

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2017_076

Buprenorfin/nalokson (Zubsolv)
sublingvaltablett til behandling av
opioidavhengighet

Vurdering av innsendt dokumentasjon

25-01-2022

Statens legemiddelverk

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av Zubsolv (hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson) sublingvaltabletter til behandling av opioidavhengighet. Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet av behandling med Zubsolv i henhold til godkjent preparatomtale.

I denne metodevurderingen var det i utgangspunktet bestilt en kostnadsminimeringsanalyse. Ettersom det siden tidspunktet for opprinnelig bestilling er iverksatt en anbudsordning for innkjøp av legemidler til behandling av opioidavhengighet har derfor Legemiddelverket i denne metodevurderingen kun oppsummert effekt og sikkerhet ved behandling med Zubsolv. Beregninger av Legemiddelkostnader basert på LIS AUP ved behandling med Zubsolv sammenlignet med konvensjonell buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter vil belyses i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Accord Healthcare.

Bakgrunn

Zubsolv er et nytt legemiddel bestående av en kjent legemiddelkombinasjon og administrasjonsform som har blitt brukt til behandling av opioidavhengighet i Norge i nærmere 15 år. De hurtigoppløsende sublingvaltablettene skiller seg fra konvensjonelle sublingvaltabletter ved at de har raskere oppløsingshastighet og høyere biotilgjengelighet, som resulterer i at de administreres i noe lavere daglige buprenorfindoser enn konvensjonelle sublingvaltabletter. Den generelle kliniske effekten av Zubsolv ved behandling av opioidavhengighet er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelsen.

Om sykdom/tilstand

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

Pasientgrunnlag

Av de rett over 8000 pasientene som var under behandling for opioidavhengighet i ordningen med legemiddelassistert rehabilitering (LAR) i 2020, mottok ca. 9 % behandling med sublingval buprenorfin/nalokson.

Behandling av opioidavhengighet i norsk klinisk praksis

Medikamentell behandling av opioidavhengige består primært av behandling med substitusjonslegemidler – dvs. at rusmidlet pasienten er avhengig av erstattes av et lignende middel som i større grad muliggjør stabilisering av pasienten. Legemidlene som benyttes i LAR av opioidavhengige

utgjøres i all hovedsak av metadonmikstur og sublingvaltabletter med buprenorfin, enten som enkeltkomponentpreparat eller i kombinasjon med nalokson. Siden 2019 har norske LAR-pasienter hatt tilgang på langtidsvirkende depotinjeksjoner med buprenorfin, som kan administreres ukentlig eller månedlig.

Alvorlighet og helsetap

Opioidavhengighet kan ha betydelig innvirkning på pasientens fysiske og mentale helse, og det er en betydelig fare for død knyttet til opioidoverdose, spesielt blant heroinbrukere. Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Klinisk dokumentasjon

Zubsolv fikk innvilget markedsføringstillatelse som et hybridlegemiddel, dvs. at det har kjente virkestoff med samme kvalitative og kvantitative komposisjon som et godkjent referansealternativ. Zubsolv fikk derfor innvilget MT primært på bakgrunn av farmakokinetikkstudien OX219-014, hvor ble det demonstrert at 11,4/2,9 mg Zubsolv resulterte i samme buprenorfineksponering som buprenorfin/nalokson 16/4 mg administrert som konvensjonelle sublingvaltabletter, mens Zubsolv 2,8/0,72 mg resulterte i 20 % lavere buprenorfineksponering enn 4/1 mg buprenorfin/nalokson administrert som konvensjonelle sublingvaltabletter.

Samlede resultater fra de to randomiserte, kontrollerte fase III-studiene OX219-006 og OX219-007 viste at det ikke var forskjeller av betydning mellom Zubsolv og konvensjonelle buprenorfin sublingvaltabletter mht. andel opioidavhengige pasienter som opprettholdt behandlingen over induksjonsperioden på 3 dager.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 OPIOIDAVHENGIGHET	8
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	9
1.4 BEHANDLING AV OPIOIDAVHENGIGHET	9
1.4.1 Behandling med hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter.....	9
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	10
1.4.3 Plassering av hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter i behandlingstilbudet.....	11
1.4.4 Komparator.....	11
1.4.5 Behandling med buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter.....	11
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	12
2.1 STUDIE OX219-014	12
2.2 STUDIE OX219-006 (8, 9)	12
2.3 STUDIE OX219-007 (10).....	13
2.4 STUDIE OX219-008 (11).....	14
2.5 SIKKERHET	14
3 OPPSUMMERING	15
REFERANSER.....	16
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	17

LOGG

Bestilling:	ID_nr 2017_076: Buprenorfin/nalokson (Zubsolv) til behandling av opioidavhengighet. Sublingvaltablett.
Bestillingsordlyd:	Statens legemiddelverk får i oppdrag å utføre en kostnadsminimeringsanalyse for buprenorfin/nalokson som raskt oppløsende sublingual tablett til behandling av opioidavhengighet.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Accord Healthcare
Preparat:	Zubsolv
Virkestoff:	Buprenorfin/nalokson, sublingvaltablett
Indikasjon:	Substitusjonsbehandling mot avhengighet av opioider innenfor rammen av medisinsk, sosial og psykologisk behandling. Formålet med naloksonkomponenten er å hindre intravenøst misbruk. Behandlingen er beregnet for bruk hos voksne og ungdom over 15 år som har samtykket til å bli behandlet for avhengighet.
ATC-nr:	N07BC51
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	10-11-2017
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	30-06-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	03-08-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	04-01-2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	04-01-2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	04-01-2022
Rapport ferdigstilt:	25-01-2022
Saksbehandlingstid:	175 dager
Saksutredere:	Morten Søndena

ORDLISTE

AUP	Apotekenes utsalgspris
EMA	European Medicines Agency
KI	Konfidensintervall
LAR	Legemiddelassistert rehabilitering
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
SERAF	Senter for rus- og avhengighetsforskning

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Zubsolv (hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson sublingvaltablett). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet av behandling med hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson i henhold til godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Accord Healthcare. Accord har levert en oppsummering av data fra de viktigste kliniske studiene som lå til grunn for at buprenorfin/nalokson hurtigoppløsende sublingvaltabletter fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT), samt en kostnadsminimeringsanalyse hvor kostnader ved behandling med preparatet er sammenlignet med konvensjonelle buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter og buprenorfin sublingvaltabletter.

Hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter fikk innvilget europeisk markedsføringstillatelse (MT) av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) i november 2017. Preparatet fikk innvilget MT som et hybridlegemiddel, dvs. at det har kjente virkestoff med samme kvalitative og kvantitative komposisjon som et godkjent referansealternativ. Dette skiller seg fra generiske legemidler ved at det kan være mindre forskjeller i virkestoff, terapeutisk indikasjon, styrke, legemiddelform eller administrasjonsvei. Hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter ble utviklet for å ha høyere biotilgjengelighet, raskere oppløsningshastighet og forbedret maskering av smak sammenlignet med referansealternativet (konvensjonelle buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter) (1).

En hurtig metodevurdering av hurtigoppløsende buprenorfin ble bestilt av Bestillerforum i september 2017. I bestillingsteksten er det besluttet av Legemiddelverket skal utføre en kostnadsminimeringsanalyse av hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter. Fra februar 2019 ble det iverksatt en anbudsordning for innkjøp av legemidler til bruk i substitusjonsbehandling i LAR. Ettersom hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter er aktuelle for rangering mot konvensjonelle buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter i anbudet avhengig av tilbudt LIS AUP, har Legemiddelverket kun oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av det aktuelle preparatet i denne metodevurderingen. Beregninger av legemiddelkostnader basert på LIS AUP ved behandling med hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson sammenlignet med konvensjonell buprenorfin/nalokson vil belyses i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp.

1.2 OPIOIDAVHENGIGHET

Opioidavhengighet er en samling symptomer der følgene av rusmiddelbruk påvirker personen på en slik måte at det forstyrrer livsførselen på en u hensiktsmessig og ofte skadelig måte. Jevn tilførsel av opioider fører blant annet til toleranseøkning og abstinensreaksjoner, samt endring i hjernens motivasjonsbaner, stressregulering og en svekkelse av overordnet styring. Avhengighet utvikles etter bruk over tid, og blir ofte først erkjent når de psykososiale følgene av rusmiddelbruken blir åpenbare (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 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 (2).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Ved utgangen av 2020 var i alt 8099 pasienter under behandling for opioidavhengighet i ordningen for legemiddelassistert rehabilitering (LAR) i Norge, en økning på 199 pasienter i forhold til året før. Frem til 2012 var det en betydelig årlig økning i antall pasienter i LAR-systemet, men siden dette har økningen flatet noe ut. Andelen pasienter i LAR som får behandling med kombinasjonspreparat med buprenorfin/nalokson har gått stadig nedover i senere år, fra over 20 % i 2014 til 9,3 % i 2020 (3).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

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

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

1.4 BEHANDLING AV OPIOIDAVHENGIGHET

1.4.1 Behandling med hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter

- *Indikasjon*
Substitusjonsbehandling mot avhengighet av opioider innenfor rammen av medisinsk, sosial og psykologisk behandling. Formålet med naloksonkomponenten er å hindre intravenøst misbruk. Behandlingen er beregnet for bruk hos voksne og ungdom over 15 år som har samtykket til å bli behandlet for avhengighet.
- *Virkningsmekanisme*
Buprenorfin er en partiell opioidagonist, som stimulerer opioidreseptorene i hjernen. Preparatets aktivitet i vedlikeholdsbehandling med opioider tilskrives de langsomt reversible egenskapene ved μ -reseptorene, som ved stimulering over en lengre periode, minimerer behovet for å bruke andre opioider. Nalokson er en opioidantagonist som er tilsatt preparatet for å hindre at preparatet oppløses og injiseres intravenøst, som følge av at når nalokson injiseres vil dette motvirke effekten av buprenorfin.
- *Dosering*
Zubsolv er ikke byttbar med andre legemidler som inneholder buprenorfin, da legemidler som inneholder buprenorfin har ulik biotilgjengelighet. Derfor kan dosen i mg være forskjellig fra legemiddel til legemiddel.

Den anbefalte startdosen for voksne og ungdom over 15 år er én tablett buprenorfin/nalokson på 1,4 mg/0,36 mg eller 2,9 mg/0,71 mg daglig. Ytterligere én buprenorfin/nalokson på 1,4 mg/0,36 mg eller 2,9 mg/0,71 mg kan gis den første dagen, avhengig av den enkelte pasients behov. Etter behandlingsstart på dag én bør pasienten stabiliseres på en vedlikeholdsdose i løpet av de neste dagene ved å justere dosen gradvis i henhold til den kliniske effekten hos den enkelte pasient. Etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd, kan doseringsfrekvensen reduseres til annenhver dag med to ganger den individuelt titrerte daglige dosen. Hos noen pasienter kan doseringsfrekvensen reduseres til 3 ganger i uken etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd (for eksempel mandag, onsdag og fredag. Dosen på mandag og onsdag bør være to ganger den individuelt titrerte daglige dosen, og dosen på fredag bør være tre ganger den individuelt titrerte daglige dosen, uten dosering på dagene imellom). Imidlertid må dosen som gis på en enkelt dag ikke overskride 17,2 mg buprenorfin.

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene ved behandling med buprenorfin/nalokson er forstoppelse, søvnproblemer, hodepine, kvalme, svetting og smerter. Alvorlige bivirkninger inkluderer anfall, alvorlig oppkast og diare og unormale leverfunksjonstester.

For utfyllende informasjon, se preparatomtalen til Zubsolv (4).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Medikamentell behandling av opioidavhengige består primært av behandling med substitusjonslegemidler – dvs. at rusmidlet pasienten er avhengig av erstattes av et lignende middel som i større grad muliggjør stabilisering av pasienten. 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 (2).

Legemidlene som benyttes i LAR av opioidavhengige utgjøres i all hovedsak av metadonmikstur og sublingvaltabletter med buprenorfin, enten som enkeltkomponentpreparat eller i kombinasjon med nalokson. Siden 2019 har norske LAR-pasienter hatt tilgang på langtidsvirkende depotinjeksjoner med buprenorfin, som kan administreres ukentlig eller månedlig. Ifølge tall fra Senter for rus- og avhengighetsforskning (SERAF) ble buprenorfin sublingvaltabletter brukt av 40 % av pasientene i LAR-ordningen på landsbasis i 2020, metadon ble brukt av 35 % og sublingvaltabletter med kombinasjonen buprenorfin/nalokson ble brukt av ca. 9 %. Langtidsvirkende depotinjeksjoner med buprenorfin ble introdusert i norsk klinisk praksis i 2019, og i 2020 mottok 12 % av LAR-pasientene denne behandlingen (3, 5).

LIS-anbud

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

1.4.3 Plassering av hurtigopløsende buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter i behandlingstilbudet

Hurtigopløsende buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter er aktuelle for rangering mot konvensjonelle buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter i anbefalingene fra LAR-anbudet.

1.4.4 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er konvensjonelle buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter.

1.4.5 Behandling med buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter

- *Indikasjon*
Substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, sosial og psykologisk behandling. Hensikten med komponenten nalokson er å hindre i.v. misbruk. Behandlingen er beregnet for bruk hos voksne og ungdom >15 år som har samtykket i behandling av sin avhengighet.
- *Virkningsmekanisme*
Buprenorfin er en partiell opioidagonist, som stimulerer opioidreseptorene i hjernen. Preparatets aktivitet i vedlikeholdsbehandling med opioider tilskrives de langsomt reversible egenskapene ved μ -reseptorene, som ved stimulering over en lengre periode, minimerer behovet for å bruke andre opioider. Nalokson er en opioidantagonist som er tilsatt preparatet for å hindre at preparatet oppløses og injiseres intravenøst, som følge av at når nalokson injiseres vil dette motvirke effekten av buprenorfin.
- *Dosering*
Anbefalt startdose for voksne og ungdom over 15 år er én til to 2 mg/0,5 mg sublingvaltabletter. Ytterligere én til to 2 mg/0,5 mg sublingvaltabletter kan gis den første dagen, avhengig av den enkelte pasients behov. Etter oppstartsbehandlingen på dag én, bør pasienten stabiliseres til en vedlikeholdsdose i løpet av de neste dagene ved gradvis justering i trinn på 2–8 mg i henhold til den kliniske effekten hos den enkelte pasient. 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. Maks. daglig dose skal ikke overstige 24 mg buprenorfin.
- *Bivirkninger*
De vanligste bivirkningene ved behandling med buprenorfin/nalokson er forstoppelse, søvnproblemer, hodepine, kvalme, svetting og abstinenssyndrom.

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

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson fikk innvilget MT primært på bakgrunn av farmakokinetikkstudien OX219-014, som undersøkte biotilgjengeligheten av to ulike doser hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter sammenlignet med tilsvarende doser med konvensjonelle sublingvaltabletter. Data fra de to randomiserte, kontrollerte fase III-studiene OX2019-006 og OX219-007, og den åpne énarmete forlengelsesstudien OX2019-008 ble benyttet som støttende dokumentasjon i MT-prosessen. Til denne metodevurderingen har Accord levert en oppsummering av de tre sistnevnte studiene.

2.1 STUDIE OX219-014

Den pivotale studien OX219-014 var en åpen, randomisert 2-kohorte farmakokinetikkstudie over to perioder som undersøkte den komparative biotilgjengeligheten av hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson sammenlignet med konvensjonell buprenorfin/nalokson ved to ulike dosenivåer hos friske frivillige. I kohort 1 ble biotilgjengeligheten av hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson 11,4/2,9 mg sammenlignet med konvensjonell buprenorfin/nalokson 16/4 mg, og i kohort 2 ble tilsvarende undersøkt for dosene 2,8/0,72 mg mot 4/1 mg.

I studien ble det demonstrert at 11,4/2,9 mg hurtigoppløsende sublingvaltabletter resulterte i samme buprenorfineksponering som buprenorfin/nalokson 16/4 mg administrert som konvensjonelle sublingvaltabletter. For den lavere dosen buprenorfin/nalokson ble det imidlertid demonstrert at de hurtigoppløsende sublingvaltablettene resulterte i 20 % lavere buprenorfineksponering enn konvensjonelle sublingvaltabletter. Under MT-utredningsprosessen konkluderte EMA likevel med at dette var akseptabelt, ettersom preparatet ikke er ment for generisk bytte, og behandling av opioidavhengighet i klinisk praksis skal baseres på dosetitrering etter den individuelle pasientens respons (1).

2.2 STUDIE OX219-006 (8, 9)

Studie OX2019-006 var en randomisert, kontrollert, fase III *non inferiority*-studie, som inkluderte i alt 758 voksne pasienter med opioidavhengighet. Studien ble innledet av en todagers evalueringsperiode hvor pasientene ble randomisert 1:1 til å motta behandling med enten sublingval hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson (5,7/1,4 mg på dag 1 og 5,7/1,4–11,4/2,81 mg på dag 2) eller sublingval monokomponent buprenorfin (8 mg på dag 1 og 8–16 mg på dag 2). På dag 3 skiftet pasientene som mottok sublingval buprenorfin over til åpen behandling med buprenorfin/nalokson sublingvalfilm. I perioden dag 3–15 ble dosene titrert opptil maksimalt 17,1/4,2 mg eller 24/6 mg for henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen. På dag 15 skiftet alle pasientene i begge studiearmen behandling, slik at alle pasientene som mottok sublingvaltabletter byttet til sublingvalfilm og omvendt. Etter behandlingsbyttet pågikk studien i ytterligere 7 dager, for en total studielengde på 22 dager.

De ko-primære endepunktene i studien var andel pasienter i hver studiearm som forble i sin behandlingsgruppe på dag 3 og dag 15 av studien. Ved dag 3 av studien var 93,9 % av pasientene i sublingvaltablett-armen fortsatt med i studien, mot 92,6 % av pasientene i sublingvalfilm-armen (forskjell mellom armene: 1,3 % (95 % KI: -2,6, 5,1)), og ved dag 15 var henholdsvis 83,0 % og 82,5 % av pasientene i hver arm fortsatt med i studien (forskjell mellom armene: 0,5 % (95 % KI: -5,3, 6,3)). Ettersom nedre grense av 95 % KI for begge endepunkter var innenfor den forhåndsdefinerte *non inferiority*-grensen på \geq -10 % ble *non inferiority* mellom behandlingene for disse endepunktene etablert. Pasientpreferanse mellom de to formuleringene ble vurdert av pasientene som fullførte studien frem til dag 22. På dette tidspunktet svarte 70,2 % av pasientene at de foretrakk de hurtigoppløsende sublingvaltablettene fremfor sublingvalfilm ($p < 0,0001$). For de sekundære endepunktene i studien (kliniske og subjektive opiatabstinensskalaer, tid til første opioidnegative urinprøve) var det ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene.

Gjennomsnittlig daglig dose buprenorfin på dag 15 var 10,8 mg og 15,9 mg for henholdsvis sublingvaltablett- og sublingvalfilmgruppen. På dag 22 var gjennomsnittlig daglig buprenorfindose henholdsvis 11,3 mg og 16,0 mg.

2.3 STUDIE OX219-007 (10)

Studie OX219-007 var en randomisert, kontrollert fase III *non inferiority*-studie som inkluderte totalt 310 voksne pasienter med opioidavhengighet. Studien ble innledet av en todagers evalueringsperiode hvor pasientene ble randomisert 1:1 til å motta behandling med enten sublingval hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson (5,7/1,4 mg på dag 1 og 5,7/1,4–11,4/2,81 mg på dag 2) eller sublingval monokomponent buprenorfin (8 mg på dag 1 og 8–16 mg på dag 2). Fra dag 3–28 mottok alle pasientene i studien åpen behandling med hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson i individuelt titrerte daglige doser mellom 5,7/1,4–17,1/4,2 mg.

Det primære endepunktet i studien var andel pasienter som forble på studiebehandlingen ved dag 3. For dette endepunktet ble det observert en lavere andel som forble i studien i intervensjonsgruppen sammenlignet med komparatorgruppen: henholdsvis 88,3 % mot 95,3 % (forskjell mellom gruppene: 7,0 % (95 % KI: -13,7, 0,4)). Ettersom den nedre grensen av konfidensintervallet var under den forhåndsdefinerte *non inferiority*-grensen på -10 % kunne ikke *non inferiority* mellom behandlingene etableres. Ifølge EMA viste imidlertid en undersøkelse av årsakene til at pasientene droppet ut av studien, samt analyse av data for de sekundære endepunktene at forskjellen mellom gruppene ikke var drevet av forskjell i effekt eller sikkerhet mellom behandlingsgruppene. I tillegg kunne en *post hoc*-analyse av de samlede dag 3-dataene fra studie OX219-006 og OX219-007 støtte opp under *non inferiority* mellom behandlingene innenfor en *non inferiority*-grense på 10 % (1).

2.4 STUDIE OX219-008 (11)

Studie OX219-008 var en énarmet, åpen forlengelsesstudie som inkluderte 665 opioidavhengige pasienter som hadde fullført studie OX219-006 eller OX219-007. I studien ble pasientene fulgt i inntil 24 uker med formål om innsamling av ytterligere effekt- og sikkerhetsdata. Resultatene fra studien vitnet om opprettholdt klinisk effekt av behandlingen mht. kliniske og subjektive abstinenssymptomer, og det ble observert fortsatt forbedring på innvirkningen av alvorligheten av pasientenes opioidavhengighet. I alt 43,9 % av pasientene fullførte 24 uker av oppfølgingsstudien, som ifølge EMA er konsistent med tidligere langtidsstudier av buprenorfin (1).

2.5 SIKKERHET

De vanligste bivirkningene som ble observert i de kliniske studiene av hurtigopløsende buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter var kvalme, oppkast, forstoppelse, søvnvansker og hodepine. Buprenorfin og nalokson har godt etablerte bivirkningsprofiler (både som enkeltkomponenter og i kombinasjon), og sikkerhetsprofilen til hurtigopløselig buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter i de kliniske studiene var konsistent med de etablerte sikkerhetsprofilene for buprenorfin og nalokson (1).

3 OPPSUMMERING

Hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter er et nytt legemiddel bestående av en kjent legemiddelkombinasjon og administrasjonsform som har blitt brukt til behandling av opioidavhengighet i Norge i nærmere 15 år. De hurtigoppløsende sublingvaltablettene skiller seg fra konvensjonelle sublingvaltabletter ved at de har høyere biotilgjengelighet, som resulterer i at de administreres i noe lavere buprenorfindoser enn konvensjonelle sublingvaltabletter. Det kan derfor ikke byttes direkte mg for mg mellom preparatene, og dosen må titreres etter den individuelle pasientens respons.

I denne metodevurderingen var det i utgangspunktet bestilt en kostnadsminimeringsanalyse. Ettersom det siden tidspunktet for opprinnelig bestilling er iverksatt en anbudsordning for innkjøp av legemidler til behandling av opioidavhengighet har derfor Legemiddelverket i denne metodevurderingen kun oppsummert effekt og sikkerhet ved behandling med hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson. Beregninger av Legemiddelkostnader basert på LIS AUP ved behandling med hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson sammenlignet med konvensjonell buprenorfin/nalokson vil belyses i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp.

Statens legemiddelverk, 25-01-2022

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Morten Søndena
Saksutreder

REFERANSER

1. European Medicines Agency. Zubsolv - Public Assessment Report 2017 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zubsolv-epar-public-assessment-report_en.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. Senter for rus- og avhengighetsforskning. SERAF rapport 4/2021 - Statusrapport 2020 2021 [Available from: <https://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rapporter/2021/seraf-rapport-nr-4-2021-statusrapport-2020.pdf>].
4. European Medicines Agency. Preparatomtale - Zubsolv 2017 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zubsolv-epar-product-information_no.pdf].
5. Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om legemiddelassistert rehabilitering (LAR-forskriften). FOR-2009-12-18-1641. 2009 [Available from: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-12-18-1641?q=legemiddelassisterthttps://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rapporter/2018/seraf-rapport-nr-3-2018-statusrapport-2017.pdf>].
6. 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/Helseforetakenes%20LIS%20LAR%20anbefalinger%202018_offentlighet%20des19.pdf].
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Bunalict 2017 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/16-11389.pdf>].
8. Gunderson EW, Hjelmstrom P, Sumner M, Study I. Effects of a higher-bioavailability buprenorphine/naloxone sublingual tablet versus buprenorphine/naloxone film for the treatment of opioid dependence during induction and stabilization: a multicenter, randomized trial. Clin Ther. 2015;37(10):2244-55.
9. Gunderson EW, Sumner M. Efficacy of Buprenorphine/Naloxone Rapidly Dissolving Sublingual Tablets (BNX-RDT) After Switching From BNX Sublingual Film. J Addict Med. 2016;10(2):124-30.
10. Webster L, Hjelmstrom P, Sumner M, Gunderson EW. Efficacy and safety of a sublingual buprenorphine/naloxone rapidly dissolving tablet for the treatment of adults with opioid dependence: A randomized trial. J Addict Dis. 2016;35(4):325-38.
11. Hoffman K, Peyton ML, Sumner M. Safety of a Rapidly Dissolving Buprenorphine/Naloxone Sublingual Tablet (BNX-RDT) for Treatment of Opioid Dependence: A Multicenter, Open-label Extension Study. J Addict Med. 2017;11(3):217-23.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Accord healthcare har ikke lagt ved kommentarer til denne metodevurderingen.