



Metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetenesta

ID2019_069 Buprenorfin/nalokson
(Suboxone sublingvalfilm) til
behandling av opioidavhengighet.

Oppsummering av innsendt
dokumentasjon

28-08-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta skal bidra til at effekt, sikkerheit og eventuelle konsekvensar for helsetenesta og samfunnet blir gjennomgått og vurdert systematisk før nye metodar blir tatt i rutinebruk. Hovudlinjene i det nye systemet er skildra i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og stortingsmelding nr. 10 (2012-2013) *God kvalitet – trygge tjenester*. Dei regionale helseføretaka, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgåvene i systemet «Nye Metoder», som skal bidra til meir rasjonell bruk av ressursane i helsetenestene.

Statens legemiddelverk har fått ansvar for å utarbeide hurtige metodevurderingar av einskilde legemiddel. Ei hurtig metodevurdering inneheld ei systematisk kunnskapsoppsummering av forskning på effekt og sikkerheit, og ei vurdering av konsekvensar, slik som budsjettkonsekvensar og ressursallokering. Legemiddelverket vurderer kvart av dei tre prioriteringskriteria nytte, ressursbruk og alvorsgrad. Her blir relativt effekt og meirkostnad, samanlikna med relevant komparator, vurdert. Vanlegvis blir ein kostnad-effektbrøk utrekna.

I nokre saker blir det bestilt ei forenkla metodevurdering, til dømes avgrensa til ei oppsummering av effekt og sikkerheit. Dersom det er nødvendig blir rapporten frå Statens legemiddelverk supplert med eit prisnotat frå Sykehusinnkjøp RHF, divisjon legemiddel.

Legemiddelfirmaet som er innehavar av marknadsføringsløyvet (MT), pliktar å levere dokumentasjon på effekt, sikkerheit og kostnadseffektivitet for det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket kan, ved behov, hente inn tilleggsopplysningar og gje rettleiing til legemiddelfirma.

Legemiddelverket vurderer ikkje nytte-risiko-balansen som allereie er greidd ut om under marknadsføringsløyveproseduren. Informasjon om dette kan finnast hos EMA.

Metodevurderingane av legemiddel skal støtte opp under kvalifiserte avgjerder om eventuell innføring og bruk i spesialisthelsetenesta og dei prioriteringane som blir gjort på helseføretaksnivå. Legemiddelverket har ikkje mynde til å ta ei avgjerd i Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta, men rapporten frå Legemiddelverket er ein del av grunnlaget til Beslutningsforum når dei gjer ei samla vurdering av prioriteringskriteria.

Alle vurderingane våre blir publiserte på nett, og rapportane er tilgjengelege for alle. (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenkla metodevurdering av legemiddelet Suboxone sublingvalfilm (buprenorfin/nalokson). I tråd med bestillinga [ID2019_069](#) og godkjend preparatomtale, har Legemiddelverket *oppsummert* (ikkje vurdert) effekt og sikkerheit ved bruk av Suboxone sublingvalfilm.

Oppsummeringa tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Indivior.

Bakgrunn

Denne metodevurderinga omhandlar Suboxone sublingvalfilm til behandling av opioidavhengigheit. Den generelle kliniske effekten av Suboxone sublingvalfilm til behandling av opioidavhengigheit er dokumentert gjennom utferdning av marknadsføringsløyve. Om lag 1100 pasientar blir årleg behandla med Suboxone sublingvaltablettar og kan vere aktuelle for behandling Suboxone sublingvalfilm.

Behandling av opioidavhengigheit i norsk klinisk praksis

Substitusjonsbehandling gjennom legemiddelassistert rehabilitering, LAR, er den oftast nytta behandlinga av opioidavhengigheit i norsk klinisk praksis. Behandlinga inneber at opioidet pasienten er avhengig av blir erstatta med eit liknande preparat, i all hovudsak metadon eller buprenorfin. Behandlinga er vist å kunne redusere forbruket av heroin og talet på dødsfall, samt betre livskvaliteten til pasientane.

I 2019 blei ei anbudsordning for innkjøp av legemiddel til bruk i substitusjonsbehandling i LAR (LIS-LAR) sett i verk. I anbefalingane frå anbudet blir preparata rangerte etter pris, fordelt på virkestoff (buprenorfin, buprenorfin/nalokson og metadon) og formulering (injeksjon, sublingvaltablett, tablett og mikstur).

Effektdokumentasjon

Indivior har sendt inn dokumentasjon frå tre randomiserte studiar. Studiane viser at baseline dosering av buprenorfin/nalokson i all hovudsak blir oppretthalden over ein 12-vekersperiode (3 % reduserte dosen, 20 % auka), samt at abstinenssymptom (COWS-skår) blir signifikant redusert ved byte frå behandling med morfin til buprenorfin sublingvalfilm (monoterapi eller i kombinasjon med naltrekson). Studieresultata tilseier også at sublingvalfilm har noko raskare oppløysingstid enn sublingvaltablettar (3 mot 4 minutt), og ved påføring av éin film var det ikkje mogeleg å fjerne heile eller deler av filmen 30 sekund etter påføring. Sikkerheitsprofilen til filmformuleringa av sublingval buprenorfin/nalokson skil seg ikkje vesentleg frå tablettformuleringa.

Alvorsgrad og helsetap

Legemiddelverket har utført ei forenkla metodevurdering med formål å oppsummere effekt og sikkerheit og har derfor ikkje utført tentative berekningar av alvorsgrad.

Budsjettkonsekvensar

Legemiddelverket har ikkje berekna budsjettkonsekvensar i denne metodevurderinga.

LIS-anbod

Buprenorfin/nalokson sublingvalfilm vil truleg bli plassert i same konkurranse som buprenorfin/nalokson sublingvaltablett i framtidige LIS-LAR anbod. Ytterlegare informasjon vil komme i eit separat notat frå LIS.

Avsluttande merknader

Bioekvivalensstudiar som ligg til grunn for indikasjonsutvidinga i EMA viser gjennomgåande høgare absorpsjon av buprenorfin frå filmformuleringa samanlikna med sublingvaltablettane. Sjølv om desse bioekvivalensstudiane ikkje inngår som ein del av dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderinga, kan resultatata vere klinisk relevante.

INNHALD

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALD	5
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 OPIOIDAVHENGIGHEIT	8
1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP	8
1.4 BEHANDLING AV OPIOIDAVHENGIGHEIT	9
1.4.1 <i>Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis.....</i>	<i>9</i>
1.4.2 <i>Behandling med buprenorfin/nalokson sublingvalfilm.....</i>	<i>10</i>
1.4.3 <i>Plassering av buprenorfin/nalokson sublingvalfilm i behandlingstilbodet</i>	<i>11</i>
1.4.4 <i>Pasientgrunnlag.....</i>	<i>11</i>
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	12
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIAR	12
2.2 RELEVANT KLINISK DOKUMENTASJON	14
3 AVSLUTTANDE MERKNADER	15
REFERANSAR	16

LOGG

Bestillings-ID:	ID2019_069
Ordlyd i bestilling:	Ei forenkla metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerheit skal gjennomførast ved Statens legemiddelverk for buprenorfin/nalokson (Suboxone film) til behandling av opioidavhengigheit. Eit tilhørande prisnotat skal utarbeidast ved Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.
Forslagstiller:	Indivior Europe LTD
Legemiddelfirma:	Indivior Europe LTD
Preparat:	Suboxone film
Virkestoff:	Buprenorfin/nalokson
Indikasjon:	Substitusjonsbehandling mot opioidavhengigheit innanfor ramma av medisinsk, sosial og psykologisk behandling. Hensikta med komponenten nalokson er å hindre intravenøst misbruk. Behandlinga er berekna for bruk hos vaksne og ungdom over 15 år som har samtykka i å bli behandla for avhengigheit.
ATC-nr:	N07BC51
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26-08-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	28-05-2020
LIS kontakta for første gang av Legemiddelverket.	09-06-2020
Legemiddelverket bedt om ytterlegare dokumentasjon	15-06-2020
Ytterlegare dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	01-07-2020
Rapport ferdigstilt:	28-08-2020
Saksbehandlingstid:	92 dagar kor 16 dagar er i påvente av ytterligare opplysningar frå legemiddelfirma. Dette inneber en reel saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 76 dagar.
Saksutreiar:	Gudrun Seeberg Boge

ORDLISTE

COWS	Clinical opioid withdrawal scale
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
IV	Intravenøs
LAR	Legemiddelassistert rehabilitering
LIS	Sykehusinnkjøp RH, divisjon legemiddel
MT	Marknadsføringsløyve
SERAF	Senter for rus- og avhengighetsforskning
SL	Sublingval (under tunga)
SOWS	Subjective opiate withdrawal scale
TSB	Tverrfagleg spesialisert rusbehandling

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderinga blir buprenorfin/nalokson sublingvalfilm (Suboxone sublingvalfilm) til behandling av opioidavhengigheit vurdert i tråd med bestillinga ID2019_069 og godkjend preparatomtale. Buprenorfin/nalokson sublingvaltablettar fekk innvilga marknadsføringsløyve (MT) 26. september 2006, løyvet blei utvida til å omfatte sublingvalfilm 3. juli 2020. Legemiddelverket har gjennomført ei forenkla metodevurdering, med *oppsummering* (ikkje vurdering) av effekt og sikkerheit ved bruk av buprenorfin/nalokson sublingvalfilm samanlikna med buprenorfin/nalokson sublingvaltablettar. Oppsummeringa tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Indivior.

Ei oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvensar ved bruk av buprenorfin/nalokson sublingvalfilm til behandling av opioidavhengige vil framkomme i eit separat notat frå Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

1.2 OPIOIDAVHENGIGHEIT

Avhengigheitsprega bruk av morfin og heroin har vore eit problem heilt sidan stoffa blei oppdaga på 1800-talet. Opioidavhengigheit er ei samling symptom kor følgene av rusmiddelbruk påverkar personen på ein slik måte at det har negativ verknad på livsførselen. Avhengigheit medfører nevrobiologiske endringar som påverkar motivasjons-, hukommelses-, og påskjønningssystema i hjernen. Dette gir mellom anna «craving» (rus-sug), nedsett evne til avhald og åtferdskontroll, dysfunksjonelle emosjonelle reaksjonar og redusert evne til planlegging og gjennomføring (1). Bruk av opioid over tid fører til avhengigheit, auka toleranse og abstinenssymptom, og opioidavhengigheit har i nyare tid blitt definert som ein medisinsk tilstand som kan behandlast (2). Bruk av heroin, det vanlegaste illegale opioidet på narkotikamarknaden i Noreg, er forbunde med omfattande somatisk og psykisk sjukdom. Ernæringsstilstanden og tannhelsa til heroinbrukarane er ofte dårleg, og injeksjonsbruk med deling av sprøyter og manglande hygiene kan føre til alvorlege infeksjonssjukdommar som hepatitt og i nokon grad HIV-infeksjon (2). Anslått dødelegheit hos ubehandla heroinbrukarar ligg på 2-4 % årleg. Av norske overdosedødsfall i 2017 skuldast 20 % heroininntak, mens 22 % skuldast metadon (3).

1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP

Ubehandla opioidavhengigheit er ein svært alvorleg tilstand forbunden med høg sjukelegheit og risiko for overdosar og død. Legemiddelverket har i denne metodevurderinga ikkje utført tentative utrekningar av alvorsgrad.

1.4 BEHANDLING AV OPIOIDAVHENGIGHEIT

1.4.1 Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis

Behandling av opioidavhengigheit har tradisjonelt tatt utgangspunkt i terapi kombinert med psykososial rehabilitering. Slik behandling aleine er vurdert å ha ei avgrensa effekt og mange av pasientane fell tilbake til rusmiddelbruk (2). Mange land i Europa har derfor nytta opioidhaldige legemiddel som metadon og buprenorfin til skadereduksjon og behandlingstiltak for pasientgruppa, såkalla substitusjonsbehandling (5). Substitusjonsbehandling med metadon blei tilgjengeleg i Noreg i 1998, frå 2001 under namnet Legemiddelassistert rehabilitering, LAR. I 2002 blei også buprenorfin systematisk tatt i bruk. Det kliniske tilbodet i LAR er regulert gjennom gjeldande nasjonale retningslinjer (2010) og er organisert som eit samarbeid mellom helseføretakas eining for rusbehandling og helse- og sosialtenesta i bustadkommunen til pasienten (2). Frå 1. januar 2019 blei pakkeforløp for behandling av psykisk helse og rus innført (6), og pakkeforløpet for rusbehandling (tverrfagleg spesialisert rusbehandling, TSB) skal sikre pasientar og pårørande eit heilskapleg og føreseieleg behandlingstilbod (7). Legemiddelassistert rehabilitering er ein del av behandlingstilbodet i TSB, og inngår som eit viktig deltiltak i rehabiliteringa. Målet med LAR er mellom anna å bidra til betra livskvalitet og livssituasjon hos opioidavhengige, samt å redusere overdosedødsfall og skader (2).

Substitusjonsbehandling har vist å redusere forbruket av heroin og talet på dødsfall, samt betre livskvaliteten til pasientane. Dersom behandlinga blir kombinert med psykososial rehabilitering, aukar effekten (2). Av pasientane som får substitusjonsbehandling i LAR er det rapportert at om lag 30 % ikkje nyttar illegale rusmiddel eller misbruk alkohol (3), mens rusmiddelbruken hos dei som ikkje står på behandling er opp mot 100 % (8). I ein norsk studie var dødelegheita i perioden 1997 til 2003 2,4 % per år for opioidavhengige som stod på venteliste til LAR, samanlikna med 1,4 % per år for dei som var under LAR-behandling. Reduksjonen skuldast hovudsakeleg ein nedgang i dødelege overdosar (9). Ein annan norsk studie har vist at den firedelen av LAR-pasientane som brukte mest rusmiddel, hadde en reduksjon på 72 % i rusrelaterte sjukdomsepisodar behandla på sjukehus samanlikna med før dei fekk substitusjonsbehandling (10). Substitusjonsbehandling er også vist å redusere risikoen for smittsame sjukdomar og har bidrege til at injeksjonsbruk av heroin har falt dei seinare åra (5). Studiar frå fleire land viser at behandlinga kan føre til redusert kriminalitet (11).

Sjølv om dei positive effektane av LAR-tilbodet er godt dokumenterte, også for dei som ikkje er stabilt rusfrie, er risikoen for tilbakefall med overdosar og andre alvorlige komplikasjonar stor ved behandlingsavbrot. Det er derfor ei målsetting å halde flest mulig i behandling (retensjon i behandling) (12). Retensjonen i LAR har vore stabilt høg over fleire år; I 2018 var retensjonen 92 % (3). I eit meir langsiktig, kontinuerlig perspektiv har forskarar vurdert at om lag to tredelar av dei som startar med substitusjonsbehandling i LAR blir verande i behandlinga (13).

Sidan substitusjonslegemiddel er sterkt avhengigheitsskapande og har stor gateverdi, er utlevering underlagt streng kontroll, og formål, inntak og utskrivning er regulert i LAR-forskrifta (14). Helseføretaka dekker i dag utgiftene til LAR over dei ordnære budsjetta (3). Dei nasjonale retningslinjene seier at substitusjonsbehandling normalt ikkje skal vere førstevelet i behandling av opioidavhengigheit, med mindre ein etter ei heilskapleg vurdering finn at LAR vil vere det best eigna og forsvarlege

behandlingsalternativet for pasienten (2). For dei fleste pasientane er LAR langvarig, gjerne livslang, behandling. Pasientar som nyttar metadon blir i snitt verande i behandling i noko større grad enn dei som nyttar buprenorfin, mens buprenorfin blir vurdert som noko tryggare med omsyn til risiko for overdosar (2). I kombinasjon med nalokson gir buprenorfin også mindre risiko for misbruk. I 2018 blei 45 % av pasientane i LAR behandla med buprenorfin, 37 % med metadon og 16 % med buprenorfin-nalokson (3). Alder påverkar val av behandling. Eldre pasientar nyttar meir metadon enn yngre, som i større grad blir behandla med buprenorfin. Yngre opioidavhengige nyttar også i større grad andre rusmiddel enn substitusjonslegemidla mens dei er under behandling i LAR, mens eldre oftare er stabile med LAR-medisinen. Også kjønn innverkar på behandlinga. Kvinner får noko oftare behandling med metadon, mens bruk av buprenorfin-nalokson kombinasjonspreparat er vanlegare hos menn. Kvinner har oftare rehabilitering med rusfridom som målsetting, og gjennomfører i større grad behandlinga i tråd med målsettinga enn menn (3).

Frå februar 2019 blei det sett i verk ei anbudsordning for innkjøp av legemiddel til bruk i substitusjonsbehandling i LAR (LIS-LAR). I anbefalingane frå anbodet er preparata rangerte etter pris, fordelt på virkestoff (buprenorfin, buprenorfin/nalokson og metadon) og formulering (depotinjeksjon, sublingvaltablett, tablett og mikstur) (15).

1.4.2 Behandling med buprenorfin/nalokson sublingvalfilm

- Indikasjon

Substitusjonsbehandling mot opioidavhengigheit innanfor ramma av medisinsk, sosial og psykologisk behandling. Hensikta med nalokson er å hindre intravenøst misbruk. Behandlinga er berekna for bruk hos vaksne og ungdom over 15 år som har samtykka til behandling.

- Verknadsmekanisme

Buprenorfin: Partiell opioidagonist/-antagonist, langsamt reversibel binding til μ -reseptorar, som over tid reduserer narkotikabehovet.

Nalokson: Gir liten eller ingen farmakologisk effekt ved oral eller sublingval administrering (under tunga), men ved iv. administrering har nalokson ein opioid antagonisteffekt, som gir abstinens hos opioidavhengige. Dette motverkar intravenøs misbruk av preparatet.

- Dosering

Anbefalt startdose er to buprenorfin/nalokson 2 mg/0,5 mg sublingvalfilm eller éin buprenorfin/nalokson 4 mg/1 mg sublingvalfilm som kan repeterast opptil to gangar på dag 1. Sidan naloksoneksponeringa er noko høgare etter bukkal administrasjon (innsida av kinnet) enn etter sublingval administrasjon (under tunga), er det anbefalt at sublingval administrasjon blir brukt under oppstart for å redusere risikoen for å framkalle abstinens. Under oppstart av behandlinga er dagleg tilsyn med administrering anbefalt. Etter behandlingsstart på dag 1, skal pasienten raskt bli titrert til ein vedlikehaldsdose styrt av den kliniske og psykologiske statusen til pasienten. Maksimal dagleg dose skal ikkje overstige 24 mg buprenorfin. Etter stabilisering kan doseringsfrekvensen reduserast til annankvar dag. Pasienten tar då det som svarer til 2 gangar den individuelt titrerte daglege dosen kvar 2. dag, og er dosefri kvar 2. dag. Nokre pasientar kan doserast 3 gangar per veke.

Grunna høgare relativ biotilgjengelegheit frå buprenorfin/nalokson sublingvalfilm samanlikna med sublingvaltablettar, bør pasientar som bytter frå sublingvaltablettar til film bli overvaka for overdosering. Pasientar som bytter frå film til sublingvaltablettar skal bli overvaka for abstinens eller andre teikn på underdosering.

- Biverknader

Dei vanlegaste biverknadane inkluderer forstopping og symptom ofte sett i samanheng med abstinens (søvnlause, hovudverk, kvalme, overdriven sveitning og smerter).

For meir utfyllande informasjon om behandling og sikkerheitsprofil visast det til preparatmtalen for Suboxone (4).

1.4.3 Plassering av buprenorfin/nalokson sublingvalfilm i behandlingstilbodet

Sidan buprenorfin/nalokson sublingvalfilm er ei ny formulering av buprenorfin/nalokson som allereie er i bruk i LAR, kan det ventast at det i all hovudsak er pasientar som i dag får buprenorfin/nalokson sublingvaltablettar som er aktuelle for behandling med buprenorfin/nalokson sublingvalfilm. Basert på avsnitta over meiner Legemiddelverket at det primært vil vere buprenorfin/nalokson sublingvaltablettar som vil bli fortrent ved ei innføring av sublingvalfilm. Desse preparata vil også truleg konkurrere i same anbodsgruppe. Plasseringa av buprenorfin/nalokson sublingvalfilm vil avhenge av rangeringa av anbodet.

1.4.4 Pasientgrunnlag

Senter for rus- og avhengigheitsforskning (SERAF) samlar systematisk inn data som gir eit godt grunnlag for å vurdere pasientgrunnlaget i ordninga for legemiddelassistert rehabilitering, LAR, i Noreg (3). Ved utgangen av 2018 var det totalt 7 762 personar under behandling for opioidavhengigheit i LAR og 16 % av desse fekk behandling med buprenorfin/nalokson sublingvaltablettar (3). Indivior har fått opplyst frå SERAF at prosenten i 2019 var noko lågare, mellom 14 og 15 %. Dersom ein legg desse tala til grunn vil opp mot 1100 personar kunne vere aktuelle for behandling med buprenorfin/nalokson sublingvalfilm.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Buprenorfin/nalokson sublingvaltablettar fekk innvilga MT i Europa i 2006, hovudsakleg basert på ein eittårig klinisk studie som omfatta ei 4-vekers randomisert dobbeltblind samanlikning av buprenorfin/nalokson med buprenorfin og placebo, etterfølgd av ein 48-vekers sikkerheitsstudie av buprenorfin/nalokson (16). Desse studiane blir ikkje gått nærare inn på i denne metodevurderinga. Marknadsføringsløyvet for kombinasjonsbehandling med buprenorfin og nalokson blei utvida til å inkludere sublingvalfilm i juli 2020 (17). Buprenorfin/nalokson sublingvalfilm har hatt MT i USA sidan 2010. Indivior har sendt inn dokumentasjon frå tre randomiserte fase-II-studiar. To av desse, NCT00637000, kor buprenorfin/nalokson sublingvalfilm er samanlikna med buprenorfin sublingvalfilm, og NCT00640835, kor sublingval administrering av buprenorfin/nalokson sublingvalfilm er samanlikna med bukkal administrering, inngår i dokumentasjonsgrunnlaget for indikasjonsutvidinga i EMA. I tillegg har Indivior levert dokumentasjon frå ein forskarinitiert studie, ACTRN12611000545965, kor buprenorfin/nalokson sublingvalfilm blei samanlikna med buprenorfin/nalokson sublingvaltablettar. Denne studien inngår som ein støttestudie i grunnlaget for indikasjonsutvidinga i EMA.

Indivior har gjennomført eit systematisk litteratursøk i The Cochrane Controlled Trials Register og Pubmed for å identifisere kliniske studiar av buprenorfin/nalokson sublingvalfilm. Skildringa av litteratursøket er ufullstendig, men blir vurdert som tilstrekkeleg for denne metodevurderinga. Ingen relevante studiar utover dei som er nemnd ovanfor blei identifisert i litteratursøket.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDETE STUDIAR

Følgande studiar blei identifisert, og er relevante for metodevurderinga:

Tabell 1. Relevante kliniske studiar

Studie	Studiedetaljar	Pasient-populasjon	Føremål	Utfallsmål	Relevante resultat
ACTRN12611000545965 (18) N = 92	Design: Randomisert, dobbelblind, kontrollert Intervensjon: Buprenorfin/nalokson sl.film Komparator: Buprenorfin/nalokson sl.tbl. Lengde: 31 dagar	Vaksne (≥18 år) med diagnostisert opioid-avhengigheit (jamfør DSM-IV-kriterier) som får behandling med buprenorfin eller buprenorfin/nalokson sl.tbl.	Samanlikne dose-effektar, biverknader og pasient-tilfredsheit mellom sl.film og sl.tbl.	Primære: Dose-effektar (SOWS, COWS), biverknader, pasient-tilfredsheit. Sekundære: Tid til oppløysing av film og mukosa-adhesjon.	Sl.tbl. synleg oppløyst etter gj.sn. 4 min, sl.film gj.sn 3 min. 30 sek. etter påføring av éin film, kunne ingen av studiedeltakarane ta ut igjen deler av eller heile filmen. Større sannsyn ved påføring av 2 el. fleire filmar (47 % kunne ikkje ta ut noko v. 2 stk., 25 % v. 4 stk.).

					Biverknader var tilsvarande som for buprenorfin/nalokson sl.tbl.
NCT00637000 (19) N = 34	<p>Design: Randomisert, dobbelblinda, kontrollert</p> <p>Intervensjon: Buprenorfin/nalokson sl.film</p> <p>Komparator: Buprenorfin sl.film</p> <p>Lengde: 5 dagar</p>	Vaksne (≥ 18 år) med diagnostisert med opioid-avhengigheit (jamfør DSM-IV-kriterier).	Samanlikne abstinens-symptom ved induksjon til nye formuleringar av buprenorfin ved overgang frå morfin.	Alvorsgrad av abstinens-symptom (COWS) på ulike tidspunkt.	Gjennomsnittleg COWS-skår signifikant redusert i begge gruppene (COWS 9-10 ved baseline, red. til ca. 4 < 2 t etter første 4 mg dose), ingen signifikant forskjell mellom gruppene.
NCT00640835 N = 382	<p>Design: Randomisert, open, kontrollert</p> <p>Intervensjon: Buprenorfin/nalokson film adm. sublingvalt</p> <p>Komparator: Buprenorfin/nalokson film adm. bukkalt</p> <p>Lengde: 12 veker</p>	Vaksne (≥ 18 år) med diagnostisert opioid-avhengigheit (DSM-IV), stabile (minst 30 dagar) på behandling med 4-32 mg buprenorfin/nalokson sl.tbl.	Samanlikne sikkerheit og toleranse mellom sl. og bukkal administrering av buprenorfin/nalokson sl.film.	Talet på pasientar med og grad av alvor (oral mukosa gradert på ein skala frå 0 (normal) til 3 (ulcerert)) av behandlings-relaterte orale biverknader	Lite orale biverknader (normal mucosa i >97 % i begge grupper, alvorlege biverknader < 1 %). 2/3 av pasientane fullførte studien. Baseline dosering blei i all hovudsak oppretthaldt gjennom 12-vekersperioden (3 % reduserte dosen, 20 % auka).

Forkortingar: COWS – Clinical opioid withdrawal scale, DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, SL – sublingval, SOWS – Subjective opiate withdrawal scale

2.2 RELEVANT KLINISK DOKUMENTASJON

I European Public Assessment Report (EPAR) for buprenorfin/nalokson sublingvalfilm, publisert av EMA i juli 2020, blir det påpeikt at bioekvivalensstudiar viser gjennomgåande høgare absorpsjon av buprenorfin frå filmformulering samanlikna med sublingvaltablettar. Dette er spesielt tydeleg for den høgaste 12/3 mg styrken og særleg ved bukkal administrasjonsveg (17). Sjølv om bioekvivalensstudiar ikkje inngår i dokumentasjonsgrunnlaget til denne metodevurderinga, kan forskjellen i absorpsjon vere klinisk relevant sidan ein kan vente at det er nødvendig med ein noko lågare dose av filmformuleringa samanlikna med sublingvaltablettane. I NCT00640835-studien såg ein ikkje nokon tendens til dosereduksjon etter overgang frå sublingvaltablettar til film (Tabell 1), men dette blir i EPAR forklart med at opioidavhengige ofte ønsker høge dosar og derfor sjeldan frivillig ber om dosereduksjon (17). Sjølv om studien er designa som ein sikkerheitsstudie og EMA påpeiker svakheiter i studiedesignet, tilseier resultatata at pasientar som tidlegare er behandla med buprenorfin/nalokson sublingvaltablettar kan bytte over til tilsvarande dosering av filmformuleringa. Forskjellen i absorpsjon gjer likevel at det er nødvendig med overvaking for symptom på overdosering/underdosering ved bytte mellom sublingvaltablettformulering og film, slik det er presisert i preparatomtalen (sjå avsnitt 1.4.1 og (4)). Det er ikkje forventa at det vil vere nokre vesentlege forskjellar i ressursbruk ved overgang frå sublingvaltablettar til film.

I EPAR blir det påpeikt fleire svakheiter ved NCT00637000-studien, men EMA meiner studien gir ei viss innsikt i erfaringane til pasientar som går over frå ein full opioidagonist (morfin) til behandling med sublingvalfilm med enten buprenorfin monoterapi eller i kombinasjon med nalokson (17). Nedgangen i COWS-skår etter induksjon med sublingvalfilm (sjå Tabell 1) indikerer god og rask effekt ved behandling med buprenorfin sublingvalfilm enten som monoterapi eller i kombinasjon med nalokson, men studiane kan ikkje nyttast til å direkte samanlikne desse alternativa. Følgeleg meiner EMA at det hadde vore meir klinisk meningsfullt å samanlikne abstinenssymptom ved induksjon med den nye buprenorfin/nalokson-formuleringa mot behandling med den eksisterande sublingvaltablettformuleringa (17).

ACTRN12611000545965-studien er ein forskarinitiert studie gjennomført i Australia. I EPAR inngår studien som ein støttestudie som er nytta til å bekrefte dei moderate funna frå bioekvivalensstudiane m.o.t. raskare oppløysingstid for film samanlikna med tablettar, samt for å vurdere kor lenge filmen må sitte før pasienten ikkje klarer å fjerne filmen (Tabell 1).

Sikkerheitsprofilen til filmformuleringa av sublingval buprenorfin/nalokson skil seg ikkje vesentleg frå tablettformuleringa. I EPAR konkluderer EMA følgeleg med at utover risikoen for dosejusteringar som er nemnd i førre avsnitt, er det venta ein tilsvarande biverknadsprofil som for buprenorfin/nalokson sublingvaltablettar (17).

3 AVSLUTTANDE MERKNADER

I samsvar med bestilling ID2019_069 frå Bestillerforum har Legemiddelverket oppsummert klinisk effekt og sikkerheit ved behandling med buprenorfin/nalokson sublingvalfilm.

Ei oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvensar ved bruk av buprenorfin/nalokson sublingvalfilm til behandling av opioidavhengigheit vil komme i eit separat notat frå LIS.

Statens legemiddelverk, 28-08-2020

Elisabeth Bryn
einingsleiar

Gudrun Seeberg Boge
saksutreiar

REFERANSAR

1. Helsedirektoratet. Prioriteringsveileder tverrfaglig spesialisert rusbehandling (TSB) 2015 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/prioriteringsveiledere/tverrfaglig-spesialisert-rusbehandling-tsb/fagspesifikk-innledning-tverrfaglig-spesialisert-rusbehandling-tsb>].
2. Helsedirektoratet. Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet. Helsedirektoratet. Oslo; 2010.
3. Waal H, Bussesund K, Clausen T, Håseth A, Lillevold P, Skeie I. Statusrapport 2018 - LAR i rusreformenes tid. Senter for rus- og avhengighetsforskning (SERAF); 2019.
4. European Medicines Agency (EMA). Suboxone - Godkjent preparatomtale (SPC) 2020 [updated 28.07.2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/suboxone-epar-product-information_no.pdf].
5. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Europeisk narkotikarapport 2019: Trender og utviklinger. 2019.
6. Helsenorge.no. Pakkeforløp for psykisk helse og rus 2019 [Available from: <https://helsenorge.no/psykisk-helse/pakkeforlop-for-psykisk-helse-og-rus>].
7. Helsedirektoratet. Rusbehandling (TSB). Pakkeforløp 2018 [updated 29.05.2019. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/rusbehandling-tsb>].
8. Skeie I, Clausen T, Bukten A. Legemiddelassistert rehabilitering-viktig behandling med dilemmaer. Tidsskr Nor Legeforen. 2014;134:1156-8.
9. Clausen T, Anchersen K, Waal H. Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): a national prospective cross-registry study. Drug Alcohol Depend. 2008;94(1-3):151-7.
10. Skeie I, Brekke M, Gossop M, Lindbaek M, Reinertsen E, Thoresen M, et al. Changes in somatic disease incidents during opioid maintenance treatment: results from a Norwegian cohort study. BMJ open. 2011;1(1):e000130.
11. Gossop M, Trakada K, Stewart D, Witton J. Reductions in criminal convictions after addiction treatment: 5-year follow-up. Drug Alcohol Depend. 2005;79(3):295-302.
12. Darke S, Ross J, Teesson M. The Australian Treatment Outcome Study (ATOS): what have we learnt about treatment for heroin dependence? Drug Alcohol Rev. 2007;26(1):49-54.
13. Clausen T, Åsland R, Kristensen Ø. Pasienter som avbryter LAR-behandling–hvordan går det med dem? . Tidsskr Nor Legeforen. 2014;11:1146 – 9.
14. Forskrift om legemiddelassistert rehabilitering, (2009).
15. Sykehusinnkjøp - divisjon Legemidler. LIS-LAR Avtale i perioden 01.02.2019-30.09.2020 2019 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2019/Anbefalinger%20for%20LAR%20oppdatert%20oktober%202019.pdf>].
16. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Williford WO, Chiang CN, Jones K, et al. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. The New England journal of medicine. 2003;349(10):949-58.
17. European Medicines Agency (EMA). Suboxone: EPAR - Assessment Report - Extension 2020 [updated 28.07.2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/suboxone-h-c-697-x-0042-epar-assessment-report-extension_en.pdf].

18. Lintzeris N, Leung SY, Dunlop AJ, Larance B, White N, Rivas GR, et al. A randomised controlled trial of sublingual buprenorphine–naloxone film versus tablets in the management of opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 2013;131(1):119-26.
19. Strain EC, Harrison JA, Bigelow GE. Induction of opioid-dependent individuals onto buprenorphine and buprenorphine/naloxone soluble-films. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(3):443-9.