

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_097

Buprenorfinimplantat (Sixmo) til
behandling av opioidavhengighet

Vurdering av innsendt dokumentasjon

25-10-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte med hensyn til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet og kostnader. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelsesprosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Sixmo (buprenorfinimplantat). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader i forhold til dagens behandlingalternativer i norsk klinisk praksis i henhold til bestilling ID2020_097: «Buprenorfinimplantat (Sixmo) til behandling av opioidavhengighet», og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Accord Healthcare. Accord har levert en oppsummering av data fra de viktigste kliniske studiene som lå til grunn for at Sixmo fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT), samt en oppsummering av forventede kostnader ved bruk av preparatet til behandling av opioidavhengighet i norsk klinisk praksis.

Bakgrunn

Sixmo er et nytt legemiddel til behandling av opioidavhengighet som administreres som subkutane implantater med en virketid på 6 måneder per behandling. Den generelle kliniske effekten til Sixmo ved behandling av opioidavhengighet er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelsen. Sixmo er det første langtidsvirkende implantatet som er godkjent til behandling av opioidavhengighet.

Opioidavhengighet

Opioidavhengighet er en samling symptomer der følgene av rusmiddelbruk påvirker personen på en slik måte at det forstyrrer livsførselen på en uhensiktsmessig og ofte skadelig måte. Heroin er det foretrukne rusmidlet blant norske sprøytebrukere. Det antas at dødeligheten blant ubehandlede heroinbrukere er på rundt 2–5 % årlig. Heroinbrukere er ofte preget av omfattende somatisk og psykisk sykkelighet, med dårlig ernæringsstatus og tannhelse. Inntak av opioider med sprøyter medfører også en forhøyet risiko for alvorlige infeksjonssykdommer som hepatitt og i noen grad hiv-infeksjon.

Pasientgrunnlag

Rett over 8000 pasienter var under behandling for opioidavhengighet i ordningen for legemiddelassistert rehabilitering (LAR) ved utgangen av 2020. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med estimerer at om lag 100 pasienter kan være aktuelle for behandling med Sixmo hvert år i Norge, men det er stor usikkerhet knyttet til dette estimatet.

Behandling av opioidavhengighet i norsk klinisk praksis

Medikamentell behandling av opioidavhengige består primært av behandling med substitusjonslegemidler – dvs. at rusmidlet pasienten er avhengig av erstattes av et lignende middel som i større grad muliggjør stabilisering av pasienten. Legemidlene som benyttes i LAR av opioidavhengige utgjøres i all hovedsak av metadonmikstur og sublingvaltabletter med buprenorfin, enten som enkeltkomponentpreparat eller i kombinasjon med nalokson. Siden 2019 har norske LAR-pasienter hatt tilgang på langtidsvirkende depotinjeksjoner med buprenorfin, som kan administreres ukentlig eller månedlig.

Alvorlighet og helsetap

Opioidavhengighet kan ha betydelig innvirkning på pasientens fysiske og mentale helse, og det er en betydelig fare for død knyttet til opioidoverdose, spesielt blant heroinbrukere.

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Effektdokumentasjon

Sixmo fikk innvilget markedsføringstillatelse på bakgrunn av de tre randomiserte, dobbeltblindede, kontrollerte kliniske fase III-studiene PRO-805, PRO-806 og PRO-814. I disse tre studiene ble det dokumentert at behandling med Sixmo ga statistisk signifikant mindre bruk av ulovlige opioider sammenlignet med placebo ($p=0,04$ i PRO-805 og $p<0,0001$ i PRO-806), og at behandling med Sixmo var minst like effektivt som sublingval buprenorfin ≤ 8 mg/dag mht. å forhindre bruk av ulovlige opioider.

Kostnader

Legemiddelverket har beregnet kostnader ved behandling med Sixmo og andre aktuelle behandlingsoalternativer ved opioidavhengighet, oppsummert i tabellen under.

Resultat av Legemiddelverkets kostnadsoppsummering, gjennomsnittlig kostnad per pasient per år (maks AUP, ekskl. mva.).

	Buprenorfin sublingvaltabletter	Buprenorfin depotineksjon, månedlig	Buprenorfin depotineksjon, ukentlig	Buprenorfinimplantat (Sixmo)
Legemiddelkostnader	kr 10 724	kr 40 773	kr 43 095	kr 40 293
Administrasjonskostnader	kr 25 388	kr 2 688	kr 11 688	kr 3 836
Sum	kr 36 112	kr 43 461	kr 54 783	kr 44 129

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket estimerer at innføring av Sixmo resulterer i årlige budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett på ca. 1,0 millioner NOK (maks. AUP, inkl. mva.) hvert år. En eventuell innføring vil imidlertid også kunne føre til besparelser som følge av reduserte administrasjonskostnader sammenlignet med ukentlige depotinjeksjoner og sublingvaltabletter. Når disse besparelsene medregnes estimerer Legemiddelverket at de totale årlige budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenesten vil være på rundt 100 000 NOK (maks. AUP, inkl. mva.) hvert år.

Budsjettberegningene er usikre og forenkledde.

Legemiddelverkets vurdering

Sixmo er en ny langtidsvirkende behandlingmulighet for pasienter med opioidavhengighet. Ifølge kliniske eksperter kan Sixmo først og fremst være et aktuelt behandlingstilbud for pasienter som i dag er stabile på behandling med buprenorfin depotinjeksjoner hvor det er ønskelig med enda lengre intervall mellom behandlingene. Spesielt LAR-pasienter som ønsker nedtrapping med ønske om å avslutte sin behandling i

LAR, og pasienter som er godt rehabiliterte og f.eks. er i full jobb trekkes frem som aktuelle for behandling med Sixmo. Størrelsen på den aktuelle pasientpopulasjonen begrenses imidlertid betraktelig av flere faktorer, spesielt at Sixmo tilsvarer en relativt lav daglig dose buprenorfin (8 mg per dag) og at behandlingen er begrenset til maksimalt to behandlingssykluser, tilsvarende ett år.

Det er stor usikkerhet knyttet både til tallfesting av hvor mange pasienter som kan være aktuelle for behandling med Sixmo i Norge, og hvorvidt behandling utover ett år vil forekomme i noen grad av betydning. Denne usikkerheten har imidlertid liten innvirkning på de beregnede budsjettkonsekvensene, ettersom det er forventet at implantater i hovedsak vil erstatte bruk av behandling med depotinjeksjoner, og det årlige kostnadsbildet for injeksjonsbehandling er på omtrent samme nivå som for implantater.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	6
LOGG	7
ORDLISTE.....	9
1 BAKGRUNN.....	10
1.1 PROBLEMSTILLING.....	10
1.2 OPIOIDAVHENGIGHET	10
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	10
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	11
1.4 BEHANDLING AV OPIOIDAVHENGIGHET	11
1.4.1 <i>Behandling med buprenorfinimplantat</i>	11
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	12
1.4.3 <i>Plassering av buprenorfinimplantat i behandlingstilbudet</i>	13
1.4.4 <i>Komparator</i>	14
1.4.5 <i>Behandling med buprenorfin depotinjeksjon</i>	14
1.4.6 <i>Behandling med buprenorfin sublingvaltabletter</i>	14
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	16
3 ØKONOMISK ANALYSE	22
3.1 FORUTSETNINGER OG INPUT I INNSENDT KOSTNADSSAMMENLIGNING	22
3.2 RESULTATER.....	25
3.2.1 <i>Resultat innsendt kostnadssammenligning</i>	25
3.2.2 <i>Resultat Legemiddelverkets kostnadssammenligning</i>	26
3.2.3 <i>Legemiddelverkets vurdering</i>	26
4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	28
5 OPPSUMMERING	29
REFERANSER.....	31
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	33

LOGG

Bestilling:	ID_nr 2020_097: Buprenorfin (Sixmo) til behandling av opioidavhengighet. Implantat.
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader sett i forhold til behandlingsoalternativer i norsk klinisk praksis (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for buprenorfinimplantat (Sixmo) som vedlikeholdsbehandling for opioidavhengighet hos klinisk stabile voksne pasienter som ikke krever mer enn 8 mg/dag med sublingval buprenorfin, innen en ramme av medisinsk, sosial og psykologisk behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Accord Healthcare
Preparat:	Sixmo
Virkestoff:	Buprenorfin, implantat
Indikasjon:	Sixmo er indisert som vedlikeholdsbehandling for opioidavhengighet hos klinisk stabile voksne pasienter som ikke krever mer enn 8 mg/dag med sublingval buprenorfin, innen en ramme av medisinsk, sosial og psykologisk behandling.
ATC-nr:	N07B C01
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	20-06-2019
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	08-10-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	10-06-2021
Klinikere kontaktet for første gang	04-08-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	07-07-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	07-07-2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	07-07-2021
Rapport ferdigstilt:	25-10-2021
Saksbehandlingstid:	137 dager
Saksutredere:	Morten Søndena

Kliniske eksperter:	Christian Ohldieck Camilla Holter Huseby
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

MT	Markedsføringstillatelse
EMA	European Medicines Agency
AUP	Apotekenes utsalgspris
LAR	Legemiddelassistert rehabilitering
SERAF	Senter for rus- og avhengighetsforskning
HR	Hasard ratio
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MVA	Merverdiavgift

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Sixmo (buprenorfinimplantat). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av buprenorfinimplantat til behandling av opioidavhengighet i henhold til bestilling ID2020_097, og godkjent preparatomtale.

I henhold til gjeldende bestilling har Legemiddelverket oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader sett i forhold til behandlingalternativer i norsk klinisk praksis for buprenorfinimplantat (Sixmo) som vedlikeholdsbehandling for opioidavhengighet hos klinisk stabile voksne pasienter som ikke krever mer enn 8 mg/dag med sublingval buprenorfin, innen en ramme av medisinsk, sosial og psykologisk behandling.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Accord Healthcare. Accord har levert en oppsummering av data fra de viktigste kliniske studiene som lå til grunn for at buprenorfinimplantat fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT), samt en oppsummering av forventede kostnader ved bruk av preparatet til behandling av opioidavhengighet i norsk klinisk praksis.

Buprenorfinimplantat fikk innvilget europeisk MT av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) i juni 2019.

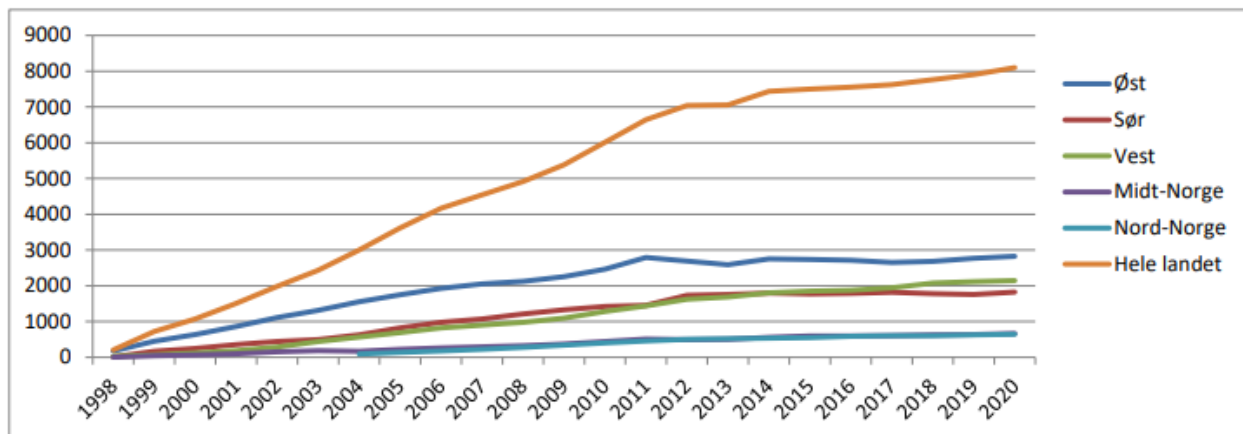
1.2 OPIOIDAVHENGIGHET

Opioidavhengighet er en samling symptomer der følgene av rusmiddelbruk påvirker personen på en slik måte at det forstyrrer livsførselen på en u hensiktsmessig og ofte skadelig måte. Jevn tilførsel av opioider fører blant annet til toleranseøkning og abstinensreaksjoner, samt endring i hjernens motivasjonsbaner, stressregulering og en svekkelse av overordnet styring. Avhengighet utvikles etter bruk over tid, og blir ofte først erkjent når de psykososiale følgene av rusmiddelbruken blir åpenbare (1).

Heroin er det foretrukne rusmidlet blant norske sprøytebrukere. Det antas at dødeligheten blant ubehandlede heroinbrukere er på rundt 2–5 % årlig. Heroinbrukere er ofte preget av omfattende somatisk og psykisk sykkelighet, med dårlig ernæringsstatus og tannhelse. Inntak av opioider med sprøyter medfører også en forhøyet risiko for alvorlige infeksjonssykdommer som hepatitt og i noen grad hiv-infeksjon (1).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Ved utgangen av 2020 var i alt 8099 pasienter under behandling for opioidavhengighet i ordningen for legemiddelassistert rehabilitering (LAR) i Norge, en økning på 199 pasienter i forhold til året før (2). Frem til 2012 var det en betydelig årlig økning i antall pasienter i LAR-systemet, men siden dette har økningen flatet noe ut (Figur 1).



Figur 1: Antall pasienter i LAR i Norge i perioden 1998–2020 (2).

I alt 1124 pasienter startet med LAR i 2020. Omtrent halvparten av disse var førstegangsinnntak, mens de resterende var i hovedsak reinntak av pasienter som hadde vært i systemet tidligere. Samme år ble totalt 619 utskrevet av LAR, nærmere 500 av disse enten fordi pasienten sluttet å hente LAR-medisinen eller aktivt besluttet nedtrapping. 146 av pasientene ble utskrevet som følge av dødsfall. En liten andel (4,6 %) ble utskrevet mot sin vilje som følge av vedtak om medisinsk uforsvarlighet (2).

Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert med, kan rundt 100 nye pasienter være aktuelle for behandling med buprenorfinimplantater hvert år i Norge. Klinikerne forteller at en eventuell innføring av buprenorfinimplantater i norsk klinisk praksis kan føre til en viss økning i det totale pasientantallet i LAR, men dette er svært usikkert.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Opioidavhengighet kan ha betydelig innvirkning på pasientens fysiske og mentale helse, og det er en betydelig fare for død knyttet til opioidoverdose, spesielt blant heroinbrukere.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV OPIOIDAVHENGIGHET

1.4.1 Behandling med buprenorfinimplantat

- *Indikasjon*

Sixmo er indisert som vedlikeholdsbehandling for opioidavhengighet hos klinisk stabile voksne pasienter som ikke krever mer enn 8 mg/dag med sublingval buprenorfin, innen en ramme av

medisinsk, sosial og psykologisk behandling.

- *Virkningsmekanisme*

Buprenorfin er en partiell opioidagonist, som stimulerer opioidreseptorene i hjernen. Preparatets aktivitet i vedlikeholdsbehandling med opioider tilskrives de langsomt reversible egenskapene ved μ -reseptorene, som ved stimulering over en lengre periode, minimerer behovet for å bruke andre opioider.

- *Dosering*

Innføring og fjerning av Sixmo-implantater må utføres av en lege som er kvalifisert til å utføre små kirurgiske inngrep og som er opplært til å utføre inngrepene for innsetting og fjerning. Pasienter som har blitt behandlet med sublingval buprenorfin eller sublingval buprenorfin + nalokson, må gå på stabile doser på mellom 2 og 8 mg/dag i minst 30 dager og anses for å være klinisk stabil av helsepersonellet som behandler dem.

Hver dose består av fire implantater til subkutan innsetting på innsiden av overarmen. Sixmo-implantater er beregnet for 6 måneders behandling og gi en kontinuerlig tilførsel av buprenorfin. De skal fjernes etter seks måneder. Hvis fortsatt behandling er ønskelig på slutten av den første behandlingen på seks måneder, kan et nytt sett med 4 Sixmo-implantater administreres etter at de gamle implantatene er fjernet for en ekstra behandlingssyklus på seks måneder. Det er begrenset erfaring rundt behandlingssyklus nummer to. Det er ingen erfaring rundt ny implantasjon utover 12 måneder. Etter én subkutan innsetting i hver arm (totalt to behandlingssykluser), bør de fleste pasienter overføres tilbake til sin tidligere sublingvale buprenorfindose (dvs. dosen som de ble overført til Sixmo-behandlingen med) for fortsatt behandling.

- *Bivirkninger*

De vanligste ikke-implantatrelaterte bivirkningene i kliniske studier med Sixmo var hodepine, forstoppelse og insomni. De vanligste implantatrelaterte bivirkningene var smerter på implantasjonsstedet, pruritus ved implantasjonsstedet, hematom ved implantasjonsstedet, blødning på implantasjonsstedet, erytem ved implantasjonsstedet og utslett ved implantasjonsstedet.

For utfyllende informasjon, se preparatomtalen til Sixmo (3).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Behandling av opioidavhengighet har tradisjonelt sett tatt utgangspunkt i en legemiddelfri tilnærming til rusmiddelproblemet der terapeutiske metoder er kombinert med psykososiale rehabiliteringstiltak. Slik behandling alene har vist å ha en begrenset effekt, hvor mange pasienter faller tilbake til rusmiddelbruk. Behandling med substitusjonslegemidler – dvs. at rusmidlet pasienten er avhengig av erstattes av et lignende middel som i større grad muliggjør stabilisering av pasienten – har vist bedre overlevelse, reduserte helseskader samt forbedret livskvalitet sammenlignet med psykososiale tiltak alene (1).

Substitusjonsbehandling av opioidavhengighet med metadon ble først utprøvd i Norge sent på 1960-tallet og i 1970-årene, men det var først i 1998 at metadonbehandling ble gjort landsdekkende. Fra 2002 ble også buprenorfin systematisk tatt i bruk. Formålet med legemiddelassistert rehabilitering (LAR) av opioidavhengige er å bidra til at personer med opioidavhengighet skal få økt livskvalitet og at den enkelte får bistand til å endre sin livssituasjon gjennom bedring av vedkommendes optimale mestrings- og funksjonsnivå, samt å redusere skadene av opioidavhengighet og faren for overdosedødsfall (4). Innskriving i LAR-ordningen skal som hovedregel ikke være det første behandlingsalternativet som velges ved behandling av opioidavhengighet med mindre det etter den faglige vurderingen anses som det mest egnede og forsvarlige behandlingsalternativet. Pasientens alder og lengde på opioidavhengighet skal alltid tillegges særskilt vekt ved vurdering om opptak i LAR-ordningen skal tilbys (4).

Det foreligger en nasjonal faglig retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet fra 2010, som for tiden er under revidering. Ifølge høringsutkastet til de oppdaterte behandlingsretningslinjene er buprenorfin (sublingvaltabletter eller langtidsvirkende depotinjeksjoner) og metadon førstevalg som substitusjonslegemiddel i LAR. Ved utilstrekkelig effekt av disse bør langtidsvirkende morfin eller levometadon vurderes. Dette begrunnes i at forskning viser at pasienter i substitusjonsbehandling med metadon eller buprenorfin blir lengre i behandling og bruker mindre illegalt ervervet heroin, og har lavere risiko for død enn pasienter med opioidavhengighet utenfor substitusjonsbehandling (5).

Ifølge tall fra Senter for rus- og avhengighetsforskning (SERAF) ble buprenorfin sublingvaltabletter brukt av 40 % av pasientene i LAR-ordningen på landsbasis i 2020, metadon ble brukt av 35 % og sublingvaltabletter med kombinasjonen buprenorfin/nalokson ble brukt av ca. 9 %. Langtidsvirkende depotinjeksjoner med buprenorfin ble introdusert i norsk klinisk praksis i 2019, og i 2020 mottok 12 % av LAR-pasientene denne behandlingen (2).

LIS-anbud

Det foreligger et LIS-anbud med anbefalinger for valg av LAR-legemidler for perioden 01.06.2021–31.05.2023. I anbefalingene er aktuelle legemidler rangert etter pris, fordelt på virkestoff (buprenorfin, buprenorfin/nalokson, metadon, levometadon) og formulering (sublingvaltabletter, tabletter, mikstur, depotinjeksjoner) (6).

Den eneste andre langtidsvirkende behandlingen i gjeldende LIS-anbefalinger er buprenorfin depotinjeksjoner. Denne metodevurderingen omhandler det første LAR-legemidlet som er formulert som et langtidsvirkende implantat.

1.4.3 Plassering av buprenorfinimplantat i behandlingstilbudet

Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert med vil buprenorfinimplantater primært være et aktuelt behandlingsalternativ for pasienter som i dag mottar langtidsvirkende behandling med buprenorfin depotinjeksjoner. Buprenorfinimplantater tilsvarer en relativt lav daglig dose sublingval buprenorfin, så dette begrenser eventuell bruk til kun de pasientene som i dag mottar de laveste dosene

med ukentlige eller månedlige depotinjeksjoner med buprenorfin. Implantater kan også være aktuelt for pasienter som i dag behandles med sublingval buprenorfin, men sannsynligvis i noe mindre grad. Klinikerne mener implantater kan være særlig aktuelt for de pasientene som ønsker å trappe ned med mål om å avslutte sin behandling i LAR, men også pasienter i institusjon (f. eks. fengsel) og godt rehabiliterte pasienter som f. eks. er i full jobb.

1.4.4 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er buprenorfin depotinjeksjoner og buprenorfin sublingvaltabletter.

1.4.5 Behandling med buprenorfin depotinjeksjon

- *Indikasjon*

Voksne og ungdom ≥ 16 år: Behandling mot opioidavhengighet innenfor rammen av medisinsk, sosial og psykologisk behandling.

- *Virkningsmekanisme*

Buprenorfin er en partiell opioidagonist, som stimulerer opioidreseptorene i hjernen. Preparatets aktivitet i vedlikeholdsbehandling med opioider tilskrives de langsomt reversible egenskapene ved μ -reseptorene, som ved stimulering over en lengre periode, minimerer behovet for å bruke andre opioider.

- *Dosering*

Administreres som ukentlige eller månedlige subkutane depotinjeksjoner. Ved bytte fra sublingval buprenorfin benyttes følgende doseringstabell:

Daglig dose sublingval buprenorfin	Ukentlig Buvidal-dose	Månedlig Buvidal-dose
2-6 mg	8 mg	-
8-10 mg	16 mg	64 mg
12-16 mg	24 mg	96 mg
18-24 mg	32 mg	128 mg

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene ved behandling med buprenorfin depotinjeksjoner er hodepine, kvalme, svetting, insomni, forstoppelse, abstinenser og smerte.

For utfyllende informasjon, se preparatomtalen til Buvidal (7).

1.4.6 Behandling med buprenorfin sublingvaltabletter

- *Indikasjon*

Substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling.

- *Virkningsmekanisme*

Buprenorfin er en partiell opioidagonist, som stimulerer opioidreseptorene i hjernen. Preparatets aktivitet i vedlikeholdsbehandling med opioider tilskrives de langsomt reversible egenskapene ved μ -reseptorene som ved stimulering over en lengre periode, minimerer behovet for å bruke andre opioider.

- *Dosering*

Dosen titreres iht. en kontinuerlig vurdering av klinisk og psykologisk status. Dosen skal ikke overskride en døgndose på 24 mg. Vanligvis er en vedlikeholdsdose på 8-16 mg tilstrekkelig.

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene forbundet med buprenorfin er hodepine, kvalme, overdreven svetting, søvnløshet, abstinenssyndrom og smerter.

For utfyllende informasjon, se preparatomtalen til Subutex (8).

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

I MT-utredningsprosessen ble det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget av effekt og sikkerhet ved behandling med buprenorfinimplantater utgjort av de tre randomiserte, dobbeltblindede, kontrollerte kliniske fase III-studiene PRO-805, PRO-806 og PRO-814. Til denne metodevurderingen har Accord levert en oppsummering av disse tre studiene (Tabell 1):

Tabell 1: Oversikt over relevante innsendte studier.

Studie	PRO-805 (9)	PRO-806 (10)	PRO-814 (11)
Design	Fase III, dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert studie	Fase III, dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert studie	Fase III, dobbelblindet, dobbeldummy, randomisert, aktivkontrollert <i>non-inferiority</i> studie
Populasjon	Voksne (18–65 år) med opioidavhengighet (N=163)	Voksne (18–65 år) med opioidavhengighet (N=287)	Voksne (18–65 år) med opioidavhengighet som var klinisk stabilisert med sublingval buprenorfin ≤ 8 mg/dag (N=173)
Intervensjon	4 subkutane buprenorfinimplantater á 80 mg (n=108)	4 subkutane buprenorfinimplantater á 80 mg (n=114)	4 subkutane buprenorfinimplantater á 80 mg + sublingval placebo (n=84)
Komparator	4 subkutane placeboimplantater (n=55)	<u>Gruppe 1:</u> 4 subkutane placeboimplantater (n=54) <u>Gruppe 2:</u> <i>Open label</i> sublingval buprenorfin 12–16 mg, 1 gang per dag (n=119)	4 subkutane placeboimplantater + sublingval buprenorfin (samme dose som før randomisering) (n=89)
Primære utfallsmål	CDF for andel urinprøver negative for ulovlige opioider fra uke 1–16	CDF for andel urinprøver negative for ulovlige opioider fra uke 1–24	Andel med færre enn 2 av 6 måneder med dokumentert bruk av ulovlige opioider basert på urinprøver og selvrapporterte resultater
Sekundære utfallsmål	CDF for andel urinprøver negative for ulovlige opioider fra uke 17–24; andel med behandlingssvikt; andel som fullførte studien; PRO; utprøvers vurdering av alvorlighet og forbedring	CDF for andel urinprøver negative for ulovlige opioider fra uke 1–16 og uke 17–24; andel som fullførte studien; abstinensskala; forbedringsskala	Andel som fullførte studien; tid til første bruk av ulovlige opioider; CDF ved 6 måneder; abstinenser; supplerende bruk av sublingval buprenorfin; sikkerhet

CDF=kumulativ distribusjonsfunksjon; PRO=pasientrapporterte utfall

Studie PRO-805

PRO-805 var en dobbelblindet, randomisert, kontrollert fase III-studie, hvor behandling med langtidsvirkende buprenorfinimplantater ble sammenlignet med placebo. Studien inkluderte voksne pasienter med opioidavhengighet, som ikke hadde mottatt medikamentell behandling for avhengigheten de siste 90 dagene før randomisering.

Aktuelle pasienter gikk først inn i en åpen induksjonsfase for å forsikre at pasienten tålte behandling med buprenorfin. I denne fasen mottok pasientene behandling med sublingval buprenorfin/nalokson 12–16 mg/dag i minst tre sammenhengende dager umiddelbart før randomisering. I alt 163 pasienter ble inkludert i studien, og ble randomisert 2:1 til å motta enten 4 subkutane buprenorfinimplantater á 80 mg, eller 4 subkutane placeboimplantater. Etter innsetting av implantatene kunne pasientene motta supplerende sublingval buprenorfin/nalokson, først 4 mg/dag som kunne økes i 2 mg-inkremerer ved behov. Pasientene kunne motta ytterligere ett implantat, dersom de hadde behov for tre eller flere dager med supplerende sublingval buprenorfin/nalokson per uke i to sammenhengende uker, eller ved åtte eller flere dager med supplerende buprenorfin/nalokson over en periode på fire sammenhengende uker.

Resultater

Det primære endepunktet i studien var andelen av 48 urinprøver per pasient som var negative for ulovlige opioider i løpet av de første 16 studieukene etter innsetting av implantatene. I gjennomsnitt var 40,4 % av de 48 urinprøvene fra hver pasient i intervensjonsarmen negative for bruk av ulovlige opioider i uke 1–16 (95 % KI: 34,2 %–46,7 %), mot 28,3 % i placeboarmen (95 % KI: 20,3 %–36,3 %) ($p=0,04$) (Tabell 2).

Tabell 2: Prosentandel av opioidnegative urinprøver for ukene 1–16 og ukene 17–24 i PRO-805 (ITT-populasjon) (3).

Prosentandel av negative resultater	Sixmo N = 108	Placebo N = 55
Ukene 1 til 16		
Gjennomsnitt (SE)	40,4 (3,15)	28,3 (3,97)
KI av gjennomsnitt	34,18; 46,68	20,33; 36,26
Median (område)	40,7 (0, 98)	20,8 (0, 92)
Ukene 17 til 24		
Gjennomsnitt (SE)	29,0 (3,34)	10,7 (3,19)
KI av gjennomsnitt	22,41; 35,66	4,33; 17,12
Median (område)	4,4 (0, 100)	0,0 (0, 92)

KI = konfidensintervall, ITT = intent-to-treat, N = antall forsøkspersoner, SE = standard error (standardfeil)

Median eksponeringstid for implantatene før de ble tatt ut var 24 uker i buprenorfinarmen (intervall 0–43 uker) og 16,6 uker (intervall 3–34 uker) i placeboarmen. Ett ekstra implantat ble administrert hos i alt 20,3 % av pasientene i buprenorfinarmen og 58,2 % i placeboarmen. I løpet av de første 16 studieukene

mottok 59 % av pasientene i buprenorfinarmen supplerende sublingval buprenorfin/nalokson i median 7,5 dager, mot 91 % av pasientene i placeboarmen som mottok supplerende buprenorfin/nalokson i median 19,5 dager. Ingen av pasientene i buprenorfinarmen opplevde behandlingssvikt, som var definert som å motta et femte implantat, etterfulgt av 3 eller flere dager per uke med supplerende sublingval buprenorfin/nalokson i to sammenhengende uker, eller 8 eller flere dager med supplerende sublingval buprenorfin/nalokson over en periode på fire sammenhengende uker etter det femte implantatet ble innsatt. Andelen med behandlingssvikt i placeboarmen var på 30,9 %.

Studie PRO-806

PRO-806 var dobbelblindet, randomisert, kontrollert fase III-studie hvor behandling med buprenorfinimplantater ble sammenlignet med placebo og sublingval buprenorfin/nalokson. Hovedformålet med studien var å bekrefte mereffekt av buprenorfinimplantater sammenlignet med placebo. Sekundærformålet med studien var å etablere *non-inferiority* (ikke dårligere effekt) av buprenorfinimplantater sammenlignet med sublingval buprenorfin/nalokson. Studien inkluderte voksne pasienter med opioidavhengighet, som ikke hadde mottatt medikamentell behandling for avhengigheten de siste 90 dagene før randomisering.

Før randomisering gjennomgikk pasientene en tilsvarende åpen induksjonsfase som i PRO-805. Totalt 287 pasienter ble randomisert 2:1:2 til å motta enten 4 subkutane buprenorfinimplantater á 80 mg, 4 subkutane placeboimplantater, eller åpen behandling med sublingval buprenorfin/nalokson 12–16 mg én gang daglig. Pasientene kunne motta ytterligere ett implantat (kun implantatgruppene) og supplerende sublingval buprenorfin/nalokson under samme vilkår som i PRO-805.

Resultater

Det primære endepunktet i studien var andel urinprøver som var negative for ulovlige opioider i perioden 1–24 uker etter randomisering. Ved uke 24 var det statistisk signifikant færre opioidnegative urinprøver i placebogruppen sammenlignet med buprenorfingruppen ($p < 0,0001$). *Non-inferiority* av buprenorfinimplantater sammenlignet med sublingval buprenorfin/nalokson ble bekreftet innenfor en forhåndsdefinert grense på 15 %. Resultatene er oppsummert i Tabell 3.

Tabell 3: Andel opioidnegative urinprøver for ukene 1–24 i PRO-806 (ITT-populasjon) (3).

Prosentandel av negative resultater	Sixmo N = 114	Placebo N = 54	Sublingval buprenorfin N = 119
Gjennomsnitt (SE)	31,21 (2,968)	13,41 (2,562)	33,48 (3,103)
KI av gjennomsnitt	25,33; 37,09	8,27; 18,55	27,33; 39,62
Median (område)	20,28 (0,0; 98,6)	9,03 (0,0; 97,3)	16,33 (0,0; 98,6)

KI = konfidensintervall, ITT = intent-to-treat, N = antall forsøkspersoner, SE = standard error (standardfeil)

Median eksponeringstid for implantatene var 25,0 (intervall 4–60 uker) i buprenorfinimplantatgruppen og 15,5 uker (intervall 1–56) i placebogruppen. I alt 39,5 % av pasientene i buprenorfinimplantatgruppen mottok supplerende sublingval buprenorfin, mot 66,7 % av pasientene i placebogruppen. Det er ikke rapportert hvilke daglige doser med supplerende buprenorfin, eller hvor lenge pasientene mottok dette.

Studie PRO-814

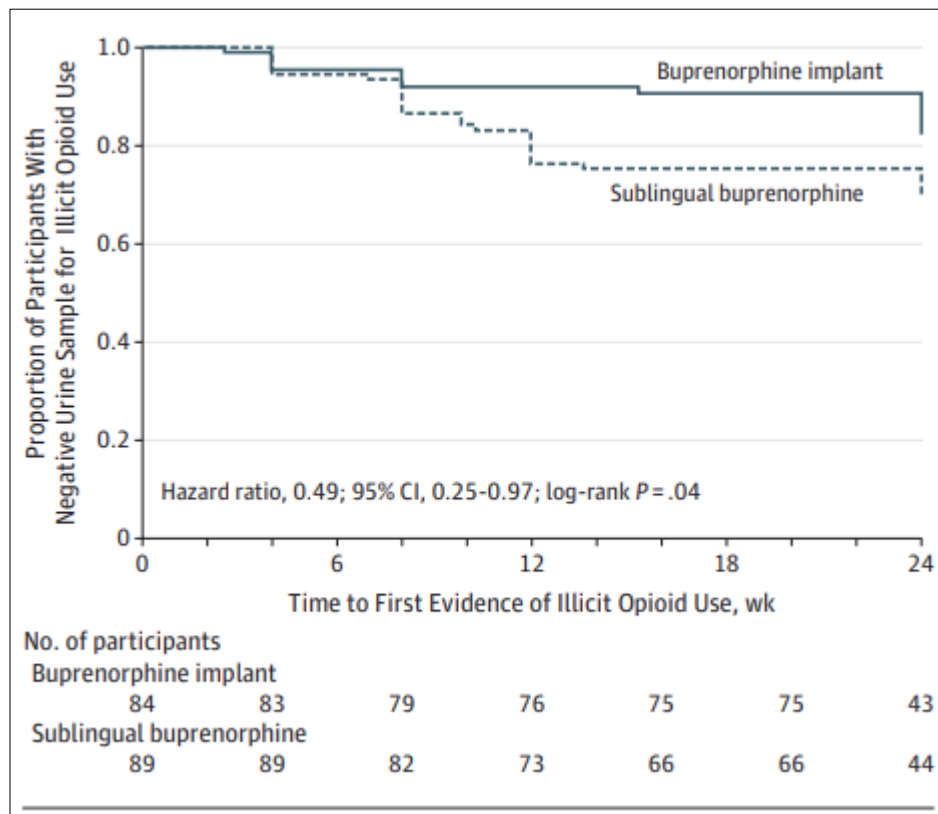
PRO-814 var en dobbelblindet, dobbeldummy, randomisert, aktivkontrollert fase III *non-inferiority*-studie, hvor behandling med buprenorfinimplantater ble sammenlignet med sublingval buprenorfin. Studien inkluderte voksne pasienter med opioidavhengighet som var stabile på ≤ 8 mg/dag sublingval buprenorfin de siste 90 dagene før inklusjon.

Pasientene ble randomisert 1:1 til å motta enten daglig sublingval buprenorfin i samme dose som før randomisering og 4 subkutane placeboimplantater, eller 4 buprenorfinimplantater á 80 mg og daglig sublingval placebo. Pasientene i begge armer kunne motta supplerende sublingval buprenorfin ved behov i løpet av studieperioden.

Resultater

Det primære endepunktet i studien var andelen av respondenter, definert som pasienter med færre enn 2 av 6 måneder med dokumentert ulovlig opioidbruk basert på resultater fra både urinprøver og selvrapporterte resultater. Formålet var å dokumentere *non inferiority* mellom buprenorfinimplantater og sublingval buprenorfin innenfor en forhåndsdefinert grense på 20 %. Dersom *non inferiority* mellom behandlingene kunne etableres, skulle det i henhold til studieprotokollen dernest testes for *superiority*.

I analysen av det primære utfallsmålet ble 81 av 84 pasienter i intervensjonsarmen (96,4 %) klassifisert som respondenter, mot 78 av 89 pasienter (87,6 %) i komparatorarmen. Differansen mellom armene var 8,8 % (2-sidig 95 % KI: 0,009, 0,167) som var innenfor *non inferiority*-grensen. *Superiority* av buprenorfinimplantater mot sublingval buprenorfin ble deretter testet og etablert for det primære utfallsmålet ($p=0,034$). Pasientene i intervensjonsarmen hadde i tillegg statistisk signifikant lengre tid til første evidens på bruk av ulovlige opioider sammenlignet med komparatorarmen (HR: 0,49; 95 % KI: 0,25–0,97; $p=0,037$) (Figur 2).



Figur 2: Tid til første evidens på bruk av ulovlige opioider i PRO-814 (11).

I alt 15 pasienter (17,9 %) i buprenorfinimplantatarmeren mottok supplerende sublingval buprenorfin i løpet av studieperioden mot 13 pasienter (14,6 %) i komparatorarmen. Majoriteten av disse pasientene i begge studiearmene mottok kun små doser supplerende buprenorfin (2 mg/dag) på 4 eller færre dager i løpet av hele studieperioden.

Sikkerhet

I de tre dobbelblindede studiene ble implantatrelaterte bivirkninger rapportert hos i alt 37,2 % av alle pasientene som hadde mottatt buprenorfinimplantat og 27,3 % av alle pasientene som hadde mottatt placeboimplantat. Implantatrelaterte bivirkninger med de gjeldende metodene for innsetting og fjerning av implantatene (dvs. metodene som er oppført i preparatomtalen) ble rapportert hos 25,9 % av pasientene i de dobbelblindede studiene. De vanligste implantatrelaterte bivirkningene var smerter, kløe, hematom, blødning, erytem og utslett på implantasjonsstedet. Majoriteten av de implantatrelaterte bivirkningene var av mild grad, men 7,4 % av pasientene som mottok buprenorfinimplantat i de tre studiene fikk implantatrelaterte bivirkninger av moderat grad. Kun én pasient som mottok buprenorfinimplantat opplevde alvorlig implantatrelaterte bivirkninger (infeksjon på implantasjonsstedet).

I alt 64,7 % av alle pasientene som mottok buprenorfinimplantat i de tre studiene opplevde ikke-implantatrelaterte bivirkninger. De hyppigst rapporterte bivirkningene blant disse pasientene var

hodepine (16,1 %), forstoppelse (12,9 %) og insomni (11,3 %). Det ble ikke observert forskjeller av betydning av ikke-implantatrelaterte bivirkninger mellom gruppene som mottok buprenorfinimplantat og gruppene som mottok sublingval buprenorfin i PRO-806 og PRO-814.

Pågående kliniske studier

Ifølge Accord er det ingen pågående studier av det aktuelle buprenorfinimplantatpreparatet.

3 ØKONOMISK ANALYSE

Accord har levert en kostnadssammenligning hvor ressursbruk ved behandling med buprenorfinimplantat er sammenlignet med sublingval buprenorfin.

3.1 FORUTSETNINGER OG INPUT I INNSENDT KOSTNADSSAMMENLIGNING

Innsendt dokumentasjon

I den innsendte kostnadssammenligningen har Accord inkludert legemiddelkostnader og administrasjonskostnader for de ulike preparatene. Administrasjonskostnadene omfatter kostnader knyttet til overvåket inntak av sublingval buprenorfin i apotek og kostnader knyttet til mindre kirurgiske inngrep ved innsetting og fjerning av buprenorfinimplantat.

I sammenligningen antas det at 5 % av pasientene som mottar buprenorfinimplantat vil ha behov for ultralyd ved innsetting eller fjerning av implantatene, og at innsetting av implantater for behandlingssyklus nummer to (dvs. etter 6 måneder) gjøres samtidig som implantatene fra den første behandlingssyklusen fjernes.

Administrasjonskostnadene for sublingval buprenorfin inkluderer kostnader for månedlige administrasjonsgebyr, delutleveringer og overvåket inntak i apotek. Kostnadene er basert på satsene fra Helsedirektoratets rapport IS-2602: Utlevering av LAR-legemidler – Nasjonal godtgjørelse for utlevering i apotek (12). Det tas videre utgangspunkt i at alle pasienter mottar 8 mg/dag sublingval buprenorfin. Accord har valgt å vise separate kostnader ved behandling med sublingval buprenorfin for pasienter som har kun ett overvåket inntak per uke og for pasienter som har 3,5 overvåkede inntak i apotek per uke (tilsvarende 183 overvåkede inntak per år), siden dette var landsgjennomsnittet for LAR-pasienter i Norge i 2019 (13).

Alle kostnader er presentert per år, og legemiddelkostnadene er oppgitt ved maksimal AUP inkludert merverdiavgift (mva.). Samlede kostnadsinput i den innsendte kostnadssammenligningen er oppsummert i tabellene under.

Tabell 4: Kostnadsinput i innsendt kostnadssammenligning.

Pharmaceutical	Strength	Doses per pack	Doses per year	Costs per pack (AUP)
Sixmo	74,2mg x 4	1	2	Kr 25,183.20
Buprenorphine	8mg	7	365	Kr 256.90

Category	Unit	Cost	Cost per year	Source
Sixmo				
<i>Insertion</i>				
Medical visit	1	Kr 375	Kr 375	Avtalespesialisten 2020-2021. 3ab.
Insertion of 4 implants	2	Kr 640	Kr 1,280	Avtalespesialisten 2020-2021. 214a.
<i>Insertion/removal</i>				
Medical visit	2	Kr 375	Kr 750	Avtalespesialisten 2020-2021. 3ad.
Removal of 4 implants	2	Kr 640	Kr 1,280	Avtalespesialisten 2020-2021. 214a.
<i>Cost of follow-up</i>				
Medical visit	2	Kr 375	Kr 750	Avtalespesialisten 2020-2021. 2ad.
Ultrasound (proportion)	2 (0.05)	Kr 140	Kr 14	Avtalespesialisten 2020-2021. 108f.
Buprenorphine				
Surveillance cost daily	183	Kr 98	Kr 17,897	Lobmaier et al. 2020. Helsedirektoratet, 2015.
Surveillance cost weekly	52	Kr 98	Kr 5,096	Helsedirektoratet, 2015
Partial administration	52	Kr 37	Kr 1,918	Helsedirektoratet, 2015
Monthly administration	12	Kr 196	Kr 2,352	Helsedirektoratet, 2015

Legemiddelverkets vurdering

Behandlingskostnader buprenorfinimplantater

Legemiddelkostnadene for behandling med buprenorfinimplantater i innsendt kostnadsoppsummering er i henhold til godkjent preparatomtale. Beregningene tar ikke høyde for at det i preparatomtalen åpnes for at det kan være behov for sporadisk tilleggsbehandling med sublingval buprenorfin for å oppnå full kontroll over abstinenssymptomer, f. eks. i perioder med stress. I de tre kliniske studiene var det stor variasjon i bruk av supplerende sublingval buprenorfin blant pasientene som mottok buprenorfinimplantater, fra 17,9 % av pasientene i PRO-814 til 59,6 % av pasientene i PRO-806. Dette kan nok i all hovedsak tilskrives ulikheter i studiedesign, hvor pasientene i PRO-814 hadde stått på stabil daglig dose sublingval buprenorfin på ≤8mg de siste 90 dagene før studiestart, mens i PRO-805 og PRO-806 måtte pasientene ha mottatt sublingval buprenorfin/nalokson 12–16mg i minst tre sammenhengende dager før studiestart. Buprenorfinimplantater er indisert til behandling av klinisk stabile pasienter som ikke krever mer enn 8 mg/dag med sublingval buprenorfin, og PRO-814 forventes derfor å være mest representativ for bruk av supplerende sublingval buprenorfin i norsk klinisk praksis. I denne studien var bruken av supplerende sublingval buprenorfin i hovedsak kortvarig (4 eller færre dager) og med lave doser (2 mg per dag). Dagskostnaden for behandling for sublingval buprenorfin er i tillegg svært lav, så eventuell lavfrekvent bruk av supplerende sublingval buprenorfin antas derfor ikke å ha innvirkning av betydning på det totale kostnadsbildet ved behandling med buprenorfinimplantater. Som det diskuteres i

neste avsnitt, vil også svakheter ved beregningsmetoden for sublingval buprenorfin delvis veie opp for dette.

Ifølge klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med, vil innsetting og fjerning av implantater kunne utføres som del av ordinær oppfølging og behandling av pasientene. Det vil derfor ikke være behov for å beregne kostnader for selve konsultasjonen hos lege i forbindelse med dette, slik Accord har gjort i sine beregninger. Klinikerne forteller videre at for pasienter som har fått innsatt buprenorfinimplantater, kan det være et noe tettere oppfølgingsbehov i startfasen enn ved behandling med andre LAR-preparater. Men dersom legemidlet fungerer stabilt for pasienten, kan en overgang til implantater føre til et redusert behov for oppfølging av helsepersonell på sikt, både sammenlignet med sublingvaltabletter og depotinjeksjoner. Basert på disse innspillene, velger Legemiddelverket å ikke inkludere kostnader for konsultasjon med helsepersonell i forbindelse med innsetting/fjerning og oppfølging ved behandling med buprenorfinimplantater i sine kostnadsberegninger. Legemiddelverket endrer i tillegg kostnaden for selve innsettingen/fjerningen av implantatene til takst 100 (mindre kirurgiske prosedyrer) i normaltariffen, multiplisert med antall implantater som settes inn/tas ut. I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer multipliseres honoraret i normaltariffen med en faktor på 2 (14).

I sum resulterer dette i at årlige administrasjonskostnader for behandling med buprenorfinimplantater endres fra 4 449 NOK i Accords beregninger til 3 836 NOK i Legemiddelverkets kostnadsoppsummering.

Behandlingskostnader sublingval buprenorfin

I sine beregninger har Accord lagt til grunn at pasienter mottar en daglig dose sublingval buprenorfin på 8 mg. Dette er riktignok noe lavere enn gjennomsnittlig dosering av sublingval buprenorfin på landsbasis, som i 2020 var på 14,6 mg/dag (2). Buprenorfinimplantater er imidlertid kun godkjent til behandling av pasienter som er stabilisert på sublingvale buprenorfindoser på 8 mg/dag eller lavere, så Legemiddelverket mener at anslaget i innsendt beregning er rimelig. Det må likevel poengteres at sublingval buprenorfin kun markedsføres i to ulike styrker (2 og 8 mg), og at daglig dose er tilpasset hver enkelt pasient – ofte ved at tabletter deles. Dette resulterer i at daglige doser på 2 og 3 mg er noe rimeligere enn 8 mg, mens daglige doser på 4, 5, 6 og 7 mg koster mer enn 8 mg. I sum vil beregningene som tar utgangspunkt i daglige doser på 8 mg sublingval buprenorfin sannsynligvis til en viss grad føre til at de beregnede gjennomsnittlige legemiddelkostnadene er noe underestimerte. Legemiddelverket mener likevel dette til en viss grad kan veie opp for eventuelle tilleggskostnader knyttet til at enkelte pasienter som mottar behandling med buprenorfinimplantater som vil ha behov for supplerende sublingval buprenorfin under behandlingen.

Legemiddelverket mener forutsetningene for Accords beregninger av administrasjonskostnader for istandgjøring, utlevering og overvåket inntak av sublingval buprenorfin i apotek er rimelige. Fra og med 01.01.2021 har imidlertid avtalen mellom apotekene og de regionale helseforetakene om oppgjør for LAR-legemidler og LAR-tjenester i apotek blitt oppdatert med nye satser. Legemiddelverket oppdaterer

derfor alle kostnadene for administrasjon av sublingval buprenorfin til gjeldende satser i kostnadssammenligningen. I beregningene har Accord lagt til grunn 3,5 overvåkete inntak i apotek per uke (omtalt av Accord som «sublingval buprenorfin daglig»), basert på 2019-tall fra SERAF. I SERAF sin statusrapport for 2020 har imidlertid gjennomsnittlig antall overvåkete inntak av sublingval buprenorfin i apotek sunket til 3,1 ganger per uke (13). Det poengteres i rapporten at utleveringshyppigheten for de fleste pasienter ble redusert dette året som følge av COVID-19-pandemien. Det virker derfor sannsynlig at tallene fra 2019 er mer representative for pasientpopulasjonen som helhet utenfor en pandemisituasjon. Legemiddelverket godtar Accords forutsetninger for beregning av administrasjonskostnader for sublingval buprenorfin, men velger å se bort fra Accords beregninger av kostnader ved ett overvåket inntak per uke (omtalt av Accord som «sublingval buprenorfin ukentlig»), ettersom dette fanges opp ved at gjennomsnittstallet fra SERAFs rapport brukes i beregningene.

Behandling med buprenorfin depotinjeksjon

Accord har ikke inkludert behandling med buprenorfin depotinjeksjon i den innsendte kostnadssammenligningen. Basert på innspill fra klinikere velger Legemiddelverket likevel å inkludere dette i kostnadssammenligningen under. Det foreligger ingen direkte sammenlignende studier mellom buprenorfinimplantater og buprenorfin depotinjeksjoner. Begge preparatene har imidlertid dokumentert *non-inferiority* mot sublingval buprenorfin i dobbelblindede, randomiserte, kontrollerte kliniske fase III-studier (11, 15). Legemiddelverket mener derfor det er lite trolig at det er vesentlige forskjeller i effekt og sikkerhetsprofil mellom disse preparatene, og at det derfor er rimelig å sammenligne behandlingskostnadene for disse legemidlene.

Buprenorfin depotinjeksjoner kan administreres enten ukentlig eller månedlig. Basert på salgstill Legemiddelverket har innhentet er bruken av ukentlige og månedlige depotinjeksjoner omtrent likt fordelt på landsbasis i Norge. Legemiddelverket inkluderer derfor kostnader for begge doseringsregimer i sin kostnadssammenligning. Det tilkommer i tillegg administrasjonskostnader forbundet med hver administrering av subkutane depotinjeksjoner, satt i henhold til Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (16).

3.2 RESULTATER

3.2.1 Resultat innsendt kostnadssammenligning

Resultatet av Accord sin kostnadssammenligning er vist i Tabell 5. Merk at det Accord omtaler som «Sublingval buprenorfin daglig» tilsvarer 3,5 overvåkete inntak i apotek per uke og «Sublingval buprenorfin ukentlig» tilsvarer ett overvåket inntak i apotek per uke.

Tabell 5: Resultat av innsendt kostnadssammenligning, gjennomsnittlig kostnad per pasient, per år, inkl. mva.

	Buprenorfinimplantat		Sublingval buprenorfin daglig		Sublingval buprenorfin ukentlig	
Legemiddelkostnad	kr	50 366,00	kr	13 396,00	kr	13 396,00
Administrasjonskostnad	kr	4 449,00	kr	22 167,00	kr	9 366,00
Totalt	kr	54 815,00	kr	35 563,00	kr	22 762,00

3.2.2 Resultat Legemiddelverkets kostnadssammenligning

Basert på vurderingene over har Legemiddelverket gjort en egen kostnadssammenligning.

Forutsetningene er de samme som i Accord sine beregninger, bortsett fra følgende:

- Årlige administrasjonskostnader for innsetting og fjerning av buprenorfinimplantater endres fra kr 4 449 til kr 3 836.
- Kostnadene knyttet til delutlevering, overvåket inntak i apotek og månedlig administrasjonsgebyr for sublingval buprenorfin oppdateres til gjeldende satser fra 01.01.2021.
- Legemiddelverket inkluderer behandling med buprenorfin depotinjeksjon i sammenligningen, dvs. legemiddelkostnader og administrasjonskostnader for månedlige og ukentlige subkutane injeksjoner.

Resultatet av Legemiddelverkets kostnadssammenligning er vist i Tabell 6. I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer er alle legemiddelkostnader oppgitt uten mva.

Tabell 6: Resultat av Legemiddelverkets kostnadsoppsummering, gjennomsnittlig kostnad per pasient per år (maks AUP, ekskl. mva.).

	Buprenorfinimplantat		Buprenorfin sublingvaltabletter		Buprenorfin depotinjeksjon, månedlig		Buprenorfin depotinjeksjon, ukentlig	
Legemiddelkostnader	kr	40 293	kr	10 724	kr	40 773	kr	43 095
Administrasjonskostnader	kr	3 836	kr	25 388	kr	2 688	kr	11 688
Sum	kr	44 129	kr	36 112	kr	43 461	kr	54 783

3.2.3 Legemiddelverkets vurdering

Ifølge Legemiddelverkets beregninger er behandlingskostnadene for buprenorfinimplantater noe høyere enn behandling med sublingval buprenorfin, omtrent på samme nivå som månedlige depotinjeksjoner med buprenorfin, og noe rimeligere enn ukentlige depotinjeksjoner med buprenorfin. Det må poengteres at det er enkelte momenter knyttet til de ulike behandlingene som kan ha innvirkning på kostnadsbildet som ikke er fanget opp av beregningene over, inkludert:

- I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer kan kostnader knyttet til transport og tidsbruk inkluderes i beregningene der det er relevant (14). I denne metodevurderingen kunne dette vært mest aktuelt å inkludere i behandlingskostnadene for sublingval buprenorfin, hvor pasientene må oppsøke utleveringssted for LAR-behandlingen inntil flere ganger per uke. Disse kostnadene kunne også vært aktuelt å inkludere for behandling med spesielt ukentlige depotinjeksjoner, men vil nok være mindre relevante for månedlige depotinjeksjoner og buprenorfinimplantater. I sum resulterer dette i at behandlingskostnadene for spesielt sublingval buprenorfin, og potensielt ukentlige depotinjeksjoner, sannsynligvis er noe underestimert.
- Ved behandling med buprenorfin depotinjeksjoner kan det være aktuelt med supplerende doser med depotinjeksjoner mellom de ordinære injeksjonene. Legemiddelverket er ikke kjent med at dette forekommer i utstrakt grad i klinisk praksis, så en inklusjon av dette i beregningene ville neppe hatt betydelig innvirkning på de beregnede gjennomsnittlige behandlingskostnadene for behandling med depotinjeksjoner.
- Ved behandling med buprenorfinimplantater kan det være aktuelt med supplerende doser med sublingval buprenorfin. I studien PRO-814, som antas å være mest representativ for norsk klinisk praksis, forekom ikke bruk av supplerende sublingval buprenorfin i noen utstrakt grad. Det er i tillegg kun beskjedne døgnkostnad for behandling med sublingval buprenorfin, så en eventuell inklusjon av disse kostnadene ville ikke hatt betydelig innvirkning på det totale kostnadsbildet for behandling med buprenorfinimplantater.

I sum vurderer Legemiddelverket at noen av disse usikkerhetsmomentene til en viss grad kan veie opp for hverandre, men at det likevel er sannsynlig at kostnadene for behandling med sublingval buprenorfin, og til en viss grad ukentlige depotinjeksjoner, kan være noe underestimerte i Legemiddelverkets kostnadsoppsummering.

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

Ifølge kliniske eksperter er det utfordrende å anslå hvor mange pasienter som kan være aktuelle for behandling med buprenorfinimplantater i Norge. Størrelsen på den aktuelle pasientpopulasjonen vil til en viss grad begrense seg selv, som følge av buprenorfinimplantatene tilsvarer en relativt lav dose med sublingval buprenorfin (inntil 8 mg per dag). Til sammenligning var gjennomsnittlig døgndose med sublingval buprenorfin blant LAR-pasienter i Norge i 2020 på 14,6 mg per dag. Buprenorfinimplantater er i tillegg kun godkjent til å brukes i to behandlingssykluser á 6 måneder, som vil begrense varigheten av behandlingen for den enkelte pasient. Klinikerne forteller at pasienter i LAR har behov for stabilitet i behandlingen sin, og mange pasienter vil vegre seg for behandling med en slik tidsbegrensning. Klinikerne forteller at det ikke kan utelukkes at det vil forekomme at pasienter behandles utover ett år i klinisk praksis, men det er utfordrende å si noe om hvor utstrakt slik bruk potensielt vil være, i hvert fall inntil det eventuelt foreligger studiedata som bekrefter at bruk utover ett år er trygt og effektivt.

Forutsetninger for Legemiddelverkets beregning av budsjettkonsekvenser

Basert på innspill fra klinikerne har Legemiddelverket i budsjettberegningene lagt til grunn at 100 pasienter hvert år starter behandling med buprenorfinimplantater. Videre legges det til grunn at totalt 70 % av pasientene som starter behandling med implantater går fra behandling med buprenorfin depotinjeksjoner, likt fordelt mellom ukentlige og månedlige injeksjoner, og de resterende 30 % går over fra behandling med sublingval buprenorfin. Det antas en behandlingsslengde for buprenorfinimplantater på ett år, og at pasientene etter dette går tilbake til samme behandling de mottok før buprenorfinimplantater etter dette. Legemiddel- og administrasjonskostnader per pasient per år er tilsvarende det som er beregnet i Tabell 6 i kapittel 3.2.2.

Budsjettkonsekvenser

Basert på forutsetningene beskrevet over estimerer Legemiddelverket at innføring av buprenorfinimplantater resulterer i årlige budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjetter på ca. 1,0 millioner NOK (maks. AUP, inkl. mva.) hvert år etter innføring. En eventuell innføring vil imidlertid også kunne føre til besparelser som følge av reduserte administrasjonskostnader sammenlignet med depotinjeksjoner og sublingvaltabletter. Når disse besparelsene medregnes estimerer Legemiddelverket at de totale årlige budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenesten vil være på rundt 100 000 NOK (maks. AUP, inkl. mva.) hvert år etter innføring. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

5 OPPSUMMERING

Opioidavhengighet er en samling symptomer der følgene av rusmiddelbruk påvirker personen på en slik måte at det forstyrrer livsførselen på en uhensiktsmessig og ofte skadelig måte. Tilstanden er forbundet med høy sykkelighet og det antas at dødeligheten blant ubehandlede heroinbrukere er på rundt 2–5 % årlig. Ved utgangen av 2020 var det totalt 8 099 pasienter under behandling for opioidavhengighet i LAR-ordningen i Norge. Tidligere har behandling av opioidavhengighet vært basert på daglig inntak av sublingvaltabletter eller mikstur, men siden 2019 har norske LAR-pasienter hatt tilgang på langtidsvirkende depotinjeksjoner med buprenorfin, som kan administreres ukentlig eller månedlig. Buprenorfinimplantater representerer et nytt behandlingstilbud til pasienter med opioidavhengighet, og er det første legemidlet til denne pasientgruppen hvor én enkelt behandling har en virkningstid på 6 måneder.

Ifølge kliniske eksperter kan buprenorfinimplantater først og fremst være et aktuelt behandlingstilbud for pasienter som i dag er stabile på behandling med buprenorfin depotinjeksjoner hvor det er ønskelig med enda lengre intervall mellom behandlingene. Spesielt LAR-pasienter som ønsker nedtrapping med ønske om å avslutte sin behandling i LAR, og pasienter som er godt rehabiliterte og f.eks. er i full jobb trekkes frem som aktuelle for behandling med buprenorfinimplantater. Størrelsen på den aktuelle pasientpopulasjonen begrenses imidlertid betraktelig av flere faktorer, spesielt at buprenorfinimplantatene tilsvarer en relativt lav daglig dose buprenorfin og at behandlingen er begrenset til maksimalt to behandlingssykluser, tilsvarende ett år. Det er vanskelig å anslå hvor stor den potensielle pasientpopulasjonen kan være, men klinikerne anslår at det kan være snakk om rundt 100 pasienter hvert år.

Det er ikke helt klarlagt hvordan et eventuelt skifte av behandling fra depotinjeksjoner til implantater vil foregå i praksis, gitt at implantatene kun er undersøkt hos pasienter som er stabilisert på daglig behandling med sublingval buprenorfin. Muligens vil pasientene gå fra depotinjeksjoner til implantater via en mellomfase på sublingvaltabletter, i hvert fall inntil det foreligger studier eller tilstrekkelig klinisk erfaring med å skifte direkte fra depotinjeksjoner til implantater.

I henhold til gjeldende bestilling har Legemiddelverket oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved behandling med buprenorfinimplantater. I de kliniske studiene er det dokumentert at behandling med buprenorfinimplantater er minst like effektivt som sublingval buprenorfin ≤ 8 mg/dag mht. å forhindre bruk av ulovlige opioider. Sikkerhetsprofilen ved bruk av buprenorfinimplantater er generelt som forventet for buprenorfin, med unntak av at det i tillegg i mange tilfeller også medfører implantatrelaterte bivirkninger, inkludert smerter og kløe på implantasjonsstedet, hematom og blødning på implantasjonsstedet og erytem eller utslett på implantasjonsstedet. De fleste tilfellene av implantasjonsrelaterte bivirkningene var milde og forbigående.

Ifølge Legemiddelverkets kostnadsberegninger er de årlige legemiddelkostnadene for buprenorfinimplantater betydelig høyere enn for sublingvaltabletter, men omtrent på samme nivå som behandling med depotinjeksjoner. Implantatbehandling har imidlertid betydelig lavere årlige

administrasjonskostnader enn sublingvaltabletter, primært som følge av at det ikke er behov for overvåkede inntak. I sum viser Legemiddelverkets beregninger at behandling med buprenorfinimplantater har noe høyere årlig total kostnad enn behandling med sublingvaltabletter, samtidig som det er på omtrent samme kostnadsnivå som månedlige depotinjeksjoner og noe rimeligere enn ukentlige depotinjeksjoner.

Legemiddelverket estimerer at en innføring av buprenorfinimplantater resulterer i årlige budsjettkonsekvenser på omtrent 1,0 millioner NOK (maks. AUP, inkl. mva.) på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjetter. Det kan samtidig føre til noen besparelser, som følge av reduserte administrasjonskostnader sammenlignet med behandling med sublingvaltabletter og ukentlige depotinjeksjoner. Når dette medregnes, er de forventede årlige budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenestens totale budsjett på om lag 100 000 NOK. Det må understrekes at det er stor usikkerhet knyttet både til tallfesting av hvor mange pasienter som kan være aktuelle for behandling med buprenorfinimplantater i Norge, og hvorvidt behandling utover ett år vil forekomme i noen grad av betydning. Denne usikkerheten har imidlertid liten innvirkning på de beregnede budsjettkonsekvensene, ettersom det er forventet at implantater i hovedsak vil erstatte bruk av behandling med depotinjeksjoner, og det årlige kostnadsbildet for injeksjonsbehandling er på omtrent samme nivå som for implantater.

Statens legemiddelverk, 25-10-2021

Einar Andreassen
enhetsleder

Morten Søndena
Saksutreder

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet. 2010 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/100/IS-1701-Legemiddelassistert-rehabilitering-ved-opioidavhengighet.pdf>].
2. Senter for rus- og avhengighetsforskning. SERAF rapport 4/2021 - Statusrapport 2020 2021 [Available from: <https://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rapporter/2021/seraf-rapport-nr-4-2021-statusrapport-2020.pdf>].
3. European Medicines Agency. Preparatomtale - Sixmo 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sixmo-epar-product-information_no.pdf].
4. Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om legemiddelassistert rehabilitering (LAR-forskriften). FOR-2009-12-18-1641. 2009 [Available from: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-12-18-1641?q=legemiddelassisterthttps://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rapporter/2018/seraf-rapport-nr-3-2018-statusrapport-2017.pdf>].
5. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje - Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) ved opioidavhengighet (HØRINGSUTKAST) 2021 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/legemiddelassistert-rehabilitering-lar-ved-opioidavhengighet-utkast-til-intern-horing>].
6. Sykehusinnkjøp - divisjon Legemidler. LAR-avtale i perioden 01.06.2021–31.05.2023 2021 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/LAR/Anbefaling%202013%20LAR.pdf>].
7. European Medicines Agency. Preparatomtale - Buvidal 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buvidal-epar-product-information_no.pdf].
8. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Subutex. 2000.
9. Ling W, Casadonte P, Bigelow G, Kampman KM, Patkar A, Bailey GL, et al. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;304(14):1576-83.
10. Rosenthal RN, Ling W, Casadonte P, Vocci F, Bailey GL, Kampman K, et al. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: randomized comparison to placebo and sublingual buprenorphine/naloxone. Addiction. 2013;108(12):2141-9.
11. Rosenthal RN, Lofwall MR, Kim S, Chen M, Beebe KL, Vocci FJ, et al. Effect of Buprenorphine Implants on Illicit Opioid Use Among Abstinent Adults With Opioid Dependence Treated With Sublingual Buprenorphine: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316(3):282-90.
12. Helsedirektoratet. Utlevering av LAR legemidler – Nasjonal godtgjørelse for utlevering i apotek 2017 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1282/Utlevering%20av%20LAR%20>

[legemidler%20-%20nasjonal%20godtgjrelse%20for%20utlevering%20i%20apotek%20IS-2602.pdf](#).

13. Senter for rus- og avhengighetsforskning. SERAF Rapport 1/2020 - Statusrapport 2019: Nye medisiner - nye muligheter? 2020 [Available from:

<https://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rapporter/2020/seraf-rapport-nr-1-2020-statusrapport-2019.pdf>.

14. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler - oppdatert 20.05.2020. 2018.

15. Lofwall MR, Walsh SL, Nunes EV, Bailey GL, Sigmon SC, Kampman KM, et al. Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2018;178(6):764-73.

16. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase 2021 [26.08.2021]. Available from:

<https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Enhetskostnader%20V1.xlsx>.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Accord Healthcare har ikke levert kommentarer til denne rapporten.