

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 19 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av):

Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/producent):

Helsedirektoratet

Navn på kontaktperson:

Christian Ohldieck

Telefonnummer:

47318419

E-postadresse:

Christian.ohldieck@helsedir.no

Dato og sted:

"Klikk her og skriv"

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Innføring av langtidsvirkende Naltreksoninjeksjoner som legemiddel i legemiddelasistert rehabilitering (LAR)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Naltrekson er en opioid fullantagonist som finnes i depotformuleringer til injeksjon med én måneds virketid. Antagonister gir ingen opioideffekter i cellene, men binder seg til opioidreseptorene og blokkerer disse slik at opioidagonister (som heroin, morfin, metadon og buprenorfin) ikke får bundet seg til disse reseptorene. For pasienter som er motiverte for å avslutte sin bruk av substitusjonslegemidlene metadon og buprenorfin er langtidsvirkende naltrekson et legemiddel som beskytter mot tilbakefall. Langtidsvirkende naltrekson kan også være et behandlingsalternativ for opioidavhengige som ikke ønsker å begynne behandling med opioidagonist.

3. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode(r) brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

I dag er det opioidagonistene metadon, buprenorfin og buprenorfin-nalokson som er tilgjengelige som substitusjonslegemidler i legemiddelassistert rehabilitering (LAR). Nylig publisert forskning viser at langtidsvirkende naltrekson gir like gode resultater som buprenorfin-naloxone på retensjon i behandling og redusert bruk av illegale opioider, og er like trygt med tanke på bivirkninger. Pasienter som ønsker å trappe ned og avslutte sin bruk av sitt substitusjonslegemiddel har per i dag ikke ordinær tilgang til langtidsvirkende naltrekson, som beskytter mot tilbakefall til bruk av opioider og mot overdoser. Det pågår for tiden et stort forskningsprosjekt med dette legemiddelet ved fire av landets helseforetak med særlig fokus på recovery og avhold fra illegale rusmidler over tid.

Behandling med langtidsvirkende naltrekson skiller seg fra vedlikeholdsbehandling med opioidagonister (substitusjonsbehandling) ved at opioidreseptorene blokkeres slik at bruk av opioidagonister normalt ikke vil ha effekt (blokadebehandling). Behandlingsprinsippet er derfor annerledes enn ved substitusjonsbehandling.

Nyere publikasjoner har også vist at langtidsvirkende naltrekson ikke har negative effekter på søvn, angstsymptomer, depressive symptomer eller langvarig smerte sammenliknet med buprenorfin-nalokson.

Metoden som foreslås (naltrekson depotinjeksjoner) vil komme i tillegg til og vil supplere dagens utvalg av legemidler i LAR.

4. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En helt ny og innovativ metode	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
En sammenligning mellom flere metoder	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Er metoden tatt i bruk?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis (<i>ikke i EU/EØS</i>)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Er metoden relevant for utfasing?

Langtidsvirkende naltrekson er godkjent av FDA i USA for bruk mot opioidavhengighet siden 2010 og mot alkoholavhengighet siden 2006. Legemiddelet er også i klinisk bruk i Russland og i Ukraina. Naltrekson i tablettform er godkjent for salg i Norge, primært for indikasjonen alkoholavhengighet.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket*

*Hvis metoden er CE-merket:

"Klikk her og angi hva metoden er CE-merket som og til hvilket bruksområde."

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke er CE-merket

Prosedyre

Screening

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

Annet (beskriv)

"Klikk her og beskriv. Inkluder eventuelt hvem som er ansvarlig for utvikling av metoden"

6. Metodens bruksområde:

- Forebygging
- Utredning og diagnostikk
- Behandling
- Rehabilitering
- Spesialisthelsetjenesten
- Primærhelsetjenesten

Naltrekson depotinjeksjon er en medisinsk behandling med en opioid-antagonist. Legemiddelet bidrar til at pasienter på en trygg måte kan avslutte sin bruk av substitusjonslegemidlene metadon eller buprenorfin, som del av sin rehabilitering. Alternativt vil opioidavhengige kunne velge seg langtidsvirkende naltrekson i stedet for opioidagonist som behandling i LAR, fra oppstart av behandlingen. Legemiddelassistert rehabilitering er definert som spesialisthelsetjeneste i hele behandlingsforløpet

7. Finansieringsansvar Ja Nei

- Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?
- Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

Lov om spesialisthelsetjenester og forskrift om legemiddelassistert rehabilitering slår fast av LAR er spesialisthelsetjeneste, og har dermed finansieringsansvar for innkjøp av legemidler brukt i LAR.

8. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? Ja Nei

Langtidsvirkende naltrekson er omtalt i den nylig publiserte nasjonale overdosestrategien for 2019-2022. Det heter der at "SERAF har gjennomført et vellykket forskningsprosjekt med depotmedisinering med naltrekson. Naltreksonbehandling vil kunne bli et godt supplement til LAR og vil kunne forebygge overdosedødsfall (Solli m. fl 2018). Studien videreføres. Spørsmålet om hvorvidt naltrekson bør være og kan bli et substitusjonslegemiddel i LAR drøftes i arbeidsgruppen som utarbeider utkast til revisjon av eksisterende LAR-retningslinje. En særlig utfordring er imidlertid at legemiddelet ikke er godkjent for et europeisk marked og derfor foreløpig bare kan brukes i forskningssammenheng."

Forslagsstiller er prosjektleder for arbeidet med å revidere nasjonal retningslinje for LAR. Det er fra Helsedirektoratets side av faglige grunner ønskelig å utrede bruk av langtidsvirkende naltrekson som substitusjonslegemiddel i LAR, i revidert nasjonal retningslinje.

9. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja Nei

"Klikk her og gi en kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering"

10. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Langtidsvirkende naltrekson (depotinjeksjon) har som målgruppe opioidavhengige som ønsker å avslutte sin bruk av opioidagonister. Dette kan være pasienter som er i LAR og som ønsker å avslutte behandlingen med opioidagonister eller opioidavhengige som bruker illegale opioidagonister, men som ønsker langtidsvirkende naltrekson i stedet for metadon eller buprenorfin i LAR. Dersom legemiddelet kommer i bruk vil det ha positive konsekvenser for pårørende, siden pasienten blir beskyttet mot overdoser og overdosedødsfall. Behandlingen krever langt sjeldnere oppmøte ved apotek eller behandlingssted, da injeksjonen settes kun én gang per måned. Dette innebærer at langtidsvirkende naltrekson kan være et egnet tiltak for opioidavhengige som per i dag ikke klarer å møte til daglige avtaler, og som ikke klarer å gjøre seg nytte av det eksisterende behandlingstilbudet.

Langtidsvirkende naltrekson kan også være et alternativ for opioidavhengige som av ulike årsaker ikke ønsker LAR. Det er estimert at kun ca 60% av opioidavhengige er i LAR. Opioidavhengige som ikke er i LAR er i særlig stor grad utsatt for overdosefare. Langtidsvirkende naltrekson kan derfor gi beskyttelse i perioder den opioidavhengige er særlig utsatt for overdose, som etter løslatelse fra fengsel eller etter opphold i behandlingsinstitusjon uten substitusjonsbehandling. Erfaringen fra de norske forskningsprosjektene tilsier at en andel av pasientene som fikk langtidsvirkende naltrekson i en begrenset periode lyktes med å avslutte behandlingen uten tilbakefall til bruk av heroin og andre opioider.

11. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

Klinisk effekt	<input checked="" type="checkbox"/>
Sikkerhet/bivirkninger	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Etiske	<input type="checkbox"/>
Juridiske	<input type="checkbox"/>

12. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 10). For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet»- inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.

Hovedproblemstillingen bør være om langtidsvirkende naltrekson-injeksjoner er trygge og virkningsfulle legemidler brukt i LAR for pasienter som ønsker å avslutte sin bruk av opioidagonister. En bør undersøke om pasientene ved klinisk bruk av langtidsvirkende naltrekson opplever effekt på opioidsuget og på bruk og virkning av opioidagonister, og dessuten undersøke brukertilfredshet og graden av bivirkninger som oppleves under behandling med legemiddelet. Senter for rus- og avhengighetsforskning har utarbeidet en kunnskapsrapport om legemiddelet, som var ferdigstilt i april 2018: "Oppdatering av kunnskapsstatus om bruk av naltrekson i behandling av opioidavhengighet". Rapporten ble bestilt av Helsedirektoratet i forbindelse med arbeidet med revisjon av nasjonal retningslinje for LAR.

Det bør nevnes at langtidsvirkende naltrekson ikke umuliggjør bruk av potente opioidagonister på akuttmedisinsk indikasjon eller anestesi (akutt kirurgi, skader osv). Det finnes også gode og velprøvde strategier for smertelindring og anestesering ved mindre omfattende kirurgiske inngrep eller skader for personer som bruker langtidsvirkende naltrekson.

13. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Det er viktig at pasienter i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) som avslutter bruk av metadon eller buprenorfin, får beskyttelse mot skadevirkninger ved bruk av heroin og andre opioidagonister i perioden etter avsluttet bruk av metadon eller buprenorfin. Beskyttelse mot bruk av opioider gir beskyttelse mot overdosedødsfall og mot sykdommer forbundet med injeksjon, og det hjelper pasienten til å stabilisere sin tilværelse.

14. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Ubehandlet opioidavhengighet er forbundet med vesentlig forhøyet dødelighet og sykkelighet. Fasen etter endt nedtrapping på opioidagonister, hvor langtidsvirkende naltrekson har sitt bruksområde, er forbundet med særlig høy dødelighet på grunn av at pasienten har redusert toleranse for opioider. (Degenhardt 2011, Sordo 2017, Ma 2018)

Forventet effekt

Det er forventet at pasienter som ønsker å avslutte bruken av opioidagonister, herunder metadon og buprenorfin, med bruk av langtidsvirkende naltrekson i langt større grad har mulighet til å lykkes med dette på en trygg måte. Det forventes videre at langtidsvirkende naltrekson som et legemiddel-alternativ i LAR vil kunne tiltrekke seg opioidavhengige som per i dag ikke er i aktiv behandling, og som på grunn av dette er særlig utsatt for overdosefare. Legemiddelet er forbundet med få bivirkninger. Det er ingen kjente interaksjoner med vanlig brukte legemidler.

Sikkerhet

Noen pasienter opplever at vanskelige erfaringer fra tidligere i livet i større grad trenger bearbeiding når en avslutter bruken av metadon eller buprenorfin og begynner med langtidsvirkende naltrekson. Det er få bivirkninger forbundet med langtidsvirkende naltrekson. Ved avslutning av bruk av langtidsvirkende naltrekson vil pasienten ha svært lav toleranse for opioider, og således være i fare for overdoser ved et eventuelt tilbakefall til bruk av opioider.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det er vanskelig å si, men kanskje mellom 5 og 10 % av LAR-populasjonen, det vil si et sted mellom 400 og 800 pasienter. I tillegg forventes det at en andel av opioidavhengige som per i dag ikke er i LAR, vil ønske seg behandling med langtidsvirkende naltrekson. Langtidsvirkende naltrekson kan også i noen grad brukes utenfor LAR i situasjoner der opioidavhengige avslutter en "beskyttet" tilværelse uten bruk av opioider og derfor har lav opioid-toleranse, og hvor det er ønskelig å beskytte seg mot overdose i den første kritiske perioden (særlig første måned). Dette kan for eksempel være etter endt soningsopphold eller endt behandlingsopphold i institusjon (Bukten et al, 2017).

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

De regionale helseforetakene betaler per i dag både for innkjøp av substitusjonslegemidler til bruk i LAR, og for overvåket inntak av disse. Langtidsvirkende naltrekson-injeksjoner settes én gang månedlig, av helsepersonell. Det innebærer at en måneds forbruk av dagsdoser med metadon eller buprenorfin kan erstattes av én injeksjon månedlig med langtidsvirkende naltrekson. I tillegg kommer at det ikke lenger vil være behov for overvåket inntak av substitusjonslegemiddelet, som også vil være kostnadsbesparende. Det vil videre være mindre behov for urinprøver enn ved behandling med metadon eller buprenorfin. Langtidsvirkende naltrekson kan bidra til at pasienter kan avslutte medikamentell behandling på en trygg måte. Det er mange eksempler på dette fra nyere norsk forskning. Dette bidrar i sin tur til at det er færre pasienter som trenger LAR, som vil være kostnadsbesparende.

I hvor stor grad dette vil være kostnadseffektivt avhenger selvsagt av hvilken pris langtidsvirkende naltrekson-injeksjoner får i Norge.

Ved bruk av langtidsvirkende naltrekson i stedet for opioidagonister, frigjøres det også tid for helsepersonell siden det ikke lenger er behov for hyppige overvåket inntak av metadon og buprenorfin, og det blir mindre omfattende legemiddelhåndtering og narkotikaregnskap. Tiden som frigjøres kan brukes til annen pasientbehandling.

Kost/nyttestudie fra USA har vist til redusert bruk av innleggelser og akutt-tjenester for pasienter som har brukt langtidsvirkende naltrekson sammenliknet med pasienter som har brukt opioidagonister.

Behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer, evt. utarbeidelse av nye

Revisjon av nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet pågår. En vurderer å ta inn langtidsvirkende naltrekson som del av LAR, som et tilbud til pasienter som ønsker å avslutte sin bruk av metadon eller buprenorfin eller som ønsker naltrekson ved oppstart i LAR.

15. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

Tanum, L., Solli, K.K. *Rapport, SERAF, UiO.* (2018): "Oppdatering av kunnskapsstatus om bruk av naltrekson i behandling av opioidavhengighet".

Ma, J., Bao, Y-P., Wang, R-J., Su, M-F., Liu, M-X., Li, J-Q., Degenhardt, L., Farrell, M., Blow, F., Ilgen, M., Shi, J., Lu, L. (2018): Effects of medication-assisted treatment on mortality among opioids users: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*. doi.org/10.1038/s41380-018-0094-5

Tanum, L., Solli, K. K., Latif, Z. E., Benth, J. S., Opheim, A., Sharma-Haase, K., Kunoe, N. (2017). Effectiveness of Injectable Extended-Release Naltrexone vs Daily Buprenorphine-Naloxone for Opioid Dependence: A Randomized Clinical Noninferiority Trial. *JAMA Psychiatry*, 74(12), 1197-1205. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3206

Solli, K. K., Latif, Z. E., Opheim, A., Krajci, P., Sharma Haase, K., Tanum, L., & Kunoe, N. (2018). Effectiveness, safety and feasibility of extended-release naltrexone for opioid dependence: a nine-month follow-up to a three-month randomized trial. *Addiction*, 113(10), 1840-1849. doi:10.1111/add.14278

Lee, J. D., Nunes, E. V., Jr., Novo, P., Bachrach, K., Bailey, G. L., Bhatt, S., Rotrosen, J. (2017). Comparative effectiveness of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone for opioid relapse prevention (X:BOT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 391(10118), 309-318. doi:10.1016/S0140-6736(17)32812-X

Shah, A., Duncan, M., Atreja, N., Tai, K. S., & Gore, M. (2018). Healthcare utilization and costs associated with treatment for opioid dependence. *J Med Econ*, 21(4), 406-415. doi:10.1080/13696998.2018.1427101

Krupitsky, E., Nunes, E. V., Ling, W., Illeperuma, A., Gastfriend, D. R., & Silverman, B. L. (2011). Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet*, 377(9776), 1506-1513. doi:10.1016/s0140-6736(11)60358-9

Latif, Z. E., Salyte Benth, J., Solli, K. K., Opheim, A., Kunoe, N., Krajci, P., Tanum, L. (2018). Anxiety, Depression, and Insomnia Among Adults With Opioid Dependence Treated With Extended-Release Naltrexone vs Buprenorphine-Naloxone: A Randomized Clinical Trial and Follow-up Study. *JAMA Psychiatry*. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.3537

Latif, Z.-e.-H., Solli, K. K., Opheim, A., Kunoe, N., Benth, J. Š., Krajci, P., Tanum, L. (2019). No increased pain among opioid-dependent individuals treated with extended-release naltrexone or buprenorphine-naloxone: A 3-month randomized study and 9-month open-treatment follow-up study. *The American Journal of Addictions*, 0(0). doi:10.1111/ajad.12859

Bukten, A., Stavseth, M. R., Skurtveit, S., Tverdal, A., Strang, J., & Clausen, T. (2017). High risk of overdose death following release from prison: variations in mortality during a 15-year observation period. *Addiction*, 112(8), 1432-1439. doi: 10.1111/add.13803

16. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

Produktnavn: Vivitrol® (Alkermes, Inc.Irland)

17. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring.

Vivitrol® har ikke markedsføringstillatelse i Norge eller i andre land i EU Det er foreløpig kun i USA, Russland og Ukraina at Vivitrol® har markedsføringstillatelse.

18. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

I regjeringserklæringen heter det at regjeringen vil "inkludere flere legemidler og sørge for økt valgfrihet i LAR". Helsedirektoratet vurderer bruk av langtidsvirkende naltrekson som legemiddel i norsk LAR og at det får en plass i den reviderte nasjonale retningslinjen for behandling av personer med opioidavhengighet, når disse trer i kraft, sannsynligvis i løpet av første halvdel av 2020.

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Ingen