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): [x]
* Forslagsstiller har fylt ut punkt 19 nedenfor: «Interesser og eventuelle
 interessekonflikter» (kryss av): [x]
* 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](https://nyemetoder.no/Documents/Om%20systemet/Veiledende%20kriterier%20for%20medisinsk%20utstyr%20i%20Nye%20metoder%20%2829.06.17%29.pdf) « (link) (kryss av): [ ]

## Kontaktinformasjon:

**Navn på forslagsstiller** (organisasjon/institusjon/foretak/produsent):

Helsedirektoratet

**Navn på kontaktperson:**

Brittelise Bakstad

**Telefonnummer:**

92022511

**E-postadresse:**

brittelise.bakstad@helsedir.no

**Dato og sted:**

Oslo 30.06.22

1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*
\*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Innføring av langtidsvirkende morfin tabletter med 24 timers virketid, til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) i Norge

1. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:
* Morfintabletter med 24 timers virketid (slow-release oral morphine – SROM) er av faglige grunner ønsket inn som del av utvalget av substitusjonslegemidler i legemiddelassistert rehabilitering (LAR), i den reviderte utgaven av nasjonal faglig retningslinje for LAR. Videre i dokumentet brukes begrepet langtidsvirkende morfintabletter.
1. 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 brukes legemidlene metadon, buprenorfin og buprenorfin-nalokson som substitusjonslegemidler i LAR. Det er dokumentasjon for at disse legemidlene kan gi økt overlevelse (Sordo et. al. 2017, Ma et. al. 2018), høyere retensjon i behandling (Mattick et. al. 2014), redusert sykelighet, redusert bruk av heroin og redusert omfang av kriminalitet. Den vitenskapelige dokumentasjonen for langtidsvirkende morfin peker i samme retning (Mosdøl 2017).

Helsedirektoratet anbefaler at langtidsvirkende morfintabletter vurderes som substitusjonslegemiddel når buprenorfin og metadon ikke gir tilstrekkelig behandlingseffekt, eller hvis pasienten får vesentlige bivirkninger. Les anbefalingen [her](https://helsedir-xpprod.enonic.cloud/admin/site/preview/default/draft/helsedirektoratet/retningslinjer/behandling-ved-opioidavhengighet/behandling-ved-opioidavhengighet%22%20%5Cl%20%22buprenorfin-og-metadon-anbefales-som-substitusjonslegemiddel-i-lar-ved-utilstrekkelig-behandlingseffekt-eller-vesentlige-bivirkninger-av-buprenorfin-og-metadon-bor-langtidsvirkende-morfin-vurderes-praktisk). Siden 24 timers morfin tabletter med indikasjon substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet ikke er godkjent for bruk i Norge, åpnes det i den faglige anbefalingen for unntaksvis bruk av morfin tabletter med inntil 12 timers virkning (Dolcontin®), brukt off label.

En norsk erfaringsoppsummering ([Statusrapporten 2018, SERAF](https://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rapporter/2019/seraf-rapport-nr-1-2019-statusrapport-2018.pdf)) viste at pasienter med ikke-tilfredsstillende behandlingseffekt av metadon og/eller buprenorfin, opplevde bedring i helserelatert og generell livskvalitet etter skifte til Dolcontin®.

For å sikre forsvarlig behandling krever bruk av morfin med inntil 12 timers virkning langt hyppigere inntak av legemiddelet under påsyn av helsepersonell, enn morfin med 24 timers virkning. Innføring av morfin tabletter med 24 timers virkning vil derfor redusere ressursbruken (personalressurser, kjøp av slike tjenester i apotek) ved inntak under påsyn, for disse pasientene.

I Bergen og Oslo er det startet et prøveprosjekt med heroinassistert behandling (HAB) som del av LAR, som betyr at heroin blir et unntakslegemiddel i LAR i Bergen og Oslo i minimum fem år. Det vil deretter bli vurdert om HAB skal fortsette som permanent tilbud, og om det skal utvides til flere deler av landet. Om lag 20-25 % av pasienter i LAR i Norge hører til Bergen og Oslo.

Heroin er som kjent diacetylmorfin, der den initiale ruseffekten raskt avtar, og den påfølgende substitusjonsvirkningen ivaretas av morfin. Legemiddelet inntas i hovedsak ved injeksjon (i.v. eller i.m.). Pasientene må møte opp to ganger daglig, syv dager i uken, hver dag året rundt. Behandlingen er svært ressurskrevende, da det krever etablering av egne klinikker med høy personellfaktor og 10 timers åpningstid hver dag året rundt. Risikoen for overdose er vesentlig høyere enn i ordinær LAR-behandling og det er langt vanskeligere å ta del i rehabiliteringstiltak på heroin enn på andre substitusjonslegemidler. Det er grunn til å tro at en andel av pasientene som søker seg til HAB ville hatt bedre behandlingseffekt av morfin med 24 timers virkning, til langt lavere kostnad, lavere risiko og bedre muligheter for rehabilitering.

1. Forslaget gjelder: Ja Nei

En helt ny og innovativ metode [x]  [ ]

Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode [ ]  [x]

En sammenligning mellom flere metoder [ ]  [x]

Er metoden tatt i bruk? [ ]  [x]

 Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis [ ]  [ ]

 Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving [ ]  [ ]

Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis [ ]  [x]

Er metoden relevant for utfasing? [ ]  [x]

1. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel [x]

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket\* [ ]

\*Hvis metoden er CE-merket:

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

Prosedyre [ ]

Screening [ ]

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud [ ]

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten [ ]

Annet (beskriv) [ ]

1. Metodens bruksområde:

Forebygging [ ]

Utredning og diagnostikk [ ]

Behandling [x]

Rehabilitering [x]

Spesialisthelsetjenesten [x]

Primærhelsetjenesten [ ]

1. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? [ ]  [x]
Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? [x]  [ ]

Lov om spesialisthelsetjenester slår fast at legemiddelassistert rehabilitering (LAR) er spesialisthelsetjeneste. De regionale helseforetakene har i mange år hatt finansieringsansvaret for innkjøp av substitusjonslegemidler i LAR, og betaler per i dag for innkjøp av metadon og buprenorfin.

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

 [x]  [ ]

I revidert Nasjonal faglig retningslinje er det anbefalt at langtidsvirkende morfin vurderes som unntakslegemiddel, når buprenorfin og metadon ikke gir tilstrekkelig behandlingseffekt, eller gir pasienten vesentlige bivirkninger. Siden 24 timers morfin tabletter med indikasjon substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet ikke er godkjent for bruk i Norge, åpnes det i den faglige anbefalingen for unntaksvis bruk av morfin tabletter med inntil 12 timers virkning (Dolcontin®), brukt off label. Ved eventuell innføring av 24 timers morfin vil legemiddelet omfattes av samme anbefaling.

1. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja Nei
 [ ]  [x]

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

Legemiddelet vil få betydning for fagområdet tverrfaglig spesialisert rusbehandling (TSB) og den medisinske spesialiteten rus- og avhengighetsmedisin. Det er pasienter med diagnosen F11.22 Opioidavhengighet – for tiden under vedlikeholdsbehandling (LAR), som vil bli berørt.

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

Klinisk effekt [x]

Sikkerhet/bivirkninger [x]

Kostnader/ressursbruk [x]

Kostnadseffektivitet [x]

Organisatoriske konsekvenser [ ]

Etiske [ ]

Juridiske [ ]

1. 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.

"Er langtidsvirkende morfintabletter et likeverdig legemiddel med metadon brukt i LAR?" I forbindelse med revisjonsarbeidet bestilte Helsedirektoratet en kunnskapsoppsummering fra FHI, med utgangspunktet i dette PICO-spørsmålet. [FHI leverte denne kunnskapsoppsummeringen i 2017 (Mosdøl 2017).](https://www.fhi.no/publ/2017/alternative-opioidagonister-i-behandling-av-opioidavhengighet-en-systematis/)

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

Selv om både metadon, buprenorfin og morfin er opioider som kan brukes i substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, er det store individuelle forskjeller i hvilket legemiddel som har best effekt og minst bivirkninger for den enkelte pasient. For mange pasienter som i dag ikke har tilstrekkelig behandlingseffekt og / eller vesentlige bivirkninger av metadon og / eller buprenorfin, vil det ha stor behandlingsmessig betydning å få tilbud om et annet legemiddel som kan gjøre at de får god behandlingseffekt ved å være i LAR.

For å lykkes med overordnete målsettinger om styrking av LAR (nasjonal overdosestrategi, nasjonal strategi mot virushepatitter etc.) er det viktig å ha tilgjengelig et legemiddelutvalg som bidrar til at flest mulig pasienter i målgruppen kan bruke et substitusjonslegemiddel som gjør at de søker seg til og forblir i LAR.

Dagens situasjon med bruk av 12-timers morfin off label, samt innføring av heroinassistert behandling understreker betydningen av en metodevurdering av 24 timers morfin, både av faglige og av kostnadsmessige grunner. Forslagsstiller håper at en slik metodevurdering ikke trenger å avhenge av at en produsent vurderer det formålstjenlig for egen inntjenings skyld å søke om markedsføringstillatelse av 24 timers morfin i Norge.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Ubehandlet er opioidavhengighet en lidelse med svært høy dødelighet og denne reduseres radikalt under LAR-behandling (Degenhardt 2011, Sordo 2017, Ma 2018).

Forventet effekt

Å kunne ta i bruk langtidsvirkende morfintabletter vil bidra til at flere pasienter i LAR får bedre behandlingseffekt. Det vil kunne bidra til å holde en høyere andel pasienter i behandling. Dessuten vil langtidsvirkende morfintabletter som behandlingsalternativ kunne få en del pasienter som har gått ut av LAR på grunn av misnøye med de ordinære substitusjonslegemidlene i LAR, til å søke seg tilbake til LAR.

Sikkerhet

Det er risiko forbundet med at substitusjonslegemidler brukt i LAR havner på det illegale markedet. Det gjelder også langtidsvirkende morfintabletter. Forskrivning og bruk av langtidsvirkende morfintabletter i LAR vil derfor være underlagt de samme kravene til overvåkete inntak som øvrige substitusjonslegemidler. Langtidsvirkende morfintabletter med 24 timers doseringsintervall vil ha en mer gunstig risikoprofil enn Dolcontin med 8-12 timers intervall.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Legemiddelet vil i hvert fall og primært være aktuelt ved utilfredsstillende behandlingseffekt og/eller vesentlige bivirkninger av metadon og/eller buprenorfin. Det anslås at det vil kunne brukes av minst 5 % av den norske LAR-populasjonen, altså minst 400 – 500 pasienter.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Det er vist at LAR er svært kostnadseffektiv behandling. I Sverige ble det i 2008 beregnet at samfunnet sparer om lag 1,8 million svenske kroner per år per pasient i metadonprogrammet (Nilsson og Wadeskog 2008). Stabil behandling i LAR bidrar til redusert sykelighet og kriminalitet (Skeie 2011, Bukten 2012). At et økt antall pasienter får stabil behandling i LAR ved innføring av langtidsvirkende morfintabletter bidrar derfor til å redusere kostnadene i andre deler av helsetjenesten og på andre samfunnsområder. Det vil ikke bli økte kostnader til overvåkete inntak.

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

Som nevnt vil morfin tabletter med 24 timers virkning omfattes av [anbefaling om valg av substitusjonslegemiddel](https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/behandling-ved-opioidavhengighet/behandling-ved-opioidavhengighet#buprenorfin-og-metadon-anbefales-som-substitusjonslegemiddel-i-lar-ved-utilstrekkelig-behandlingseffekt-eller-vesentlige-bivirkninger-av-buprenorfin-og-metadon-bor-langtidsvirkende-morfin-vurderes-praktisk), dersom legemiddelet gjøres tilgjengelig i Norge.

1. 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.)

Bukten, A., Skurtveit, S., Gossop, M., Waal, H., Stangeland, P., Havnes, I., & Clausen, T. (2012). Engagement with opioid maintenance treatment and reductions in crime: a longitudinal national cohort study. *Addiction, 107*(2), 393-399. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03637.x

Degenhardt, L., Bucello, C., Mathers, B., Briegleb, C., Ali, H., Hickman, M., & McLaren, J. (2011). Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction, 106*(1), 32-51.

Ma, J., Bao, Y. P., Wang, R. J., Su, M. F., Liu, M. X., Li, J. Q., . . . Lu, L. (2018). Effects of medication-assisted treatment on mortality among opioids users: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. doi: 10.1038/s41380-018-0094-5 <https://www.nature.com/articles/s41380-018-0094-5>

Skeie, I., Brekke, M., Gossop, M., Lindbaek, M., Reinertsen, E., Thoresen, M., & Waal, H. (2011). Changes in somatic disease incidents during opioid maintenance treatment: results from a Norwegian cohort study. *BMJ Open, 1*(1), e000130.

Sordo, L., Barrio, G., Bravo, M. J., Indave, B. I., Degenhardt, L., Wiessing, L., . . . Pastor-Barriuso, R. (2017). Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Bmj, 357*, j1550. doi: 10.1136/bmj.j1550

Mattick RP, Breen C., Kimber J., Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence The Cochrane database of systematic reviews (2014)

Mosdøl A, Ding K.Y, Hov L. Alternative opioid agonists in the treatment of opioid de‐ pendence: a systematic review [Alternative opioidagonister i behandling av opioid‐ avhengighet: en systematisk oversikt, 2017]. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2017.

Nilsson I, Wadeskog A. Varje drogfri dag en framgång: SocioEkonomiskt Bokslut för Metadonprogrammet i Stockholm (2008). https://can.mikromarc.se/Mikromarc3/Web/detail.aspx?Unit=6465&db=can&Id=25981&SW=Wadeskog,%20Anders&SC=MV&LB=TI&MT=0&SU=6469&DG=0&ST=Normal&Browse=1&P=1

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

Produktnavn: Sevre-Long (Mundipharma)

Produktnavn: Substitol (Mundipharma)

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

Legemidlene har ikke markedsføringstillatelse i Norge. Det er heller foreløpig ikke søkt om dette. De har markedsføringstillatelse i flere europeiske land, bl.a. Sveits og Østerrike, sannsynligvis etter nasjonale godkjenninger og ikke etter gjennomgang i EMA.

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

[En brukerundersøkelse utført av brukerorganisasjonen ProLAR](https://prolarnett.no/wp-content/uploads/2021/12/Endelig-rapport-MASTER-proLAR-Nett-des-21.pdf) Nett undersøkte tilfredsheten av legemidlene pasientene i LAR brukte. Tilfredsheten er oppsummert i tabellform (s.34-35) og viste at det er et betydelig ønske blant brukerne om å få benytte morfintabletter som LAR medikament. Konklusjonen i kapittelet er som følger:

 *Dette bør føre til at helsemyndighetene jobber tett med legemiddelprodusentene og Statens legemiddelverk for å få importert et 24-timers preparat av morfin til Norge. Dette vil være spesielt viktig når diacetylmorfin fra 2022 blir tilgjengelig for brukere i Oslo og Bergen, slik at flere typer LAR legemidler blir reelt tilgjengelig for pasienter i hele landet.*

1. 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