er stabil og har god rusmestring

Levometadon har inntil nylig vært tilvirket i hht forskrift om tilvirkning i apotek (*lagerprodusert*).

DNE Pharma fikk markedsføringstillatelse for Levopidon 12. juni i år. Dette innebærer, at lagerproduksjon opphører.

LAR-produktene finansieres av de regionale helseforetakene. Med markedsførings-tillatelsen fra juni i år, er Levopidon å betrakte som et nytt legemiddel. Før det tas i bruk i RHF-ene må det derfor gjøres en beslutning av Bestillerforum om en eventuell metodevurdering skal bestilles fra Legemiddelverket eller Folkehelseinstituttet.

3. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode(r) brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Dagens tilbud er buprenorfin med nalokson, buprenorfin eller metadon og, som omtalt ovenfor, i noen tilfeller levometadon. Markedsføringstillatelsen til Levopidon oral løsning er basert på en desentralisert prosedyre der Norge var referanseland (RMS) og Sverige, Danmark og Finland var berørte medlemsland (CMS). Søknaden om markedsføringstillatelse var basert på artikkel 10(3) i direktiv 2001/83/EC (hybrid søknad). Referanseproduktet var L-Polamidon 5 mg/ml oral løsning som har markedsføringstillatelse i Tyskland. L-Polamidon er tilgjengelig i 100 ml og 500 ml flasker og skal fortynnes før inntak. Levopidon oral løsning er tilgjengelig i flasker med 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70 og 75 mg og er ment for endose behandling. Det er i liten grad utført kliniske studier på levometadon som sammenligner preparatet med f.eks metadon.

Ved utgangen av 2015 var det ca 7 500 pasienter i LAR-programmet.

Metoden vil representere et alternativ til pasienter som av grunner nevnt under punkt 2 anses som aktuelle for levometadon-behandling. Det innebærer blant annet at pasienten ikke tåler racemisk metadon eller har hjertebivirkninger. Levometadon vil således ikke fortrenge racemisk metadon eller andre LAR-legemidler, da produktet allerede er i bruk i dag for de pasienter som tilfredsstiller de ovenfor nevnte kriteriene og som LAR-legen for øvrig mener er egnet.

- | 4. Hva gjelder forslaget? | Ja | Nei |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En helt ny og innovativ metode? | ☐ | ☒ |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode? | ☐ | ☒ |
| En sammenligning mellom flere metoder? | ☐ | ☒ |
| Er metoden tatt i bruk? | ☒ | ☐ |
| Hvis ja – metode tatt i bruk i klinisk praksis? | ☒ | ☐ |
| Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving? | ☐ | ☒ |
| Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis? | ☒ | ☐ |
| Er metoden relevant for utfasing? | ☐ | ☒ |

Folkehelseinstituttet har utarbeidet en systematisk oversikt over alternative opioidagonister i behandling av opioidavhengighet, og fremholder at «*Når behandling med enten langtidsvirkende morfin eller levometadon ble sammenlignet med behandling med metadon i legemiddelassistert rehabilitering, fant ikke forskerne holdepunkter for at disse har ulike effekter. Dokumentasjon er imidlertid for begrenset og usikker til å kunne konkludere med at behandlingene er likeverdige.*» (Mosdøl A, Ding K.Y, Hov L. 2017).

Forfatterne identifiserte tre relevante artikler vedrørende levometadon. Det vises også til litteratur der det diskuteres hvorvidt levometadon pga at det er et mer potent legemiddel, kan bidra til å redusere muligheten for utvikling av toleranse mot metadon (Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L.2013).

Lisberg og Scheinmann (2013) uttrykker hensynet til bedre sikkerhetsprofil (QT-intervall) og halv dosering gir samme opioide effekt, som grunner for hvorfor Levometadon burde vurderes å benyttes i større grad i Storbritannia.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel ☒

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Hvis metoden er CE-merket: Hva er den CE-merket som og til hvilket bruksområde?

"Klikk her og angi hva metoden er CE-merket som og til hvilket bruksområde."

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

Metoden gjelder legemiddelassistert rehabilitering.

6. Metodens bruksområde:

- | | |
|--------------------------|-------------------------------------|
| Forebygging | ☐ |
| Utredning og diagnostikk | ☐ |
| Behandling | ☐ |
| Rehabilitering | ☒ |
| Spesialisthelsetjenesten | ☐ |
| Primærhelsetjenesten | ☐ |

Metoden gjelder legemiddelassistert rehabilitering.

7. Finansieringsansvar

Ja

Nei

- | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag | ☒ | ☐ |
| Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? | ☒ | ☐ |

RHF-ene har i dag finansieringsansvar for LAR legemidler, inkludert kostnader knyttet til utlevering og overvåket inntak.

8. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet?

Det foreligger retningslinjer for LAR fra 2010. Dette er Helsedirektoratets rapport IS 1701 - Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet. Videre foreligger det en utredning om grunnlaget for nasjonal godtgjøring for utlevering av LAR-legemidler. Dette er Helsedirektoratets rapport IS – 2602 fra 2017. Det foreligger også en rapport IS-2022 fra 2013; *Veileder for utlevering av substitusjonslegemiddel i og utenfor LAR*. Alle disse rapportene dreier seg om LAR generelt, og levometadon nevnes ikke som eget behandlingsalternativ.

9. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)?

Ja

Nei

☐

☒

"Klikk her og beskriv kort beskrivelse type strålekilde, utstyr og stråleeksponering"

10. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Metoden gjelder legemiddelassistert rehabilitering. Metoden er aktuell for opioidavhengige pasienter som ellers tilfredsstiller kriteriene i boks 2 og som LAR-legen anser som egnet.

11. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

- | | |
|------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt | ☒ |
| Sikkerhet/bivirkninger | ☒ |
| Kostnader/ressursbruk | ☒ |

Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etiske	☐
Juridiske	☐

12. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 10). For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcom) -begrepet»)- inkludere gjerne tentativt forslag til PICO.

Hovedproblemstillingen er å avdekke om levometadon representerer et kostnadseffektivt behandlingsalternativ til opioidavhengige pasienter som tilfredsstillers betingelsene nevnt i boks 2, og som LAR-legen anser som egnet.

13. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Metodevurderingen gir grunnlag for at Levopidon blir tilgjengelig for pasienter som kan ha nytte legemiddelet, dersom metodevurderingen konkluderer med at det representerer et kostnadseffektivt behandlingsalternativ.

14. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Opioidavhengighet er en alvorlig lidelse med sterkt forhøyet dødelighet, ofte preget av samtidig psykisk og somatisk sykkelighet (Helsedirektoratet 2010). Vi er ikke kjent med at det er gjort noen beregning av alvorlighetsgraden i hht Magnussengruppens rapport (Magnussen m fl. 2015)

Forventet effekt

I Helsedirektoratets veileder for substitusjonsbehandling uttrykkes det at behandling av heroinavhengige med substitusjonslegemidler har vist seg å redusere pasientens forbruk av heroin, redusere dødeligheten og bedre livskvaliteten samtidig som risiko for smittsomme sykdommer reduseres (Helsedirektoratet 2010). Levometadons tilgjengelighet kan for noen pasienter representere en mulighet til å fortsette med LAR, og for noen er det grunn til å anta at det vil bidra til en bedre etterlevelse av behandlingsregimet.

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

Bivirkningene av behandling med levometadon er hovedsakelig de samme som når det behandles med andre opioider. De vanligste bivirkningene er kvalme og oppkast, som observeres hos omtrent 20 % av pasientene som gjennomgår poliklinisk behandling med levometadon, der legemiddelkontrollen ofte er utilfredsstillende.

Den alvorligste bivirkningen av levometadon er respirasjonsdepresjon. Dette kan oppstå i løpet av stabiliseringsfasen. Det har forekommet respirasjonsstopp, sjokk og hjertestopp.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det var ca 30 personer som benyttet levometadon i LAR-programmet i 2017. Det er ikke ventet at en eventuell metodevurdering vil ha noen vesentlig betydning for antall brukere av levometadon.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Det er ikke antatt å ha vesentlig konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten.

Behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer, evt. utarbeidelse av nye

Etter det vi har kunnet bringe på det rene, er nasjonale faglige retningslinjer under oppdatering og vil bli publisert om et års tid. Hvorvidt det vil bli behov for at levometadon blir ett av legemidlene som blir spesielt omtalt, vil bli avgjort av Helsedirektoratet.

15. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

Det foreligger ingen tidligere metodevurderinger. Levopidons markedsføringstillatelse er basert på en desentralisert prosedyre der Norge var referanseland (RMS) og Sverige, Danmark og Finland var berørte medlemsland (CMS). Søknaden om markedsføringstillatelse var basert på artikkel 10(3) i direktiv 2001/83/EC (hybrid søknad). Referanseproduktet var L-Polamidon 5 mg/ml oral løsning som har markedsføringstillatelse i Tyskland.. Sentrale referanser for effekt og sikkerhet er;

- Scherbaum N, Finkbeiner T, Leifert K, Gastpar M. The efficacy of L-methadone and racemic methadone in substitution treatment for opiate addicts; a double-blind comparison. Pharmacopsychiatry. 1996;29(6):212-5.
- Verthein U, Ullmann R, Lachmann A, Düring A, Koch B, Meyer-Thompson HG, et al. The effects of racemic D,L-methadone and L-methadone in substituted patients; a randomized controlled study. Drug and alcohol dependence. 2005;80(2):267-71.

16. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

dne Pharma as

17. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring).

MT foreligger fra 12. juni i år.

18. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

"Klikk her og skriv"

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

dne pharma er innehaver av markedsføringstillatelsen og vil ha økonomisk interesse av at Levopidon kan være med i Sykehusinnkjøps anbud på LAR-legemidler.