

Hurtig metodevurdering av legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2018_108

Buprenorfin depotinjeksjon
(Buvidal) til behandling av
opioidavhengighet

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

09-05-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av 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 i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. 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. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

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. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. 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 med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Buvidal (buprenorfin depotinjeksjon). Legemiddelverket har vurdert relativ effekt og ressursbruk ved bruk av buprenorfin depotinjeksjon i henhold til bestilling ID2018_108: Buprenorfin depotinjeksjon (Buvidal) til behandling av opioidavhengighet, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Camurus. I den helseøkonomiske analysen er buprenorfin depotinjeksjon sammenlignet med sublingval buprenorfin og buprenorfin/nalokson i en kostnadsminimeringsanalyse.

Bakgrunn

Buprenorfin depotinjeksjon er et nytt legemiddel til behandling av opioidavhengighet som administreres som subkutane injeksjoner enten en gang per uke eller én gang per måned. Den generelle kliniske effekten ved behandling av opioidavhengighet er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Nærmere 8000 pasienter var i behandling for opioidavhengighet i LAR-systemet ved utgangen av 2017. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med estimerer at opp mot 1500-1600 av disse kan være aktuelle for behandling med buprenorfin depotinjeksjon på sikt, men det er stor usikkerhet knyttet til dette estimatet.

Behandling av opioidavhengighet i norsk klinisk praksis

Legemiddelbehandling 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 legemiddelassistert rehabilitering (LAR) av opioidavhengige utgjøres i all hovedsak av metadonmikstur og sublingvaltabletter med buprenorfin, enten som enkeltkomponentpreparat eller i kombinasjon med nalokson.

Fra februar 2019 ble det iverksatt en anbudsordning for innkjøp av legemidler til bruk i substitusjonsbehandling i LAR. I anbefalingene fra anbudet blir preparatene rangert etter pris, fordelt på virkestoff (buprenorfin, buprenorfin/nalokson og metadon) og formulering (sublingvaltablett, tablett og mikstur). Camurus har levert tilbud på buprenorfin depotinjeksjon til neste anbudsperiode.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Buprenorfin depotinjeksjon fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT), primært på bakgrunn av den dobbeltblindede, randomiserte, kontrollerte fase III, non inferiority-studien HS-11-421, hvor effekt og sikkerhet av buprenorfin depotinjeksjon ble sammenlignet med sublingval buprenorfin/nalokson. På bakgrunn av denne studien ble det konkludert med at behandling med buprenorfin depotinjeksjon er minst like effektiv som sublingval buprenorfin/nalokson mht. å forhindre misbruk av illegale rusmidler i inntil 24 uker.

Ettersom buprenorfin depotinjeksjon fikk innvilget MT primært basert på en klinisk studie som bekreftet non-inferiority mot sublingval buprenorfin, mener Legemiddelverket det er stadfestet at effekt og

sikkerhet av depotinjeksjonen er minst like god som den sublingvale formuleringen av buprenorfin. Legemiddelverket har derfor ikke gjort noen videre utredning av relativ effekt og sikkerhet i denne metodevurderingen.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden av tilstanden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i et rimelig forhold til nytten av behandlingen. Camurus har i dette tilfellet kun levert en kostnadsminimeringsanalyse, hvor det forutsettes lik effekt og sikkerhet som sublingval buprenorfin og buprenorfin/nalokson. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgraden av opioidavhengighet i denne metodevurderingen. Dette er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case-analysen til Camurus, bortsett fra følgende:

- Kostandene knyttet til delutlevering LAR, overvåket inntak og månedlig administrasjonsgebyr oppdateres i henhold gjeldende satser fra 01.01.2019
- Det legges til kostnader knyttet til administrasjon av buprenorfin depotinjeksjon
- Det ses bort fra reseptkostnader, pasientens tidsbruk og transportkostnader
- Pakningsprisen for sublingval buprenorfin/nalokson er oppjustert til gjeldende listepreis
- Analysene er oppdatert med gjeldende LIS-priser for sublingval buprenorfin, buprenorfin/nalokson, og buprenorfin depotinjeksjon

Resultatet av Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i Tabell 1.

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse, gjennomsnittlig kostnad per pasient per år (basert på maks AUP, eks. mva.).

	Buprenorfin sublingvaltabletter		Buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter		Buprenorfin depotinjeksjon	
Legemiddelkostnad	kr	19 533,6	kr	17 281,1	kr	58 217,3
Delutlevering LAR	kr	2 027,2	kr	2 027,6	kr	-
Overvåket inntak	kr	22 164,0	kr	22 164,0	kr	-
Månedlig administrasjonsgebyr	kr	3 030,0	kr	3 030,0	kr	-
Administrasjonskostnad subkutane injeksjoner	kr	-	kr	-	kr	1 464,0
Totalt	kr	46 754,8	kr	44 502,3	kr	59 681,3

Det foreligger LIS-priser for buprenorfin depotinjeksjon, samt sublingvaltabletter med buprenorfin og buprenorfin/nalokson. Resultatet av Legemiddelverkets analyse hvor LIS-AUP for disse preparatene legges til grunn er vist i Tabell 2.

Tabell 2: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse, gjennomsnittlig kostnad per pasient per år (basert på LIS-AUP, eks. mva.).

	Buprenorfin sublingvaltabletter	Buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter	Buprenorfin depotinjeksjon
Legemiddelkostnad			
Delutlevering LAR	kr 2 027,2	kr 2 027,2	kr -
Overvåket inntak	kr 22 164,0	kr 22 164,0	kr -
Månedlig administrasjonsgebyr	kr 3 030,0	kr 3 030,0	kr -
Administrasjonskostnad subkutane injeksjoner	kr -	kr -	kr 1 464,0
Totalt			

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at det er flere momenter som kan bidra til at kostnadsforskjellen mellom depotinjeksjon og sublingvaltabletter i realiteten er høyere eller lavere enn det som vises i tabellene over. Momenter som kan bidra til at kostnadsforskjellen mellom intervensjonen og komparatorer reduseres inkluderer:

- Transportkostnader og tidsbruk vil nok til en viss grad være noe høyere for pasienter som må ha jevnlig overvåket inntak av medikamentene i apotek eller andre utleveringssteder sammenlignet med pasienter som får månedlige depotinjeksjoner. Det er imidlertid vanskelig å anslå en eventuell størrelse på kostnaden for tidsbruk og transport dette medfører for disse pasientene. Dette bidrar imidlertid til at kostnadsforskjellen mellom sublingval buprenorfin(/nalokson) og depotinjeksjoner kan være overestimert.

Momenter som kan bidra til å øke kostnadsforskjellen mellom depotinjeksjoner og sublingvaltabletter inkluderer:

- Hvis bruken av ukentlige depotinjeksjoner vil utgjøre størsteparten av bruken av preparatet, ettersom ukentlige depotinjeksjoner har en noe høyere kostnader enn månedlige. Dette vil gi en liten økning i gjennomsnittlig behandlingstid per pasient per år.
- Hvis en vesentlig andel av pasientene i norsk klinisk praksis har behov for supplerende doser med depotinjeksjoner.

I sum vurderer Legemiddelverket at disse usikkerhetsmomentene vil en viss grad vil veie opp for hverandre, men at det likevel er sannsynlig at scenarioet Legemiddelverket har kommet frem til i hovedanalyse er noe konservativt, dvs. til en viss grad overestimerer kostnadsforskjellen mellom behandling med buprenorfin depotinjeksjon og de sublingvale buprenorfinpreparatene.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at de samlede budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk buprenorfin depotinjeksjon ved behandling av opioidavhengighet vil være om lag [REDACTED] NOK (LIS AUP, inkl. mva.) per år det femte året etter innføring. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	7
LOGG	9
ORDLISTE	10
1 BAKGRUNN.....	11
1.1 PROBLEMSTILLING	11
1.2 OPIOIDAVHENGIGHET	11
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	12
1.4 BEHANDLING AV OPIOIDAVHENGIGHET	12
1.4.1 <i>Behandling med buprenorfin depotinjeksjon.....</i>	<i>12</i>
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....</i>	<i>13</i>
1.4.3 <i>Komparator.....</i>	<i>14</i>
1.4.4 <i>Behandling med buprenorfin sublingvaltabletter.....</i>	<i>15</i>
1.4.5 <i>Behandling med buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter.....</i>	<i>15</i>
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	17
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	17
3 ØKONOMISK ANALYSE	21
3.1 ANALYSE, METODE OG FORUTSETNINGER	21
3.2 KOSTNADER (INPUT DATA)	21
3.3 RESULTATER.....	25
3.3.1 <i>Firmaets base caseanalyse</i>	<i>25</i>
3.3.2 <i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	<i>25</i>
3.3.3 <i>Legemiddelverkets vurdering.....</i>	<i>26</i>
4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	28
5 OPPSUMMERING OG DISKUSJON	29
REFERANSER.....	31
APPENDIKS 1: BUDSJETTBEREGNINGER.....	33

A.1.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	33
A.1.2 BUDSJETTKONSEKVENSER FOR SPESIALISTHELSETJENESTENS LEGEMIDDELBUDSJETT	34
A.1.3 BUDSJETTKONSEKVENSER FOR ANDRE RELATERTE KOSTNADER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN	35
A.1.4 BUDSJETTKONSEKVENSER FOR SPESIALISTHELSETJENESTENS TOTALE BUDSJETT	36
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	38

LOGG

Bestilling:	ID2018_108: Buprenorfin depotinjeksjon til behandling av opioidavhengighet
Forslagstiller:	Camurus AB
Legemiddelfirma:	Camurus AB
Preparat:	Buvidal
Virkestoff:	Buprenorfin
Indikasjon:	Behandling mot avhengighet av opioider innenfor rammen av medisinsk, sosial og psykologisk behandling. Behandlingen er beregnet for bruk hos voksne og ungdom på 16 år og over.
ATC-nr:	N07BC01
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	13-11-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	18-12-2019
Klinikere kontaktet for første gang	06-03-2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	13-02-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	02-04-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	02-04-2019
Rapport ferdigstilt:	09-05-2019
Saksbehandlingstid:	142 dager.
Saksutredere:	Morten Søndena
Kliniske eksperter:	Christian Ohldieck Camilla Holter Huseby
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet 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.</p>	

ORDLISTE

AUP	Apotekenes utsalgspris
LAR	Legemiddellassistert rehabilitering
LIS	Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
SERAF	Senter for rus- og avhengighetsforskning

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes buprenorfin depotinjeksjon (Buvidal) til behandling av opioidavhengighet. Legemiddelverket har vurdert relativ effekt og ressursbruk av buprenorfin depotinjeksjon sammenlignet med kombinasjonspreparatet buprenorfin/nalokson sublingvaltablett og enkeltkomponentpreparatet buprenorfin sublingvaltablett, i henhold til en kostnadsminimeringsanalyse innsendt av Camurus.

Det foreligger en anbudsordning for innkjøp av legemidler til behandling av opioidavhengighet for perioden 01.02.2019–30.09.2020 (1). Camurus har levert tilbud på buprenorfin depotinjeksjon til anbudet.

1.2 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. 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 (2).

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 sykelighet, 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(2).

Pasientgrunnlag

Ved utgangen av 2017 var i alt 7622 pasienter under behandling for opioidavhengighet i ordningen med legemiddelassistert rehabilitering (LAR) i Norge. Det er videre estimert at ytterligere nesten 4300 pasienter på ett eller flere tidspunkt har vært i behandling i LAR. Denne forskjellen tilskrives til dels at pasienter dør mens de er under behandling, og til dels at noen pasienter faller ut av LAR og tilbake til illegalt rusmisbruk, men for mange av pasientene er årsaken til at de faller ut av LAR ukjent (3). Dette bekrefter at mange pasienter som i prinsippet kunne vært aktuelle for substitusjonsbehandling i LAR-ordningen står utenfor ordningen i dag.

I følge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med er det vanskelig å estimere hvor mange av disse pasientene som kan være aktuelle for behandling med buprenorfin depotinjeksjon. Klinikere mener pasientgrunnlaget kan være alt fra noen hundre til over tusen pasienter, når det har blitt opparbeidet klinisk erfaring med buprenorfin depotinjeksjon. Klinikere forteller videre at det er sannsynlig at en innføring av buprenorfin depotinjeksjon kan bidra til det totale pasientantallet i LAR øker noe, ettersom dette preparatet kan redusere noen av de praktiske utfordringene knyttet til LAR-ordningen mange pasienter opplever som et hinder for deltakelse i LAR. Spesielt det jevnlig overvåkede inntaket på substitusjonsmedisin trekkes frem som et viktig moment blant pasienter med lang reisevei til

apotek/behandlingssted, pasienter som ønsker en mindre grad av kontroll og en større grad av frihet i behandlingen. Det imidlertid vanskelig å estimere hvor stor en eventuell økning av pasientgrunnlaget i LAR en eventuell innføring av buprenorfin depotinjeksjon vil kunne føre til.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og ressurskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Dette kriteriet får kun betydning dersom Camurus dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Camurus har imidlertid i dette tilfellet kun levert inn dokumentasjon for å dokumentere sammenlignbar effekt og sikkerhet som relevant komparator i en kostnads-minimeringsanalyse. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgraden av opioidavhengighet i denne metodevurderingen.

1.4 BEHANDLING AV OPIOIDAVHENGIGHET

1.4.1 Behandling med buprenorfin depotinjeksjon

- **Indikasjon**

Behandling mot avhengighet av opioider innenfor rammen av medisinsk, sosial og psykologisk behandling. Behandlingen er beregnet for bruk hos voksne og ungdom på 16 år og over.

- **Virkningsmekanisme**

Buprenorfin er en partiell opioidagonist, som binder seg til opioidreseptorer i hjernen. Effekten i vedlikeholdsbehandling av opioidavhengige tilskrives sakte reversibel binding til μ -opioidreseptorer som over en lengre periode kan redusere opioidavhengige pasienters behov for ulovlige opioider.

- **Dosering**

Buprenorfin depotinjeksjon administreres som subkutane injeksjoner. Administrering av buprenorfin depotinjeksjon er begrenset til helsepersonell. Legemidlet skal ikke utleveres til pasientene for hjemmebruk eller selvadministrering. Buprenorfin depotinjeksjon kan administreres enten ukentlig eller månedlig. Dosene kan økes eller reduseres, og pasientene kan bytte mellom ukentlige og månedlige produkter ifølge den enkelte pasientens behov og behandlende leges kliniske vurdering.

Pasienter som ikke tidligere har fått buprenorfin, bør få en sublingval dose buprenorfin på 4 mg og observeres i en time før den første administreringen av ukentlig buprenorfin depotinjeksjon for å bekrefte toleransen overfor buprenorfin. Den anbefalte startdosen av buprenorfin depotinjeksjon er 16 mg, med ytterligere en eller to doser på 8 mg minst ett døgn fra hverandre, til en måldose på 24 mg eller 32 mg i den første behandlingsuken. Den anbefalte dosen for den andre behandlingsuken er totaldosen som ble administrert i løpet av startuken. Behandling med månedlig buprenorfin depotinjeksjon kan begynne etter behandlingsstarten med ukentlig buprenorfin depotinjeksjon, i henhold til doseomregning i preparatomtalen og når pasienten er stabilisert på ukentlig behandling (fire uker eller mer).

Pasienter som blir behandlet med sublingval buprenorfin kan bytte direkte til ukentlig eller månedlig buprenorfin depotinjeksjon med start dagen etter den siste daglige behandlingsdosen med sublingval buprenorfin, i henhold til doseringsanbefalingene i preparatomtalen.

- **Bivirkninger**

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

For utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil, henvises det til preparatomtalen (4).

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 (2).

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 (5). Innskrivelse i LAR-ordningen skal som hovedregel ikke være det første behandlingstilbudet som velges ved behandling av opioidavhengighet med mindre det etter den faglige vurderingen anses som det mest egnede og forsvarlige behandlingstilbudet. Pasientens alder og lengde på opioidavhengighet skal alltid tillegges særskilt vekt ved vurdering om opptak i LAR-ordningen skal tilbys (5).

Det foreligger en nasjonal faglig retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet fra 2010, som for tiden er under revidering. Ifølge retningslinjen bør sublingvaltabletter med buprenorfin være førstevalg i substitusjonsbehandling av opioidavhengige, helst forskrevet som kombinasjonspreparat med nalokson. Dette begrunnes blant annet med at buprenorfin gir mindre demping av respirasjonssenteret enn metadon, og dermed har en vesentlig lavere fare for dødelig overdosering. Buprenorfin gir i tillegg noe mindre sterke abstinenssymptomer ved avslutning av behandlingen, mindre påvirkning av hjerterytmen og muligens mindre påvirkning av kognitive funksjoner enn metadon. Hensikten med å forskrive preparater hvor buprenorfin er kombinert med nalokson, er at nalokson (som er en opioidmotgift) vil kunne motvirke ruseffekten av buprenorfin som oppstår hvis pasienten skulle injisere preparatet. Ved oralt inntak vil nalokson i liten grad tas opp i kroppen, og vil derfor ikke hemme effekten av buprenorfin. Retningslinjene angir at stabile, rusfrie pasienter bør kunne benytte buprenorfin som enkeltpreparat hvis det ikke foreligger mistanke om salg av legemidler eller injeksjon av legemidlet (2). Ifølge tall fra Senter for rus- og avhengighetsforskning (SERAF) blir buprenorfin som enkeltpreparat

benyttet av 39 % av pasientene i LAR-ordningen på landsbasis, metadon brukes av 38 % og kombinasjonspreparat med buprenorfin og nalokson av 20 % av pasientene (3).

Fra februar 2019 ble det iverksatt en anbudsordning for innkjøp av legemidler til bruk i substitusjonsbehandling i LAR. I anbefalingene fra anbudet blir preparatene rangert etter pris, fordelt på virkestoff (buprenorfin, buprenorfin/nalokson og metadon) og formulering (sublingualtablett, tablett og mikstur) (1).

Plassering av buprenorfin depotinjeksjon i behandlingstilbudet

Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med er i prinsippet alle pasienter som i dag behandles med sublingval buprenorfin eller buprenorfin/nalokson aktuelle for behandling med buprenorfin depotinjeksjon. Utover dette trekkes flere spesifikke pasientgrupper frem som potensielt primære målgrupper for depotinjeksjoner, inkludert:

- Pasienter som soner i fengsel. Ukentlige eller månedlige depotinjeksjoner administrert av helsepersonell vil redusere fare for lekkasje av legemidler til andre innsatte, som potensielt også kan bidra til redusert nyrekruttering av opioiddavhengige i fengsler.
- Pasienter som er stabile og rusfrie. Depotinjeksjoner kan bidra til redusert stigmatisering av disse pasientene, og kan øke disse pasientenes frihetsgrad og i større grad muliggjøre at pasientene kan ha ordinære jobb- og familieliv.
- Pasienter med lang reisevei til apotek/behandlingssted.
- Pasienter, i alle faser av sin rehabilitering, som ikke ønsker kontrollfunksjonen i LAR, og som ønsker økt frihet i behandlingen.
- Pasienter som skrives ut fra institusjoner, inkludert rusakuttmottak og somatiske avdelinger etter overdoser.
- Pasienter hvor det er mistanke om ulovlig videresalg av LAR-medisin.
- Forskrivning ved fastlege utenom LAR i inntil ett år hvor hensikten er nedtrapping eller stabilisering av pasienten i påvente av inntak i LAR.

Klinikere poengterer at det er en grad av usikkerhet knyttet til aktuelle pasientgrupper for behandling med buprenorfin depotinjeksjon, ettersom dette er et nytt behandlingsprinsipp og klinisk erfaring mangler.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at en eventuell innføring av buprenorfin depotinjeksjon, primært vil fortrenge sublingvaltabletter med buprenorfin og sublingvaltabletter med kombinasjonen buprenorfin/nalokson. En større andel av LAR-pasientene behandles i dag med buprenorfin enn med buprenorfin/nalokson (39 % mot 20 %), og det er derfor sannsynlig at førstnevnte vil fortrenge i størst grad. Legemiddelverket mener likevel det er relevant i denne saken å belyse kostnadene forbundet med begge de sublingvale buprenorfinpreparatene sammenlignet med buprenorfin depotinjeksjon, og anser derfor både buprenorfin og buprenorfin/nalokson som relevante komparatorer for denne metodevurderingen.

1.4.4 Behandling med buprenorfin sublingvaltabletter

- *Indikasjon*
Substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling.
- *Virkningsmekanisme*
Buprenorfin er en partiell opioidagonist, som binder seg til opioidreseptorer i hjernen. Effekten i vedlikeholdsbehandling av opioidavhengige tilskrives sakte reversibel binding til μ -opioidreseptorer som over en lengre periode kan redusere opioidavhengige pasienters behov for ulovlige opioider.
- *Dosering*
Dosen justeres gradvis iht. den kliniske effekten for stabilisering til en vedlikeholdsdose. Dosetitrering i trinn på 2-8 mg buprenorfin vurderes ut fra pasientens kliniske og psykologiske status. Maks. daglig dose skal ikke overstige 24 mg buprenorfin. Etter stabilisering kan doseringsfrekvensen reduseres til hver 2. dag. Pasienten tar da det som tilsvarer 2 ganger den individuelt titrerte daglige dosen hver 2. dag, og er dosefri hver 2. dag. Noen pasienter kan doseres 3 ganger pr. uke, f.eks. mandag, onsdag og fredag (dobbel dose mandag og onsdag, trippel dose fredag). Ingen dose tas de andre dagene.
- *Bivirkninger*
De vanligste bivirkningene forbundet med buprenorfin er hodepine, kvalme, overdreven svetting, søvnløshet, abstinenssyndrom og smerter.

For utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil, henvises det til preparatomtalen (6).

1.4.5 Behandling med buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter

- *Indikasjon*
Substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, som en del av medisinsk, psykologisk og sosial behandling. Hensikten med nalokson er å forhindre i.v. misbruk. Behandlingen er beregnet på voksne og ungdom >15 år som har akseptert behandling for opioidavhengighet.
- *Virkningsmekanisme*
Buprenorfin: Langsamt reversibel binding til μ -reseptorene, som over tid reduserer narkotikabehovet. Nalokson: Gir liten eller ingen farmakologisk effekt ved oral eller sublingval administrering pga. førstepassasjemetabolisme. Ved i.v. administrering fremkaller nalokson en opioid antagonisteffekt, som gir opioidabstinens hos opioidavhengige individer. Dette motvirker i.v. misbruk av preparatet.
- *Dosering*
Dosen justeres gradvis iht. den kliniske effekten for stabilisering til en vedlikeholdsdose. Dosetitrering i trinn på 2-8 mg buprenorfin vurderes ut fra pasientens kliniske og psykologiske status. Maks. daglig dose skal ikke overstige 24 mg buprenorfin. Etter stabilisering kan doseringsfrekvensen reduseres til hver 2. dag. Pasienten tar da det som tilsvarer 2 ganger den individuelt titrerte daglige dosen hver 2. dag, og er dosefri hver 2. dag. Noen pasienter kan

doseres 3 ganger pr. uke, f.eks. mandag, onsdag og fredag (dobbel dose mandag og onsdag, trippel dose fredag). Ingen dose tas de andre dagene.

- *Bivirkninger*

De hyppigst rapporterte bivirkningene inkluderer forstoppelse, kvalme, overdreven svetting, hodepine, søvnløshet og abstinenssyndrom.

For utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil, henvises det til preparatomtalen (7).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Buprenorfin depotinjeksjon fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT) i Europa i november 2018. Det viktigste grunnlaget for innvilgelse av MT var den dobbeltblindede, randomiserte, kontrollerte fase III non inferiority-studien HS-11-421, hvor effekt og sikkerhet av buprenorfin depotinjeksjon ble sammenlignet med sublingval buprenorfin/nalokson. Camurus har sendt inn dokumentasjon fra denne studien, samt studien HS-14-499, som var en énarmet, åpen studie som primært undersøkte langtidssikkerheten ved behandling med buprenorfin depotinjeksjon.

Camurus har gjennomført et systematisk litteratursøk i relevante databaser for å identifisere alle kliniske studier av subkutane depotinjeksjoner med buprenorfin. Ingen relevante studier utover de ovennevnte studiene HS-11-421 og HS-14-499 ble identifisert i litteratursøket.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen (Tabell 3):

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier.

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
HS-11-421 (8)	Voksne pasienter fra 18–65 år med moderat til alvorlig opioidavhengighet som var egnet for behandling med buprenorfin (n=428).	<u>Fase 1 (uke 1–11):</u> Buprenorfin depotinjeksjon 1 gang per uke <u>Fase 2 (uke 12-24):</u> Buprenorfin depotinjeksjon 1 gang per måned.	Sublingval buprenorfin/ Nalokson.	Gjennomsnittlig prosentandel urinprøver som var negative for illegal opioidbruk i uke 1–24.	-Gjennomsnittlig prosentandel opioidnegative prøver undersøkt ved kumulativ distribusjonsfunksjon i uke 4–24 -Studieretensjon
HS-14-499	Voksne pasienter fra 18–65 år med moderat til alvorlig opioidavhengighet som mottok behandling med sublingval buprenorfin eller aktivt oppsøkte behandling (n=288).	Buprenorfin depotinjeksjon administrert 1 gang per uke eller 1 gang per måned.	Ingen.	Sikkerhet og tolerabilitet fra uke 1–48.	-Urintoksokologi -Selvrapportert bruk av illegale substanser -Studieretensjon -Opioidabstinenssymptomer -m.m.

Studier som pågår

Camurus opplyser om følgende pågående studier av buprenorfin depotinjeksjon (Tabell 4).

Tabell 4: Pågående studier av buprenorfin depotinjeksjon.

Title of the study and RCT (clinical-trials.gov)	Objective of the study (patient pop., etc.)	Intervention	Comparator	Outcome	Starting date	Expected end date
The Depot Evaluation Buprenorphine Utilization Trial (DEBUT) Not listed on clinicaltrials.gov	Prospective, randomised, open-label, active-controlled, multicentre trial evaluating 120 adult outpatients randomised 1:1 to BUVIDAL or SL BPN/NX	BUVIDAL	SL BPN/NX	Primary: Patient satisfaction scales Secondary: <u>QoL</u> , Health economic outcomes and other patient-reported outcomes	Q4 2018	Q3 2018
Assessing the safety and feasibility of depot buprenorphine in NSW custodial settings (UNLOC-T) Not listed on clinicaltrials.gov	Prospective, non-randomized, open-label, case-comparison, multicentre trial in custodial settings involving 60 adult prisoners treated with BUVIDAL q1w or q4w compared with 60 matched cases of methadone treated patients	BUVIDAL	Methadone (matched cases for comparison)	Primary: Safety and tolerability of BUVIDAL, as well as diversion and health economic outcomes Secondary: efficacy and <u>QoL</u>	Q3 2018	Q3 2018

Innsendt klinisk dokumentasjon

HS-11-421

Studien HS-11-421 var en 24 ukers dobbelblindet, randomisert, kontrollert fase III-studien hvor ukentlig og månedlig administrert buprenorfin depotinjeksjon ble sammenlignet med sublingval buprenorfin/nalokson administrert daglig. Studien hadde et «double-dummy»-design for å opprettholde blindingen av pasienter og studiepersonell, dvs. at pasientene i intervensjonsarmen fikk placebotabletter med buprenorfin/nalokson, mens pasientene i komparatorarmen fikk placeboinjeksjoner med buprenorfin. Det primære formålet med studien var å demonstrere likeverdighet (non-inferiority) mellom de to administrasjonsformene av buprenorfin. Studien var delt i to faser, hver på 12 uker:

- Fase 1, uke 1–12: Ukentlige administrasjoner av buprenorfin depotinjeksjon
- Fase 2, uke 13–24: Månedlige administrasjoner av buprenorfin depotinjeksjon

Det primære utfallsmålet i studien var gjennomsnittlig prosentandel av urinprøver med negative resultater for bruk av ulovlige rusmidler fra uke 1–24. Analyser etter 24 uker viste at gjennomsnittlig prosentandel opioidnegative urinprøver var 35,1 % i intervensjonsarmen og 28,4 % i komparatorarmen (differanse: 6,7 %, 95 % KI: -0,1 %, 13,6 %), og studien nådde dermed sitt primære utfallsmål innenfor den forhåndsdefinerte non-inferiority-marginen på 11 % ($p < 0,001$). På bakgrunn av denne studien ble det konkludert med at behandling med buprenorfin depotinjeksjon er minst like effektiv som sublingval buprenorfin/nalokson mhp. å forhindre misbruk av illegale rusmidler i inntil 24 uker.

HS-14-499

Studien HS-14-499 var en åpen, énarmeret studie hvis primære formål var å evaluere langtidssikkerheten ved bruk av buprenorfin depotinjeksjon i inntil 48 uker. Studien hadde i tillegg flere sekundære utfallsmål knyttet til effekt. Pasientene i studien fikk enten ukentlig eller månedlig buprenorfin depotinjeksjon basert på deres daværende behandlingsstatus:

- Pasienter som var naive for behandling med buprenorfin eller fikk ukentlige uttak av sublingval buprenorfin startet med ukentlige depotinjeksjoner med buprenorfin.
- Pasienter som fikk månedlige uttak av sublingval buprenorfin startet med månedlige depotinjeksjoner med buprenorfin.

Studie var ikke designet med statistisk kraft til å estimere utfall knyttet til effekt, og disse var også kun sekundære utfallsmål. Resultater fra studien antydte at pasienter som endret behandlingsregime fra sublingval buprenorfin til depotinjeksjoner forble stabile på behandlingen, og at pasienter som var naive overfor buprenorfinbehandling utviste jevn forbedring over studieperioden mht. redusert misbruk av illegale rusmidler.

Bivirkninger

I HS-11-421 ble det observert at sikkerhetsprofilen til buprenorfin depotinjeksjon generelt samsvarte med den kjente bivirkningsprofilen til sublingval buprenorfin, med unntak av at andelen pasienter som opplevde reaksjoner på injeksjonsstedet naturlig nok var høyere blant pasientene i intervensjonsarmen. Ingen uventede bivirkninger på ble observert, og typen og frekvensen av de observerte bivirkningene var generelt sammenlignbare mellom studiearmene.

I HS-14-499 var også den observerte langtidssikkerhetsprofilen til buprenorfin depotinjeksjon generelt sammenlignbar med den kjente bivirkningsprofilen til sublingval buprenorfin. Ingen uventede bivirkninger ble observert, og reaksjonene på injeksjonsstedet som ble observert var generelt av mild til moderat art, og førte i få tilfeller til at pasientene avsluttet behandlingen.

Legemiddelverkets vurdering

Ettersom MTen til buprenorfin depotinjeksjon er godkjent hovedsakelig på bakgrunn av en non-inferiority-studie mot sublingval buprenorfin, mener Legemiddelverket det allerede er stadfestet at effekten av buprenorfin depotinjeksjon er minst like god som sublingval buprenorfin. Camurus har levert en kostnadsminimeringsanalyse hvor det forutsettes effektivitet mellom buprenorfin depotinjeksjon og sublingval buprenorfin/nalokson. Med bakgrunn i dette mener Legemiddelverket at det ikke hensiktsmessig med en omfattende utredning av effekt i denne metodevurderingen. For utfyllende informasjon om det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget for behandling med buprenorfin depotinjeksjon henvises det til den offentlige utredningsrapporten fra EMA (9).

3 ØKONOMISK ANALYSE

Camurus har levert en kostnadsminimeringsanalyse hvor antatt ressursbruk ved behandling med buprenorfin depotinjeksjon er sammenlignet med sublingval buprenorfin/nalokson. Analysen inneholder også antatt ressursbruk forbundet med sublingval buprenorfin som enkeltkomponentpreparat og metadonmikstur. Som beskrevet i kapittel 1, mener Legemiddelverket at både buprenorfin og buprenorfin/nalokson er relevante komparatorer i denne metodevurderingen, og vil derfor gå videre med begge disse i analysen under.

Det foreligger en direkte sammenlignende studie kun mellom buprenorfin depotinjeksjon og sublingval buprenorfin/nalokson. I følge de foreliggende nasjonale retningslinjene er imidlertid buprenorfin med og uten nalokson å anse som likeverdige, og det er lite trolig at det er forskjell i effekt eller bivirkningsprofil mellom buprenorfin med og uten nalokson såfremt legemidlene brukes på riktig måte (sublingvalt) (2). Legemiddelverket mener derfor det er akseptabelt å inkludere sublingval buprenorfin som enkeltkomponentpreparat i en kostnadsminimeringsanalyse hvor det forutsettes lik effekt og sikkerhet, til tross for at det ikke foreligger klinisk dokumentasjon hvor dette er sammenlignet med buprenorfin depotinjeksjon.

3.1 ANALYSE, METODE OG FORUTSETNINGER

En kostnadsminimeringsanalyse er en analyse som er egnet for tilfeller hvor det er sannsynliggjort at effekt og bivirkningsprofil er tilnærmet lik for intervensjon og komparator. Hvis dette kravet er oppfylt, er det tilstrekkelig å sammenligne kostnadene forbundet med de ulike behandlingene.

I den innsendte kostnadsminimeringsanalysen har Camurus inkludert direkte og indirekte kostnader forbundet med de ulike behandlingene. Analysen tar sikte på kostnader forbundet med pågående vedlikeholdsbehandling av opioidavhengighet, dvs. at pasienten allerede har påbegynt behandlingen og er ferdigtitrert til sin individuelt tilpassede dose. Alle kostnader er oppgitt per måned, og resultatene er presentert med og uten direkte kostnader for pasienten. Alle priser er oppgitt uten merverdiavgift (mva).

Legemiddelverket godtar forutsetningene for den innsendte kostnadsminimeringsanalysen, men har regnet om alle kostnadene til å oppgis per år, fremfor per måned.

3.2 KOSTNADER (INPUT DATA)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene for buprenorfin depotinjeksjon tar utgangspunkt i at preparatet administreres én gang per måned. Det forutsettes ingen spesifikk styrke av preparatet, ettersom alle styrkene som er egnet for månedlig administrasjon (64 mg, 96 mg og 128 mg) alle har samme pris. I henhold til godkjent preparatomtale kan pasienter få inntil én supplerende dose med 8 mg buprenorfin depotinjeksjon mellom vanlige månedlige doser. I analysen forutsettes det at pasienten ikke får slike supplerende doser.

For sublingval buprenorfin og buprenorfin/nalokson antas det at preparatene doseres daglig. Styrkene som legges til grunn er basert på de gjennomsnittlig daglige dosene som oppgis i SERAF-rapporten fra 2018 (3). Disse er på 15,1 mg per dag for sublingval buprenorfin, og 13 mg per dag for sublingval buprenorfin/nalokson.

Kostnader for legemiddelhåndtering

Analysen inneholder flere ulike kostnader knyttet til håndtering av legemidler. Denne posten inkluderer kostnader for månedlige administrasjonsgebyr, overvåket inntak av buprenorfin, delutlevering av LAR-medisin og reseptkostnader. Kostnadene for administrasjonsgebyr, overvåket inntak og delutlevering er basert på satser fra Helsedirektoratets rapport IS-2602: Utlevering av LAR legemidler – Nasjonal godtgjørelse for utlevering i apotek (10). Kostnader for utskrivning av resepter er basert på takst for allmennpraktiserende lege i fastlegeordningen multiplisert med 2.

For behandling med buprenorfin depotinjeksjon antas det at det ikke vil være noen kostnader for månedlig administrasjonsgebyr, overvåket inntak eller delutlevering. Camurus argumenterer for at pasienter som behandles med depotinjeksjoner kun vil påløpe neglisjerbare kostnader ettersom legemidlet vil administreres av helsepersonell via normal oppfølging i LAR-klinikker. Camurus har imidlertid inkludert innvirkningen av månedlig kostnad for subkutane injeksjoner i en sensitivitetanalyse, estimert til 122 NOK per injeksjon. Camurus forutsetter at pasienter som behandles med buprenorfin depotinjeksjon vil få i gjennomsnitt to reseptfornyelser per år.

For behandling med sublingval buprenorfin og buprenorfin/nalokson er det inkludert kostnader for månedlig administrasjonsgebyr, et gebyr for ukentlig delutlevering av LAR-medisin, og kostnader for overvåket inntak i apotek. Camurus forutsetter at pasienter som behandles med sublingval LAR-medisin i gjennomsnitt har overvåket inntak på apotek 4,1 ganger per uke, i henhold til tall fra SERAF-rapporten. Videre antas det at pasienter som behandles med sublingval LAR-medisin vil få i gjennomsnitt tre reseptfornyelser per år.

Transportkostnader

Analysen inkluderer transportkostnader for pasientene i forbindelse med overvåket inntak av LAR-medisin. Satsen for kostnadene er antatt å være den samme som normal kostnaden transportkostnader til fastlege, satt i henhold til Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (11). I analysen legges det til grunn at pasienter som får sublingval buprenorfin(/nalokson) påløper seg reisekostnader i forbindelse med hvert overvåkede inntak på apotek (4,1 ganger per uke), og pasienter som behandles med buprenorfin depotinjeksjon har reisekostnader i forbindelse med hver månedlige administrasjon av legemidlet.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelkostnader

I den innsendte analysen har Camurus kun beregnet legemiddelkostnader for pasienter som behandles med månedlige depotinjeksjoner med buprenorfin. Legemiddelverket mener dette er akseptabelt ettersom det kun er mindre forskjeller i legemiddelkostnader mellom månedlige og ukentlige administrasjoner. I følge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med er det vanskelig å si noe om

hvordan fordelingen mellom ukentlige månedlige injeksjoner vil fortone seg i klinisk praksis, men på sikt kan det være sannsynlig at månedlige injeksjoner vil utgjøre størsteparten av bruken av preparatet. Camurus har ikke tatt hensyn til at pasientene kan få supplerende doser med buprenorfin depotinjeksjon mellom de månedlige injeksjonene. Ettersom kun 6,6 % av pasientene i studien HS-11-421 fikk én eller flere supplerende doser i løpet av studieperioden, mener Legemiddelverket at en eventuell inkludering av slike doser i analysen ikke ville vært av vesentlig betydning for resultatet. Legemiddelverket godtar forutsetningene for beregningen av legemiddelkostnader forbundet med buprenorfin depotinjeksjoner i den innsendte analysen.

Legemiddelverket godtar gjennomsnittsdosene for sublingval buprenorfin og buprenorfin/nalokson som legges til grunn i den innsende analysen. Legemiddelverket har i tillegg oppdatert pakningsprisen for sublingval buprenorfin/nalokson til gjeldende maks AUP i sin hovedanalyse.

Kostnader for legemiddelhåndtering

I den innsendte analysen har Camurus beregnet utleveringskostnader (delutlevering, administrasjonsgebyr og overvåkede inntak) ut fra takster fra Helsedirektoratets rapport og tall fra SERAF. Takstene oppgitt av Helsedirektoratet omfatter imidlertid kun apotek, og kun 51 % av LAR-pasientene har apotek som utleveringssted (3). Det vil imidlertid være kostnader forbundet med utlevering, administrasjon etc. for LAR-pasienter uansett utleveringssted, og ifølge SERAF-rapporten vil utgiftene til behandling være ganske like, uavhengig av utleveringssted. Fra og med 01.01.2019 har imidlertid avtalen mellom apotekene og de regionale helseforetakene om oppgjør for LAR-legemidler og LAR-tjenester i apotek blitt oppdatert med nye satser (12). Legemiddelverket godtar forutsetningene for beregningen av kostnader forbundet med utlevering og inntak av sublingval buprenorfin(/nalokson) i Camurus sitt base case, men oppdaterer alle kostnadene i henhold til gjeldende satser i sin hovedanalyse.

I analysen har Camurus lagt til grunn at det ikke vil være noen kostnader forbundet med administrering av buprenorfin depotinjeksjoner, ettersom injeksjonene vil settes i forbindelse med normal oppfølging i LAR. I følge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med synes dette å være en rimelig antagelse. Legemiddelverket mener likevel det er rimelig at det medregnes en ekstrakostnad knyttet til selve administreringen av depotinjeksjonene, primært som følge av den ekstra tiden helsepersonell må bruke på dette. I sensitivetsanalyser har Camurus estimert denne kostnaden til 122 NOK per administrasjon av depotinjeksjoner. Legemiddelverket mener dette virker som et rimelig estimat, som også samsvarer greit med lignende kostnader for administrering av subkutane injeksjoner gjort av helsepersonell som er beregnet i andre metodevurderinger (13, 14). Legemiddelverket vil derfor legge til grunn denne kostnaden per månedlige administrasjon av buprenorfin depotinjeksjon i sin hovedanalyse.

Camurus antar at pasienter som får sublingval LAR-medisin i gjennomsnitt vil ha én reseptfornyelse mer enn pasienter som får depotinjeksjoner. Legemiddelverket ser i utgangspunktet ingen grunn at det skulle være en forskjell i antall reseptfornyelser mellom disse behandlingsgruppene, og vil derfor se bort fra dette i sin hovedanalyse. Dette har kun minimal innvirkning (110 NOK per pasient per år) på resultatet av analysen.

Transportkostnader

I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer kan transportkostnader knyttet til reiser til og fra behandling, betalt av helsetjenesten eller pasienten, inkluderes i en helseøkonomisk analyse dersom dette er relevant. I denne saken har Camurus estimert at pasienter som behandles med sublingvale LAR-medikamenter har gjennomsnittlige årlige transportkostnader på rett over 25 000 NOK, noe Legemiddelverket mener er et grovt overestimat. Ifølge tall fra SERAF har om lag halvparten av alle LAR-pasienter i Norge apotek som utleveringssted, og Legemiddelverket mener det er sannsynlig at majoriteten av disse pasientene ikke har transportkostnader av betydning i forbindelse med utlevering av LAR-medikamenter. Pasienter som får LAR-medisin utlevert i fengsel eller ved opphold i andre institusjoner vil heller ikke ha transportkostnader knyttet til behandlingen. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at pasienter som henter ut sublingvale LAR-medikamenter kan ha noe høyere transportkostnader enn pasienter som vil bli behandlet med depotinjeksjoner, men de gjennomsnittlige transportkostnadene per pasient er sannsynligvis langt lavere enn det Camurus har lagt til grunn i sin analyse. Legemiddelverket vil derfor se bort fra transportkostnader i sin hovedanalyse, men vil påpeke at pasienter som behandles med sublingval buprenorfin(/nalokson) trolig har noe høyere utgifter knyttet til transport enn pasienter som behandles med depotinjeksjoner. Legemiddelverkets analyse kan derfor til en viss grad overestimere kostnadsforskjellen mellom sublingval behandling og depotinjeksjoner, men i langt mindre grad enn det som ligger til grunn i Camurus sin analyse.

Indirekte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Pasientens tidsbruk

Camurus har inkludert pasientens tidsbruk i forbindelse med behandlingen som innsatsfaktor i kostnadsminimeringsanalysen. Kostnad per time er satt til gjennomsnittlig nettolønn per time i Norge. Camurus forutsetter at pasienten bruker én time per overvåket inntak av sublingval buprenorfin(/nalokson), dvs. 4,1 timer per uke, og én time per administrasjon av buprenorfin depotinjeksjon (1 time per måned).

Legemiddelverkets vurdering

I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer skal tidsbruk medregnes i en helseøkonomisk analyse dersom intervensjon og komparator vil medføre ulik tidsbruk. Ettersom det er en vesentlig forskjell i antall overvåkede administrasjoner av legemidlene i denne saken, mener Legemiddelverket at det kan være relevant å estimere forskjeller i antatt tidsbruk mellom behandlingene. Legemiddelverket mener imidlertid at den estimerte tidsbruken som Camurus har lagt til grunn på én time per overvåkede inntak er et grovt overestimat. Legemiddelverket mener det er usannsynlig at pasientene i gjennomsnitt har en vesentlig tidsbruk knyttet til reisen til apotek/utleveringssted, og det overvåkede inntaket av sublingvale legemidler i apotek er estimert å ta omtrent 5 minutter (10).

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at pasienter som får sublingvale LAR-medikamenter vil ha en noe høyere tidsbruk i forbindelse med behandlingen enn pasienter som får månedlige depotinjeksjoner, men det er svært vanskelig å estimere størrelsen på forskjellen i tidsbruk. Pasienter som får sublingvale LAR-medikamenter har riktignok hyppigere frekvens av overvåkede inntak, men pasienter som vil få

behandling med depotinjeksjoner kan potensielt ha vesentlig lengre reisevei til behandlingsstedet, jf. innspill Legemiddelverket har fått fra klinikere om pasientgrupper som kan være aktuelle for depotinjeksjoner. Legemiddelverket mener forskjellen i tidsbruk mellom behandlingene vil være av en vesentlig lavere størrelsesorden enn det som ligger til grunn i den innsendte kostnadsminimeringsanalysen. Legemiddelverket vil se bort fra tidsbruk som innsatsfaktor i sin hovedanalyse, men vil påpeke at dette til en viss grad kan overestimere kostnadsforskjellen mellom buprenorfin depotinjeksjon og sublingval buprenorfin(/nalokson).

3.3 RESULTATER

3.3.1 Firmaets base caseanalyse

Resultatet av Camurus sin kostnadsminimeringsanalyse er vist i Tabell 5 under. Som beskrevet over har Legemiddelverket regnet om firmaets base case fra kostnad per pasient per måned til kostnad per pasient per år.

Tabell 5: Resultatet av Camurus sin base case-analyse, gjennomsnittlig kostnad per pasient per år (maks AUP, eks. mva.).

	Buprenorfin sublingvaltabletter	Buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter	Buprenorfin depotinjeksjon administrert månedlig
Legemiddelkostnad	kr 19 533,60	kr 15 972,40	kr 58 217,30
Delutlevering LAR	kr 1 917,60	kr 1 917,60	kr -
Overvåket inntak	kr 20 965,30	kr 20 965,30	kr -
Månedlig administrasjonsgebyr	kr 2 352,00	kr 2 352,00	kr -
Reseptkostnader	kr 330,00	kr 330,00	kr 220,00
Totalt	kr 45 098,50	kr 41 537,30	kr 58 437,30
Pasientens tidsbruk	kr 45 567,60	kr 45 567,60	kr 2 778,50
Transportkostnader	kr 25 244,00	kr 25 244,00	kr 1 539,20
Totalt (inkl. tidsbruk og transportkostnader)	kr 115 910,10	kr 112 348,90	kr 62 755,00

3.3.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse.

Forutsetningene er som i Camurus sin analyse bortsett fra følgende:

- Kostandene knyttet til delutlevering LAR, overvåket inntak og månedlig administrasjonsgebyr oppdateres i henhold gjeldende satser fra 01.01.2019
- Det legges til kostnader knyttet til administrasjon av buprenorfin depotinjeksjon
- Det ses bort fra reseptkostnader, pasientens tidsbruk og transportkostnader
- Pakningsprisen for sublingval buprenorfin/nalokson er oppjustert til gjeldende pris

Resultatet av Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i Tabell 6.

Tabell 6: Legemiddelverkets hovedanalyse, gjennomsnittlig kostnad per pasient per år (maks AUP, eks. mva).

	Buprenorfin sublingvaltabletter	Buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter	Buprenorfin depotineksjon
Legemiddelkostnad	kr 19 533,6	kr 17 281,1	kr 58 217,3
Delutlevering LAR	kr 2 027,2	kr 2 027,6	kr -
Overvåket inntak	kr 22 164,0	kr 22 164,0	kr -
Månedlig administrasjonsgebyr	kr 3 030,0	kr 3 030,0	kr -
Administrasjonskostnad subkutane injeksjoner	kr -	kr -	kr 1 464,0
Totalt	kr 46 754,8	kr 44 502,3	kr 59 681,3

Det foreligger LIS-priser for buprenorfin depotineksjon, samt sublingvaltabletter med buprenorfin og buprenorfin/nalokson. Resultatet av Legemiddelverkets analyse hvor LIS-AUP for disse preparatene legges til grunn er vist i Tabell 7.

Tabell 7: Legemiddelverkets hovedanalyse, gjennomsnittlig kostnad per pasient per år (LIS-AUP, eks. mva.).

	Buprenorfin sublingvaltabletter	Buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter	Buprenorfin depotineksjon
Legemiddelkostnad			
Delutlevering LAR	kr 2 027,2	kr 2 027,2	kr -
Overvåket inntak	kr 22 164,0	kr 22 164,0	kr -
Månedlig administrasjonsgebyr	kr 3 030,0	kr 3 030,0	kr -
Administrasjonskostnad subkutane injeksjoner	kr -	kr -	kr 1 464,0
Totalt			

3.3.3 Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at det er flere momenter som kan bidra til at kostnadsforskjellen mellom depotineksjon og sublingvaltabletter i realiteten er høyere eller lavere enn det som vises i tabellene over. Momenter som kan bidra til at kostnadsforskjellen mellom intervensjonen og komparatorer reduseres inkluderer:

- Transportkostnader og tidsbruk vil nok til en viss grad være noe høyere for pasienter som må ha jevnlig overvåket inntak av medikamentene i apotek eller andre utleveringssteder sammenlignet med pasienter som får månedlige depotineksjoner. Det er imidlertid vanskelig å anslå en eventuell størrelse på kostnaden for tidsbruk og transport dette medfører for disse pasientene. Dette bidrar imidlertid til at kostnadsforskjellen mellom sublingval buprenorfin(/nalokson) og depotineksjoner kan være overestimert.

Momenter som kan bidra til å øke kostnadsforskjellen mellom depotinjeksjoner og sublingvaltabletter inkluderer:

- Hvis bruken av ukentlige depotinjeksjoner vil utgjøre størsteparten av bruken av preparatet, ettersom ukentlige depotinjeksjoner har en noe høyere kostnader enn månedlige. Dette vil gi en liten økning i gjennomsnittlig behandlingskostnad per pasient per år.
- Hvis en vesentlig andel av pasientene i norsk klinisk praksis har behov for supplerende doser med depotinjeksjoner.

I sum vurderer Legemiddelverket at disse usikkerhetsmomentene vil en viss grad vil veie opp for hverandre, men at det likevel er sannsynlig at scenarioet Legemiddelverket har kommet frem til i sin hovedanalyse er noe konservativt, dvs. til en viss grad overestimerer kostnadsforskjellen mellom behandling med buprenorfin depotinjeksjon og de sublingvale buprenorfinpreparatene.

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 1: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Buvidal (buprenorfin depotinjeksjon) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 71 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret Tilsvarende beregning basert på LIS AUP inkl. mva. for buprenorfin depotinjeksjon, metadon, sublingval buprenorfin og buprenorfin/nalokson medfører en budsjettkonsekvens på om lag [REDACTED] NOK det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Som beskrevet i kapittel 3, er det sannsynlig at behandling med Buvidal kan gi enkelte besparelser, primært som følge av reduserte kostnader knyttet til utlevering og overvåket inntak. Når disse besparelsene medregnes, vil de totale årlige budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenesten være om lag 35 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Tilsvarende beregning basert på LIS AUP inkl. mva. for buprenorfin depotinjeksjon, metadon, sublingval buprenorfin og buprenorfin/nalokson medfører en samlet budsjettkonsekvens på om lag [REDACTED] NOK det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

5 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

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. Avhengighet utvikles etter bruk over tid, og blir ofte først anerkjent erkjent når de psykososiale følgene av rusmiddelbruken blir åpenbare. 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. Ved utgangen av 2017 var totalt 7 622 pasienter under behandling for opioidavhengighet i LAR. Det er et jevnt frafall fra LAR-ordningen, og mange pasienter som kunne vært aktuelle for substitusjonsbehandling i LAR står utenfor ordningen i dag. Fra februar 2019 ble det iverksatt en anbudsordning for innkjøp av legemidler til bruk i substitusjonsbehandling i LAR. I anbefalingene fra anbudet blir preparatene rangert etter pris, fordelt på virkestoff (buprenorfin, buprenorfin/nalokson og metadon) og formulering (sublingvaltablett, tablett og mikstur). Camurus har levert tilbud på buprenorfin depotinjeksjon til anbudet.

Buprenorfin depotinjeksjon fikk innvilget MT primært basert på en klinisk studie som bekreftet non-inferiority mot sublingval buprenorfin. Legemiddelverket mener derfor det er stadfestet at effekten av depotinjeksjonen er minst like god som den sublingvale formuleringen, og har ikke gjort noen videre utredning av relativ effekt og sikkerhet i denne metodevurderingen. Legemiddelverket har vurdert kostnader forbundet med buprenorfin depotinjeksjon sammenlignet med sublingval buprenorfin(/nalokson) i henhold til en innsendt kostnadsminimeringsanalyse.

En innføring av buprenorfin depotinjeksjon vil føre til enkelte besparelser, primært som følge av mindre behov for overvåket inntak. Legemiddelprisen for depotinjeksjonene er imidlertid vesentlig høyere enn for de sublingvale preparatene. Den innsendte dokumentasjonen dokumenterer ikke eventuelle fordeler forbundet med depotinjeksjoner rettfærdiggjør at dette kan ha en høyere behandlingskostnad enn andre legemidler til behandling av opioidavhengighet. Legemiddelverket vil likevel påpeke at det kan være flere fordeler ved jevnlig depotinjeksjoner som kan gi gevinster av mer samfunnsøkonomisk art, som ikke fanges opp av den økonomiske analysen i denne metodevurderingen. Dette inkluderer blant annet:

- Redusert lekkasje og videresalg av LAR-medisin. I SERAFs årsrapport understrekes viktigheten av å gjøre lekkasjen fra LAR minst mulig, ettersom dette kan bidra til å redusere dødeligheten blant pasientpopulasjonen (3). I følge Verdens Helseorganisasjon er det erfaring med omfattende videresalg av buprenorfin som følge av lekkasje, og påfølgende risiko for at det utvikles opioidavhengighet hos nye brukere (2). I Norge er det anslått at 26 % av pasientene i LAR har byttet eller gitt bort LAR-legemidler (15). Ettersom buprenorfin depotinjeksjon kun vil administreres av helsepersonell, og ikke skal utleveres til pasienten for hjemmebruk eller selvadministrering, er det rimelig å anta at lekkasje og videresalg av preparatet vil være svært begrenset.

- Månedlige depotinjeksjoner vil kunne bidra til redusert stigma rundt sykdommen og økt grad av normalisering av pasientens liv. Dette kan potensielt muliggjøre at pasienter i LAR-systemet i større grad kan være i stand til å gjennomføre studier, ha et familieliv og en normal jobb.
- Et vesentlig antall pasienter faller ut av LAR hvert år. Det er kjent at retensjon i behandlingen fører til redusert inntak av opioider og reduksjon av risikoadferd, som igjen bidrar til redusert dødelighet blant pasientpopulasjonen (2). Retensjon er også viktig for å kunne oppnå rehabilitering, som er en sentral målsetting for LAR. I følge gjeldende retningslinjer er det viktig å utforme utleveringsordningene slik at pasienten i så stor grad som mulig kan delta normalt i arbeidslivet for øvrig for å oppnå denne målsettingen. Klinikere Legemiddelverket har konferert med mener det er sannsynlig at en innføring av buprenorfin depotinjeksjon vil bidra til økt grad av retensjon til LAR.

Månedlige og ukentlige depotinjeksjoner med buprenorfin representerer et nytt behandlingsprinsipp i behandlingen av opioidavhengige. Derfor er det utfordrende å gi et godt estimat på hvor mange pasienter blant de eksisterende LAR-pasientene som kan være aktuelle for å bytte fra sin nåværende behandling til depotinjeksjoner, men klinikere anslår at en vesentlig andel pasienter kan være aktuelle for slik behandling på sikt. Depotinjeksjoner vil også kunne være et aktuelt alternativ for pasienter som i dag står utenfor LAR, og en innføring vil således kunne føre til at det totale pasientgrunnlaget øker. Det er imidlertid svært vanskelig å estimere hvor stor en slik eventuell økning i pasientgrunnlaget vil være. Legemiddelverket anslår at en innføring av buprenorfin depotinjeksjon til behandling av opioidavhengighet fører til totale årlige budsjettkonsekvenser på om lag [REDACTED] NOK (LIS AUP, inkl. mva) det femte året etter innføring.

Statens legemiddelverk, 09-05-2019

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Morten Søndena
Saksutreder

REFERANSER

1. Sykehusinnkjøp - divisjon Legemidler. LIS-LAR Avtale i perioden 01.02.2019-30.09.2020 2018 [Available
from: https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/Helsefor-etakenes%20LIS%20LAR%20anbefalinger%202018_offentlighet%20des19.pdf.
2. 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>.
3. Seraf - Senter for rus- og avhengighetsforskning. SERAF RAPPORT 3/2018 - Statusrapport 2017. 2018.
4. European Medicines Agency. Preparatomtale - Buvidal 2018 [Available
from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buvidal-epar-product-information_no.pdf.
5. Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om legemiddelassistert rehabilitering (LAR-forskriften). FOR-2009-12-18-1641. 2009 [Available
from: <https://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rapporter/2018/seraf-rapport-nr-3-2018-statusrapport-2017.pdf>.
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Subutex. 2000.
7. European Medicines Agency. Preparatomtale - Suboxone 2006 [Available
from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/suboxone-epar-product-information_no.pdf.
8. 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.
9. European Medicines Agency. European public Assessment Report - Buvidal 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/buvidal-epar-public-assessment-report_en.pdf.
10. Helsedirektoratet. Utlevering av LAR legemidler – Nasjonal godtgjørelse for utlevering i apotek 2017 [Available
from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1282/Utlevering%20av%20LAR%20legemidler%20-%20nasjonal%20godtgjorelse%20for%20utlevering%20i%20apotek%20IS-2602.pdf>.
11. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase 2017 [Available
from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Enhetskostnadsdatabase_kostnader_0040618.pdf.
12. Apotekforeningen og de regionale helseforetakene. Avtale om oppgjør for LAR-legemidler og LAR-tjenester i apotek 2019 [Available
from: <http://www.apotek.no/Files/Apotekregelverk/Rundskriv/Andre/20190101%20LAR-avtalen%202%20av%204.pdf>.

13. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport - Denosumab til behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner. 2012 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/P/Prolia_osteoporose_2012.pdf].
14. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten - Mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling ved alvorlig refraktær eosinofil astma hos voksne 2018 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/N/Nucala_eosinofil%20astma_2018.pdf].
15. Bech A. Sykepleiere kan forebygge lekkasje av LAR-legemidler Sykepleien2018 [Available from: <https://sykepleien.no/forskning/2018/04/sykepleiere-kan-forebygge-lekkasje-av-lar-legemidler>].

APPENDIKS 1: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Ved utgangen av 2017 var 7 622 pasienter i behandling i LAR-systemet. Ytterligere 4 272 pasienter var innom behandling i LAR i løpet av samme år, noe som viser at mange pasienter faller ut av LAR-systemet av ulike årsaker. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener det er sannsynlig at behandling med buprenorfin depotinjeksjoner vil kunne bidra til økt retensjon i LAR-ordningen, dvs. at færre pasienter dropper ut av behandlingen, samt at en eventuell innføring av buprenorfin depotinjeksjon vil kunne bidra til at pasienter som i dag står utenfor LAR vil være aktuelle for inntak i ordningen gitt at behandling med dette preparatet er aktuelt. En innføring av buprenorfin depotinjeksjoner vil derfor sannsynligvis vil føre til at det totale pasientgrunnet for LAR-ordningen øker.

Klinikerne forteller at i prinsippet er alle pasienter som i dag behandles med sublingval buprenorfin(/nalokson) aktuelle for behandling med buprenorfin depotinjeksjon, i tillegg til eventuelle nye pasienter som i dag står utenfor LAR-ordningen. I dag behandles om lag 59 % av alle LAR-pasienter med buprenorfin med eller uten nalokson, som tilsvarer rundt 4 500 pasienter. Klinikerne mener det er vanskelig å gi et godt estimat på hvor mange pasienter det er sannsynlig vil bli behandlet med buprenorfin depotinjeksjon på sikt, men at det kan være snakk om en størrelsesorden på opp mot 1500–1600 pasienter per år.

I de innsendte budsjettberegningene fra Camurus er det lagt til grunn flere antagelser om hvordan pasientpopulasjonen vil fordele seg mellom de ulike LAR-legemidlene i årene fremover:

- Det vil være en nettotilvekst til LAR på 100 pasienter per år
- Nye LAR-pasienter starter primært sin behandling med sublingval buprenorfin/nalokson
- 80 % pasientene som starter behandling med buprenorfin depotinjeksjon er pasienter som tidligere er behandlet med sublingval buprenorfin/nalokson
- I år 5 vil pasientpopulasjonen som behandles med buprenorfin depotinjeksjon være på omtrent 1600 pasienter

Klinikere som Legemiddelverket har konferert med forteller at disse antagelsene generelt virker rimelige, med unntak av antagelsen om at 80 % av pasientene som starter behandling med depotinjeksjoner er flyttet over fra behandling med sublingval buprenorfin/nalokson. Én av klinikerne anslår at det er rimelig å anta at omtrent like mange pasienter vil skifte fra behandling fra sublingval buprenorfin, som buprenorfin/nalokson. Legemiddelverket godtar det innsendte estimatet, men endrer det slik at like mange pasienter vil skifte til depotinjeksjoner fra sublingval buprenorfin som sublingval buprenorfin/nalokson.

Pasientfordelingen mellom de ulike LAR-legemidlene dersom buprenorfin depotinjeksjon besluttet innført er vist i Tabell 8. Tilsvarende fordeling dersom buprenorfin depotinjeksjon besluttet IKKE innført er vist i Tabell 9.

Tabell 8: Antatt fordeling av pasienter mellom de ulike LAR-legemidlene over den neste femårsperioden - dersom legemidlet anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Metadon	2906	2762	2629	2501	2368
Sublingval buprenorfin	2709	2363	2124	1921	1677
Sublingval buprenorfin/nalokson	1644	1759	1980	2237	2453
Buprenorfin depotinjeksjon	463	939	1188	1364	1624
Totalt	7722	7822	7922	8022	8122

Tabell 9: Antatt fordeling av pasienter mellom de ulike LAR-legemidlene over den neste femårsperioden - dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Metadon	2929	2809	2689	2569	2449
Sublingval buprenorfin	2929	2809	2689	2569	2449
Sublingval buprenorfin/nalokson	1864	2204	2544	2884	3224
Buprenorfin depotinjeksjon	0	0	0	0	0
Totalt	7722	7822	7922	8022	8122

A.1.2 BUDSJETTKONSEKVENSER FOR SPESIALISTHELSETJENESTENS LEGEMIDDELBUDSJETT

For å redegjøre for at en andel av pasientene faller ut av LAR-systemet i løpet av året, har Camurus lagt til grunn at LAR-pasienter i gjennomsnitt behandles i 10,82 måneder per år i beregningene av årlige legemiddelkostnader per pasient. Legemiddelverket godtar denne forutsetningen.

De årlige konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett de neste fem årene dersom buprenorfin besluttes innført er vist i Tabell 10. Tilsvarende for de neste fem årene dersom buprenorfin depotinjeksjon besluttes IKKE innført er vist i Tabell 11.

Tabell 10: Forventede budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett de neste fem år dersom buprenorfin depotinjeksjon blir anbefalt tatt i bruk (i millioner NOK, maks AUP, inkl. mva).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Metadon	117	111	106	101	95
Sublingval buprenorfin	60	52	47	42	37
Sublingval buprenorfin/nalokson	32	34	39	44	48
Buprenorfin depotinjeksjon	22	45	57	65	78
Totalt	239	259	269	276	286

Tabell 11: Forventede budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett de neste fem år dersom buprenorfin depotinjeksjon IKKE blir anbefalt tatt i bruk (i millioner NOK, maks AUP, inkl. mva).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Metadon	118	113	108	103	98
Sublingval buprenorfin	64	62	59	57	54
Sublingval buprenorfin/nalokson	36	43	50	56	63
Buprenorfin depotinjeksjon	-	-	-	-	-
Totalt	219	218	217	216	215

Den totale kostnadsforskjellen for legemiddelbudsjettet dersom buprenorfin depotinjeksjon besluttes innført sammenlignet med om det IKKE besluttes innført er vist i Tabell 12.

Tabell 12: Forventet budsjettvirkning av innføring av buprenorfin depotinjeksjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett (i millioner NOK, maks AUP, inkl. mva).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Buprenorfin depotinjeksjon anbefalt tatt i bruk	239	259	269	276	286
Buprenorfin depotinjeksjon ikke tatt i bruk	219	218	217	216	215
Budsjettvirkning av anbefaling	20	41	52	60	71

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med buprenorfin depotinjeksjon vil ha totale årlige konsekvenser for legemiddelbudsjettene på omtrent 71 millioner NOK (inkl. mva) det femte budsjettåret basert på maksimal AUP. Hvis LIS-AUP for buprenorfin depotinjeksjon, metadon, sublingval buprenorfin og buprenorfin/nalokson legges til grunn blir de årlige konsekvensene for legemiddelbudsjettene om lag [redacted] (inkl. mva) det femte året etter innføring av buprenorfin depotinjeksjon. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

A.1.3 BUDSJETTKONSEKVENSER FOR ANDRE RELATERTE KOSTNADER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN

Utover selve legemiddelkostnadene, er det behandlingskostnader for LAR-pasienter forbundet med administrasjon, overvåket inntak etc. Forutsetningene for beregningene av disse kostnadene for pasientene som behandles med de ulike LAR-medikamentene er de samme som legges til grunn i den helseøkonomiske analysen i kapittel 3. De årlige totale behandlingskostnadene de neste fem årene dersom buprenorfin besluttes innført er vist i Tabell 13.

Tabell 13: Forventet budsjettvirkning for behandlingsrelaterte kostnader ved innføring av buprenorfin depotinjeksjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett (i millioner NOK).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Behandlingskostnader dersom buprenorfin depotinjeksjon tas i bruk	142	136	134	134	132
Behandlingskostnader dersom buprenorfin depotinjeksjon IKKE tas i bruk	153	157	161	165	169
Budsjettvirkning av anbefaling	-11	-21	-27	-31	-37

Ettersom det er sannsynlig at det vil være lavere behandlingsrelaterte kostnader forbundet med buprenorfin depotinjeksjon sammenlignet med de øvrige LAR-legemidlene, har det blitt estimert at å behandle pasienter med buprenorfin depotinjeksjon kan gi besparelser på omtrent 37 millioner NOK det femte budsjettåret etter innføring. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

A.1.4 BUDSJETTKONSEKVENSER FOR SPESIALISTHELSETJENESTENS TOTALE BUDSJETT

Forventet budsjettvirkning for helse- og omsorgstjenesten samlet dersom det legemiddelet tas in bruk for den aktuelle indikasjon er vist i Tabell 14.

Tabell 14: Forventet budsjettvirkning for spesialisthelsetjenestens totale budsjett ved innføring av buprenorfin depotinjeksjon (i millioner NOK, maks. AUP. inkl. mva).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Buprenorfin depotinjeksjon tas i bruk:	381	395	403	410	419
Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	239	259	269	276	286
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	142	136	134	134	132
Minus:					
Buprenorfin depotinjeksjon ikke tas i bruk	371	375	378	381	384
Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	219	218	217	216	215
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	153	157	161	165	169
= Budsjettvirkning av anbefaling	10	20	25	29	35

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med buprenorfin depotinjeksjon vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 35 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva) i det femte budsjettåret. Tilsvarende beregning basert på LIS AUP for buprenorfin depotinjeksjon, metadon, sublingval buprenorfin og sublingval buprenorfin/nalokson medfører en samlet budsjettkonsekvens på om lag [REDACTED] NOK det femte budsjettåret.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

NOMA report on Buvidal® - Camurus comments

3 May 2019

This document covers four main topics in from the NOMA report.

1. Comparator Selection – Buprenorphine Formulations

The Camurus submission selected Suboxone® as comparator because Suboxone® is a buprenorphine formulation with potential to limit diversion and misuse (due to the added naloxone) and therefore may be offered in similar circumstances as Buvidal®. Furthermore, sublingual buprenorphine-naloxone was the active comparator in the pivotal Phase III clinical trial. The Camurus model assumed equal efficacy but applied a lower daily dose for Suboxone® equal to 13 mg per day which is lower than the 18.34 mg per day observed in the clinical trial.

NOMA further included sublingual mono-buprenorphine into the economic analysis versus Buvidal®, on the grounds that mono-buprenorphine is also used in Norway in addition to Suboxone®.

Adding mono-buprenorphine to the comparison may underestimate the potential cost-saving of Buvidal®, since the potential added costs associated with diversion and misuse of sublingual mono-buprenorphine are not taken into account.

Furthermore, to give a more comprehensive comparison, Suboxone® Film and Espranor® - both branded buprenorphine formulations currently used in Norway under registration exemptions - should be included. The moving average total market share in volume (DDD) as of 1st April 2019, was 11.9% for Suboxone® Film and just under 3.5% for Espranor®¹. These products have higher acquisition prices and the registration exemption process carries high additional costs to clinics.

2. Patient time for travel and therapy

NOMA guidelines for company submissions state that patient time associated with receiving treatment, including travel to and from treatment, should be factored into economic analyses, as should transportation costs.

The Camurus base case estimated that patients on Suboxone® would require an average of one hour per day on which they receive supervised medication (4.1 days per week x 1 hour = 4.1 hours per week). The estimate for monthly Buvidal® was also one hour of patient time per day on which the injection is given (see Figure 1). Transport costs were estimated separately.

Figure 1. Patient time per visit estimates in Camurus base case



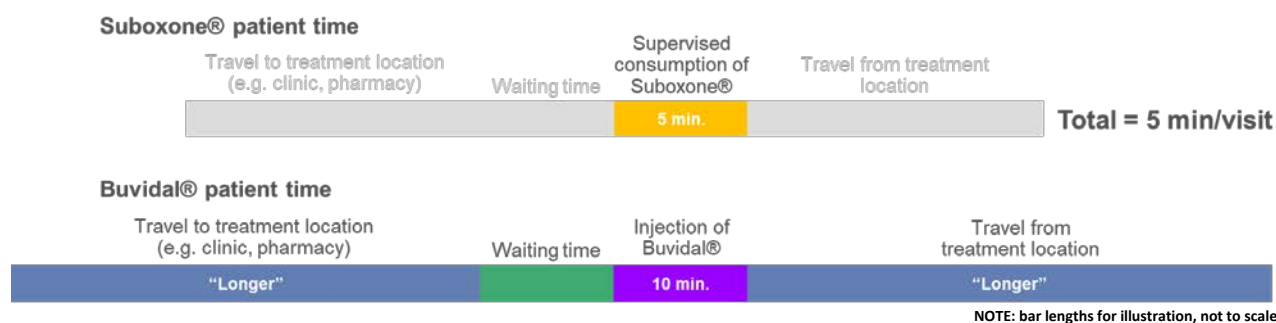
NOTE: bar lengths for illustration, not to scale

By contrast, NOMA's economic analysis excluded patient time and transport cost, on grounds that:

- NOMA expects average patient time required for Suboxone® would be only 5 minutes per day of supervised medication (4.1 days per week x 5 min = 20.5 minutes per week);
- Patient time required for Buvidal® monthly administration may be higher than one hour because patients may attend specialised clinics which are further from their homes.

See Figure 2 for a representation of the NOMA consideration.

Figure 2. NOMA view of patient time per visit requirements



NOTE: bar lengths for illustration, not to scale

On the basis of these considerations, NOMA concluded that average monthly patient times cancel out between Buvidal® and Suboxone®, and therefore excluded them. Transportation costs were also excluded from NOMA's analysis.

According to patient group representativesⁱⁱ and clinical experts in Norwayⁱⁱⁱ, patient travel time and transport cost are extremely relevant considerations for daily supervised oral LAR medication, and whilst not all patients would require an hour, 5 minutes per day was universally considered an unrealistically low estimate of patients' time needed. Even patients living centrally in large cities are likely to need 15-30 minutes each way to travel to/from clinic or pharmacy, and some may indeed need more than one hour per day of supervised treatment.

Regarding travel for Buvidal® treatment at specialised clinics, patients may require specialist treatment during initial stabilisation, as may also be the case for sublingual buprenorphine/naloxone. However, once

stable, it is considered that Buvidal[®] treatment can be handed over to local GP surgeries, which Camurus is currently engaging to support and train.

Additional costing

The Camurus base case also estimated cost savings on prescription activities associated with Buvidal[®] and Suboxone[®], which NOMA excluded from its analysis. Expert opinion from patient groups and clinical experts in Norwayⁱⁱⁱ has confirmed that prescription activities for oral LAR therapies are very time consuming, and Buvidal[®] would be expected to generate substantial time savings on these.

Wider benefit of Buvidal[®]

Camurus notes NOMA's recognition of the wider benefits of Buvidal[®] beyond those quantified in the cost-minimisation analysis including: limitation of misuse and diversion, improved retention and patient access, reduction in overdose risk, reduction in stigma and promotion of patient normalisation (e.g. through employment, education, family life). These benefits are complemented by demonstrating superior efficacy on the prespecified superiority endpoint measuring the difference in the distribution in frequency of illicit opioid use between treatments.

ⁱ Source: Prescription and volume data from Farmastat, updated March 2019. ⁱⁱ Source: Asbjørn Larsen, Brukerrepresentant Rio. Rusmisbrukernes interesseorganisasjon - Tromsø

ⁱⁱⁱ Source: Kari Bussesund, Avdelingsleder Oslo universitetssykehus HF, seksjon ruspoliklinikker; Katarina Krokeborg, Avdelingssjef Sykehuset i Vestfold HF, avdeling for rusbehandling