

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2018_085

Levometadon (Levopidon) til
behandling av opioidavhengighet

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

26-02-2019

Statens legemiddelverk

Bakgrunn

Hurtig metodevurdering av legemiddelet levometadon (Levopidon) til behandling av opioidavhengighet. Legemiddelverket har vurdert kostnader forbundet med bruk av levometadon til behandling av opioidavhengighet. Levometadon har inntil nylig vært tilvirket i henhold til forskrift om tilvirkning i apotek, og det aktuelle preparatet som omtales i denne metodevurderingen er det første levometadon-alternativet med markedsføringstillatelse i Norge.

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 anerkjent erkjent når de psykososiale følgene av rusmiddelbruken blir åpenbare (1).

Legemiddelassistert rehabilitering

Metadonbehandling 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) 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 (2).

Innskrivelse 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 (2).

Siden 1998 var det en jevn økning i antall pasienter i LAR, men økningen har flatet noe ut siden 2012. Ved utgangen av 2017 var i alt 7622 pasienter under behandling i LAR (3).

LIS-anbud

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). Legemidler som er indisert til behandling av opioidavhengighet som ikke er listet i anbefalingene skal i utgangspunktet ikke brukes (4).

Levopidon er det første levometadonpreparatet med markedsføringstillatelse i Norge, og det følger av dette at ingen levometadonpreparater er listet i de gjeldende anbefalingene fra anbudet. Dne Pharma har kommet med tilbud på levometadon til LIS-anbudet.

Behandling med levometadon

Metadon som benyttes i Norge har primært vært t racemisk metadon, som er en blanding av to like store deler av de to speilvendte enantiomerene av metadonmolekylet. Den ene enantiomerer, levometadon (R-metadon), står for hoveddelen av opioideffekten, mens den andre enantiomerer, S-metadon, bidrar relativt sett svært lite til opioideffekten av racemisk metadon.

Ingen nye kliniske studier ble utført i forbindelse med godkjenningen av Levopidon, ettersom levometadonpreparater har vært tilgjengelig i lang tid, og effekt og sikkerhet ved legemidlet er godt kjent. Det er godt etablert at levometadon er omtrent dobbelt så potent som racemisk metadon (5). Dette er også gjenspeilet i Levopidons preparatomtale, som angir at racemisk metadon og levometadon generelt trygt kan erstatte hverandre i et 2:1-forhold (6).

Ifølge en klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med vil levometadon primært være et aktuelt behandlingsalternativ for pasienter som har utilstrekkelig effekt av eller opplever vesentlige bivirkninger ved buprenorfin, buprenorfin/nalokson og racemisk metadon. Pasienten må i tillegg være stabil og ha god rusmestring. Levometadon vil således være et som kun unntaksvis tilbys til enkelte pasienter. Klinikeren og firmaet estimerer at om lag 10–15 pasienter i LAR-systemet behandles med levometadon i dag. Dette bekreftes av tall Legemiddelverket har innhentet fra Reseptregisteret, som viser at 14 og 16 pasienter mottok levometadon på resept i henholdsvis 2016 og 2017. De nasjonale retningslinjene for LAR-behandling er for tiden under revurdering, og dersom de nye retningslinjene gir en litt mer åpen indikasjon for behandling med levometadon, estimerer eksperten at pasientgrunnetallet kan øke noe – muligens til en størrelsesorden på 30–50 pasienter.

Legemiddelkostnader ved levometadon

For å demonstrere kostnadseffektivitet ved behandling med levometadon har Dne Pharma sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, hvor legemiddelkostnad per døgn for levometadon sammenlignes med racemisk metadon. Legemiddelverket anser imidlertid denne kostnadsminimeringsanalysen som lite relevant, gitt følgende begrunnelse:

- Legemiddelverket anser racemisk metadon som en lite relevant komparator. Levometadon er å anse som et alternativ for pasienter som av ulike årsaker ikke kan behandles med racemisk metadon, og en innføring av levometadon vil således ikke fortrenge bruken av racemisk metadon.
- Den innsendte kostnadsminimeringsanalysen legger maks. AUP for racemisk metadon til grunn. Ettersom det er en anbudsordning for innkjøp av racemisk metadon til LAR, er den reelle tilbudsprisen på racemisk metadon lavere enn det som er lagt til grunn i den innsendte analysen. Det følger av dette at legemiddelkostnaden per døgn for levometadon (maks. AUP) i praksis dermed blir høyere enn tilsvarende kostnad for racemisk metadon (LIS AUP), og analysen demonstrerer således ikke at levometadon er kostnadseffektivt sammenlignet med racemisk metadon.

Legemiddelverket velger derfor å forkaste den innsendte kostnadsminimeringsanalysen. Legemiddelverket vil likevel belyse legemiddelkostnadene ved behandling med levometadon. I henhold til beregningene fra gjeldende anbefalinger fra LIS-anbudet, som tar utgangspunkt i at racemisk metadon i gjennomsnitt doseres med 90 mg per dag, tar Legemiddelverkets beregninger utgangspunkt i et gjennomsnittsforkbruk på 45 mg levometadon per dag. Med denne forutsetningen lagt til grunn, er årlige legemiddelkostnader per pasient som behandles med levometadon 41 318 NOK (maks. AUP, eks. mva). Med tilbudt LIS-AUP er årlige legemiddelkostnader per pasient [REDACTED] NOK (eks. mva.).

Budsjettkonsekvenser

Hvis en antar at 15 pasienter får behandling med levometadon hvert år, resulterer dette i samlede årlige budsjettutgifter på ca. 775 000 NOK (maks. AUP, inkl. mva). Hvis en legger til grunn at pasientgrunnetallet øker til 50 pasienter i året, vil de årlige budsjettutgiftene være om lag 2 500 000 NOK (maks. AUP, inkl. mva.).

Med tilbudt LIS-AUP for Levopidon vil de årlige budsjettkonsekvensene for behandling av 15 pasienter være om lag [redacted] (inkl. mva.), og om lag [redacted] NOK (inkl. mva.) om pasientgrunnlaget skulle øke til 50 pasienter.

Legemiddelverket har forsøkt å innhente informasjon av hva prisnivået var på den apotekfremstilte levometadonen som tidligere ble brukt i substitusjonsbehandling av opioidavhengighet, men dette har vært utfordrende. I følge informasjon Legemiddelverket har innhentet fra Ullevål sykehusapotek, var prisnivået på apotekfremstilt levometadon sannsynligvis noe høyere enn for Levopidon. En innføring av Levopidon vil således sannsynligvis ikke føre til noen økte budsjettkonsekvenser, men vil heller sannsynligvis føre til besparelser på helseforetakenes budsjetter, gitt at pasientgrunnlaget holder seg stabilt i årene fremover. Hvis pasientgrunnlaget øker til opp mot 50 pasienter, kan dette føre til en økning i utgiftene for helseforetakenes budsjetter. Budsjettberegningene er usikre og avhengig av om det åpnes for at en større pasientpopulasjon vil være aktuelle for behandling med levometadon i de reviderte nasjonale retningslinjene.

26-02-2019

Elisabeth Bryn
Enhetsleder (e.f.)

Morten Søndena
Saksutreder

Logg

Bestilling:	ID2018_085: Levometadon (Levopidon) til behandling av opioidavhengighet
Forslagstiller:	dne Pharma
Legemiddelfirma:	dne Pharma
Preparat:	Levopidon
Virkestoff:	Levometadon
Indikasjon:	Levopidon er indisert til voksne for substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med egnet medisinsk, psykologisk og sosial behandling.
ATC-nr:	N07B C05
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	N/A
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	18-12-2018
Klinikere kontaktet for første gang	08-02-2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	12-02-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	07-02-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	11-02-19
Rapport ferdigstilt:	26-02-2019
Saksbehandlingstid:	70 dager hvorav 4 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 66 dager.
Saksutredere:	Morten Søndena
Klinisk ekspert:	Christian Ohldieck
<p>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.</p>	

Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonal retningslinje for legemiddellassistert rehabilitering ved opioidavhengighet 2010 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/100/IS-1701-Legemiddellassistert-rehabilitering-ved-opioidavhengighet.pdf>.
2. Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om legemiddellassistert rehabilitering (LAR-forskriften). FOR-2009-12-18-1641 2009 [Available from: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-12-18-1641?q=forskrift>.
3. Seraf - Senter for rus- og avhengighetsforskning. SERAF RAPPORT 3/2018 - Statusrapport 2017 2018 [Available from: <https://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rapporter/2018/seraf-rapport-nr-3-2018-statusrapport-2017.pdf>.
4. Sykeusinnkjøp divisjon legemidler. LIS-LAR avtale i perioden 01.02.2019–30.09.2020 2018 [Available from: https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/Helseforetakenes%20LIS%20LAR%20anbefalinger%202018_offentlighet%20des19.pdf.
5. Verthein U, Ullmann R, Lachmann A, Doring A, Koch B, Meyer-Thompson HG, et al. The effects of racemic D,L-methadone and L-methadone in substituted patients--a randomized controlled study. Drug Alcohol Depend. 2005;80(2):267-71.
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Levopidon 2018 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/17-12070.pdf>.

Vedlegg 1 – Kommentarer fra firma

Dne Pharma har ikke vedlagt kommentarer til denne metodevurderingen.