



Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Refusjonsprisen settes slik at pris per pakning (inneholdende to endose nesepærer) for nalokson (Ventizolve) ikke skal være høyere enn maksimalpris/ refusjonspris/ trinnpris for referansealternativet (Nyxoid nesepære; også denne inneholdende to endose nesepærer). Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet og/ eller referansealternativet, vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften kapittel 12 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 01-02-2020. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Statens legemiddelverk har gjennomført en metodevurdering med utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av dne pharma.

Bakgrunn

Nalokson er en opioidreseptorantagonist og benyttes som motgift ved opioidoverdoser. I 2017 var det 247 dødsfall relatert til bruk av narkotika i Norge. Overdoser var skyld i 192 av dødsfallene, hvorav 83 % av dødsfallene var knyttet til bruk av opioider (1). Intravenøs og intramuskulær nalokson er i dag standard motgift og brukes verden over av ambulanspersonell og annet helsepersonell ved kjente eller mistenkte, livstruende opioidoverdoser.

Nalokson som nesepære er en ny formulering og har noen fordeler fremfor nalokson i sprøyteform. Ved en medisinsk nødsituasjon som opioidoverdose, er det avgjørende å starte behandling så tidlig som mulig. Nalokson nesepære muliggjør dette siden den er enklere å administrere og kan gjøres tilgjengelig for andre enn helsepersonell. Ved bruk av nesepære er det heller ikke risiko for smitteoverføring av eksempelvis hepatitt C og hiv slik som det er ved nålestikk.

I Norge har to nesepæreformuleringer med nalokson godkjent markedsføringstillatelse, henholdsvis Ventizolve og Nyxoid. Nyxoid fikk innvilget forhåndsgodkjent refusjon sommeren 2018. Denne metodevurderingen gjelder vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for Ventizolve.

Alvorlighet

Forhåndsgodkjent refusjon kan bare innvilges dersom ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet. Dette kriteriet får kun betydning dersom kostnadseffektivitet dokumenteres ved hjelp av en kostnad-effekt-analyse (kostnad per QALY). I denne metodevurderingen er det gjort en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter minst like god effekt og sikkerhet, og samtidig ikke høyere kostnader enn komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad. Dette er tilsvarende som i hurtig metodevurderingen av Nyxoid (2).

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Ventizolve nesepære fikk markedsføringstillatelse i Norge 25-06-2018 til akuttbehandling ved kjent eller mistenkt opioidoverdose, manifestert ved respirasjonsdepresjon og/eller CNS-depresjon, både i og utenfor helseinstitusjoner/medisinske miljøer. Den anbefalte dosen for Ventizolve til voksne er 1,26 mg nalokson som administreres i ett nesebor (én nesepære), men den passende maksimale



dosen er situasjonsbetinget og i noen tilfeller kan det være nødvendig med ytterligere doser. Godkjenningen av Ventizolve er basert på veletablert bruk, hvor det vises til data fra publisert litteratur at nalokson, gitt som injeksjon eller via nesen/intranasalt, har effekt i behandling av opioidoverdoser. I tillegg er det gjennomført en farmakokinetisk studie med 22 friske voksne som sammenlignet absorpsjon av nalokson etter ulike administrasjonsformer (3). Denne studien viste at Ventizolve neseppray 1,4 mg (ekvivalent til nalokson base 1,26 mg) oppnådde lignende maksimal konsentrasjon (C_{maks}) innenfor samme tidsrom som 0,8 mg nalokson gitt intramuskulært, selv om absorpsjonshastigheten (T_{maks}) for intramuskulær nalokson var noe raskere. Begge administrasjonsformer ga en tilstrekkelig varighet med plasmakonsentrasjon over den antatte minimum effektive plasmakonsentrasjonen på 0,5 ng/ml (4) i en tilstrekkelig tidsperiode (>60 minutter). Det er imidlertid ikke gjort egne kliniske effektstudier av Ventizolve som viser at effekten av intranasal administrering er lik intramuskulær administrering. En slik studie er derimot påbegynt (NTNU Intranasal Naloxone Trial) og ventes sluttført i løpet av 2021 (5).

Som konklusjon, og til tross for manglende effektdata, har det i forbindelse med markedsføringstillatelsen blitt vurdert at Ventizolve neseppray kan betraktes som en like effektiv administrasjonsform som intramuskulært administrert nalokson med hensyn på å reversere symptomer på opioidoverdose.

Bivirkninger

Ved administrering av nalokson kan det oppstå en hurtig reversering av opioideffekten som kan forårsake et akutt opioidabstinenssyndrom. Tegn og symptomer på opioidabstinenssyndrom inkluderer rastløshet, irritabilitet, kvalme, takykardi og svetting, med mer.

Den vanligste bivirkningen ved administrasjon av nalokson er kvalme ($\geq 1/10$). Andre vanlige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) er svimmelhet, hodepine, takykardi, hypotensjon, hypertensjon og oppkast.

Målgruppe og estimat av antall pasienter aktuell for behandling

Naloksonprosjektet, dvs. utlevering av nalokson neseppray til rusavhengige via kommunale nettverk, har vært en sentral del av nasjonal overdosestrategi 2014-2017 (6) og fikk forlenget statlig finansiering i 2018 og 2019 (7). Målgruppen for denne metodevurderingen gjelder derimot Ventizolve forskrevet i henhold til §2 i blåreseptforskriften, og finansiert over folketrygden. Opioidoverdose er en risiko først og fremst hos narkotikamisbrukere, men også hos LAR-pasienter, tidligere brukere av opioider som løslates fra fengsel, brukere av forskrevne opioider til ikke-medisinske formål (bruk) og smertepasienter som bruker/behandles med opioider.

dne pharma har estimert at rundt 1500 pasienter kan være aktuelle til å få forskrevet nalokson på blå resept i 2024. Av potensielle brukere skiller innsatte med rushistorie og brukere av forskrevne opioider til ikke-medisinske formål (bruk) seg ut som de mest aktuelle gruppene. Forutsatt en 50-50 % fordeling av markedet mellom Ventizolve og Nyxoid, vil Ventizolve kunne bli utlevert på blå resept til 750 personer i det femte budsjettåret dersom refusjon innvilges.

Det foreligger ikke noe direkte tallmateriale som kan benyttes for å anslå omfanget av pasienter som er aktuelle for å få forskrevet legemidlet på blå resept. Det er derfor lagt til grunn en betydelig grad av skjønn i dne pharmas estimer. Nyxoid fikk innvilget forhåndsgodkjent refusjon 01-05-2018. Tall fra reseptregisteret viser at kun 27 personer hentet ut legemidlet på blå resept i siste halvår 2018 (8). Det er imidlertid grunn til å tro at antall pasienter som får nalokson neseppray på blå resept kommer til å øke i årene som kommer, etter hvert som nalokson neseppray blir mer kjent for pasienter og forskrivere. Likevel er det høyst usikkert hvor mange som vil få Ventizolve utlevert

på blå resept. Legemiddelverket mener at dne pharma estimat for antall pasienter virker plausibelt, men at det trolig er i høyeste laget. Legemiddelverket antok i forbindelse med hurtig metodevurderingen av Nyxoid at det ville være svært få pasienter som ville få legemidlet via blåresept (2). Det er imidlertid ikke forventet at forhåndsgodkjent refusjon for Ventizolve vil føre til en utvidelse av pasientpopulasjonen som kan behandles, men vil ta markedsandeler fra Nyxoid, som det allerede er innvilget forhåndsgodkjent refusjon for etter blåreseptforskriften.

Legemiddeløkonomisk analyse (legemiddelkostnader)

dne pharma har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse. En slik analyse forutsetter tilsvarende effekt og sikkerhet av behandlingene som sammenlignes, og samtidig ikke høyere kostnader. Nyxoid er komparator i denne vurderingen.

Legemiddelverket finner det sannsynliggjort at effekten mellom Nyxoid og Ventizolve er tilstrekkelig lik. Begge preparater inneholder det velkjente virkestoffet nalokson (1,8 mg og 1,26 mg) og oppnår adekvat plasmakonsentrasjon i en tilstrekkelig tidsperiode for helt eller delvis å kunne reversere effekter av opioider ved opioidoverdose. Legemiddelkostnaden for Ventizolve og Nyxoid er presentert i tabellen under, og viser at det ikke er noen kostnadsforskjell mellom intervensjon og komparator.

Varenummer	Handelsnavn	Legemiddelform	Styrke	Mengde	Maks AUP inkl. mva. (NOK)
461563	Nyxoid	Nesespray, oppløsning	1,8 mg	2 x 0,1 ml	540,50
545999	Ventizolve	Nesespray, oppløsning	1,26 mg	2 x 0,1 ml	540,50

Hver pakning inneholder to endose nesesyprer, som må erstattes etter bruk eller ved utgått holdbarhet. Sammenlignet med Nyxoid er holdbarheten til Ventizolve noe kortere (2 år vs. 3 år), slik at en ubenyttet pakke Ventizolve må fornyes oftere enn tilfellet er for Nyxoid. Dette vil likevel gi en minimal årlig budsjettkonsekvens.

Legemiddelverkets totalvurdering

Ventizolve ventes å være et alternativ til Nyxoid ved forskrivning av nalokson nesesyprer på blå resept. Gitt lik pris, effekt og sikkerhet vurderer Legemiddelverket at forhåndsgodkjent refusjon for Ventizolve ikke vil føre til en økt budsjettkostnad for folketrygdens legemiddelbudsjett.

Kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemidlet opp i refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften kapittel 14 og blåreseptforskriften § 2.

Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Det følger av legemiddelforskriften § 14-10 at vedtak etter § 14-8 skal fattes senest 180 dager etter at Statens legemiddelverk har mottatt opplysninger etter § 14-4. Statens legemiddelverk viser til følgende saksbehandlingstider:



Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 26-09-2019

Opphold i saksbehandlingstiden: 95 dager

Ferdig behandlet: 17-01-2020

Total saksbehandlingstid: 18 dager

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider:

www.legemiddelverket.no.

Statens legemiddelverk vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."

[Retningslinjer om taushetsplikt i forbindelse med metodevurderinger](#) er publisert på Statens legemiddelverk sine nettsider.

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter mottak av dette vedtaket.

Dokumentet er godkjent og sendt elektronisk.

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Hallstein Husbyn
enhetsleder

Christina Sivertsen
lagleder

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelsefusjon
Helseøkonomiforvaltningen
Helseklage

Referanser

1. Folkehelseinstituttet. Narkotikautløste dødsfall 2017 [Available from: <https://www.fhi.no/nyheter/2018/nakotikautloste-dodsfall-2017/>].
2. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Nyxoid (nalokson) [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurdering%20N/Nyxoid_Legemiddelforgiftning_2019.PDF].
3. Skulberg, AK, et al. Pharmacokinetics of a novel, approved, 1.4-mg intranasal naloxone formulation for reversal of opioid overdose—a randomized controlled trial. *Addiction* (Abingdon, England). 2019;114(5):859-67.
4. Tylleskar, I, et al. Pharmacodynamics and arteriovenous difference of intravenous naloxone in healthy volunteers exposed to remifentanyl. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;74(12):1547-53.
5. Naloxone Nasal Spray Compared With Naloxone Injection for Opioid Overdoses Outside the Hospital. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03518021>.
6. Helse- og omsorgsdepartementet. Nasjonal overdosestrategi 2014–2017 [Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/Nasjonal-overdosestrategi-20142017/id757507/>].
7. Helse- og omsorgsdepartementet. Prop. 1 S (2018–2019) for budsjettåret 2019 [Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/prop.-1-s-20182019/id2613728/sec1>].
8. Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret [Available from: <http://www.reseptregisteret.no/>].