

Metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetenesta

ID2019_060 Langtidsverkande
naltreksoninjeksjonar til bruk i LAR

Oppsummering av dokumentasjon

02-06-2020

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 dei blir tekne 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, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetenesta, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om å etablere og implementere det nye systemet, som skal bidra til meir rasjonell bruk av ressursane i helsetenestene.

Statens legemiddelverk har fått ansvar for å utarbeide hurtige metodevurderingar av einssilde legemiddel. Ei hurtig metodevurdering inneheld ei systematisk kunnskapsoppsummering av forskning på effekt og sikkerheit, og ei vurdering av konsekvensar, slik som budsjettkonsekvensar eller ressursallokering.

Legemiddelverket vurderer kvart av dei tre prioriteringskriteria nytte, ressursbruk og grad av alvor, og dessutan relativ effekt og meirkostnader samanlikna med relevante komparatorar. Resultatet blir vanlegvis presentert med ein kostnad–effekt-brøk.

Metodevurderingane av legemiddel skal støtte opp under kvalifiserte vedtak om eventuell innføring og bruk i spesialisthelsetenesta og dei prioriteringane som blir gjort på helseføretaksnivå. Legemiddelverket har ikkje mynde til å fatte vedtak i Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta. Legemiddelverkets rapport er del av grunnlaget til beslutningstakaren, Beslutningsforum, når dei vurderer dei tre prioriteringskriteria opp mot alvorsgraden til den aktuelle sjukdommen/tilstanden.

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

OPPSUMMERING

Føremål

Forenkla metodevurdering med oppsummering av tilgjengeleg informasjon om effekt, sikkerheit og kostnader for naltrekson depotinjeksjon (XR-NTX) i tråd med bestillinga ID 2019_060 Langtidsverkande naltreksoninjeksjonar til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR).

Bakgrunn

Naltrekson depotinjeksjon er ein opioidantagonist som blir administrert som ein intramuskulær injeksjon kvar fjerde veke. Denne oppsummeringa omhandlar behandling med XR-NTX i LAR for å beskytte mot tilbakefall hos pasientar som ønsker å avslutte bruk av opioidagonistar, eller som alternativ til opioidagonistbehandling frå oppstart i LAR. Oppsummeringa er utarbeida på bestilling frå Bestillerforum RHF og tar utgangspunkt i oppdatert kunnskap (retningslinjer og nyare vitenskaplege publikasjonar) på terapiområdet. Det er særleg lagt vekt på kunnskap som er relevant for norske forhold.

Utferding av marknadsføringsløyve (MT) frå europeiske legemiddelmyndigheter inneber at MT-innehavar kan marknadsføre produktet sitt i EU/EØS. Naltrekson depotinjeksjon er godkjend av FDA i USA til førebygging av tilbakefall av opioidavhengigheit og alkoholisme, men det er ikkje søkt om MT i EU/EØS for legemiddelet. Nytte-/risikoforholdet ved behandling med XR-NTX hos pasientar med opioidavhengigheit er følgeleg ikkje vurdert av europeiske legemiddelstyringsmakter.

Legar kan i enkelttilfelle søke om løyve til å bruke eit legemiddel som ikkje er godkjend i EU/EØS. Dette blir regulert gjennom såkalla godkjenningfritak. Legen som skriv ut legemiddelet har sjølv eit særleg ansvar for legemiddel på godkjenningfritak.

Oppsummeringa er *ikkje* ei vurdering av:

- Nytte-/risikoforhold, jamfør vurdering i samband med utferding av marknadsføringsløyve
- Kostnadseffektivitet
- Grunnlag for søknadar om godkjenningfritak ved Legemiddelverket
- Budsjettkonsekvensar

Opioidavhengigheit

Opioidavhengigheit er ei samling symptom kor følgene av rusmiddelbruk påverkar personen på ein slik måte at det har negativ verknad på livsførselen. Avhengigheit fører mellom anna til rus-sug, nedsett evne til avhald og åtferdskontroll, dysfunksjonelle emosjonelle reaksjonar og redusert evne til planlegging og gjennomføring. Bruk av heroin, det vanlegaste illegale opioidet på narkotikamarknaden i Noreg, er forbunde med omfattande somatisk og psykisk sjukdom. Anslått dødelegheit hos ubehandla heroinbrukarar ligg på 2-4 % årleg. Opioidavhengigheit har i nyare tid blitt definert som ein medisinsk tilstand som kan behandlast.

Behandling av opioidavhengighet i norsk klinisk praksis

Substitusjonsbehandling i LAR er den oftast nytta behandlinga ved opioidavhengighet i norsk klinisk praksis. Behandlinga inneber at opioidet pasienten er avhengig av blir erstatta med eit liknande preparat, i all hovudsak peroral metadon eller buprenorfin. Behandlinga er vist å kunne redusere forbruket av heroin og talet på dødsfall, samt betre livskvaliteten til pasientane. Substitusjonsbehandling er tilgjengeleg gjennom LAR som del av pakkeforløpet for rusbehandling, og det kliniske tilbodet er regulert gjennom nasjonale LAR-retningslinjer.

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

Pasientgrunnlag

Det finnest ingen sikre tal på kor mange opioidavhengige det er i Noreg, men talet på sprøytebrukarar er tidlegare vurdert til å ligge mellom 8 200 og 12 500 personar, og om lag 85 % av desse er heroinbrukarar. I underkant av 8 000 personar er under behandling for opioidavhengighet i LAR. Klinikarar Legemiddelverket har vore i kontakt med har estimert at om lag 400-800 opioidavhengige er aktuelle for behandling med XR-NTX på sikt. Dette inkluderer både pasientar som er under behandling i LAR og pasientar som i dag står utanfor LAR, men som ønsker behandling med XR-NTX gjennom LAR.

Alvorsgrad

Grad av alvor kan påverke om kostnadene ved behandling blir vurdert å stå i rimeleg forhold til nytta av behandlinga. Opioidavhengighet kan gi alvorlege fysiske og psykiske plager, men Legemiddelverket har denne metodevurderinga ikkje gjort noko kvantitativ utrekning av alvorsgrad.

Effektdokumentasjon

Effekten av XR-NTX er undersøkt i ein norsk randomisert multisenterstudie som samanliknar XR-NTX og buprenorfin-nalokson over ein 3-månaders periode. Naltrekson depotinjeksjon har også blitt samanlikna med buprenorfin-nalokson og dagens standardbehandling i amerikanske studiar, samt placebo i russiske studiar. I tillegg er det utført fleire einarma oppfølgingsstudiar. Studiane som samanliknar XR-NTX og buprenorfin-nalokson konkluderer med stor grad av samsvar mellom behandlingane når det gjeld retensjon i behandling, bruk av opioid og andre illegale rusmiddel, samt rus-sug etter heroin i studieperioden. Oppfølgingsstudiane tyder på at oppnådd reduksjon i bruk av opioid og andre rusmiddel held seg ved vidare behandling, men det er ikkje konkludert med omsyn til effekt ved langtidsbruk av XR-NTX eller i perioden etter behandling er avslutta.

Sikkerheit

Mindre alvorlege biverknader er vanlege, og i dei kliniske studiane var det fleire abstinensrelaterte biverknader hos pasientar som fikk XR-NTX samanlikna med dei som fikk buprenorfin-nalokson. Studiane rapporterer om få alvorlege biverknader, men komplikasjonar på injeksjonsstaden førekjem. Det blei ikkje

observert overdosar i den norske hovudstudien, [REDACTED]
 [REDACTED] Ein amerikanske studie rapporterer om lag like mange overdosar blant pasientar som fekk XR-NTX og buprenorfin-nalokson. Det manglar sikkerheitsdata ved langtidsbruk.

Kostnader og budsjettkonsekvensar

Sykehusinnkjøp-LIS har i samband med denne metodevurderinga utarbeida eit prisnotat med forenkla budsjettrekningar. Legemiddelverket har ikkje rekna på budsjettkonsekvensar, men har utført ei forenkla kostnadsestimering basert på prisen av XR-NTX på den amerikanske marknaden. Sidan XR-NTX ikkje har MT er det ikkje etablert nokon maksimalpris. Uregistrerte legemiddel har også vesentleg høgare apotekavanse enn legemiddel som er marknadsførte i Noreg. Prisen på XR-NTX er føljegleg svært usikker.

Tabell 1. Gjennomsnittleg kostnad per pasient per år (maks AUP. eks. mva).

	Buprenorfin/ nalokson sublingvaltablettar	Buprenorfin depotinjesjon	Naltrekson depotinjesjon
Legemiddelkostnad	kr 17 281,1	kr 58 217,3	kr 165 120,0
Delutlevering LAR	kr 2 027,6	kr -	kr -
Overvaka inntak	kr 22 164,0	kr -	kr -
Månadleg administrasjonsgebyr	kr 3 030,0	kr -	kr -
Administrasjonskostnad subkutane injeksjonar	kr -	kr 1 464,0	kr 1 464,0
Totalt	kr 44 502,3	kr 59 681,3	kr 166 584,0

Avsluttande merknader

Det er lite informasjon tilgjengeleg om utfall ved langtidsbehandling og etter at behandling med XR-NTX er avslutta. Legemiddelverket har ikkje vurdert om behandling med XR-NTX vil vere kostnadseffektiv, men har identifisert nokre førehald som kan påverke kostnadane ved ei eventuell innføring. Sidan XR-NTX blir administrert som ein månadleg injeksjon kan ein rekne med lågare administrasjonskostnader enn ved bruk av perorale substitusjonslegemiddel som krev overvaka og hyppigare inntak. Det er truleg legemiddelkostnadene som vil vere det kostnadsdrivande elementet ved innføring. Sidan XR-NTX blokkerer verknaden av opioidagonistar og er formulert som depotinjesjon, har klinikarar påpeikt at behandling kan gi gevinstar av samfunnsøkonomisk art og i form av betra utsikter til rehabilitering utan trong til medikamentell behandling som ikkje blir fanga opp av utfallsmåla i dei kliniske studiane.

INNHALD

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALD	6
LOGG	8
ORDLISTE OG SENTRALE OMGREP	9
1 BAKGRUNN.....	10
1.1 PROBLEMSTILLING	10
1.2 OPIOIDAVHENGIGHEIT.....	10
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	11
1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP	11
1.4 BEHANDLING AV OPIOIDAVHENGIGHEIT	11
1.4.1 Behandling med naltrekson depotinjeksjon.....	11
1.4.2 Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis.....	12
1.4.3 Tilgjengeleg behandling.....	14
1.4.4 Behandling med metadon mikstur.....	14
1.4.5 Behandling med buprenorfin sublingvaltablettar.....	14
1.4.6 Behandling med buprenorfin depotinjeksjon.....	15
1.4.7 Behandling med buprenorfin-nalokson sublingvaltablettar	16
1.4.8 Plassering av naltrekson depotinjeksjon i behandlingstilbodet	16
2 KLINISK DOKUMENTASJON	18
2.1 SKILDRING AV PUBLISERT KLINISK FORSKING	18
2.2 OVERSIKT OVER PUBLISERTE KLINISKE STUDIAR	18
2.3 PÅGÅANDE STUDIAR	22
3 PICO.....	24
3.1 PASIENTPOPULASJON	24
3.2 INTERVENSJON OG KOMPARATOR	24
3.3 UTFALLSMÅL.....	25
3.3.1 Effekt.....	26

3.3.2	<i>Biverknader og sikkerheit</i>	28
4	HELSEØKONOMISK DOKUMENTASJON OG KOSTNADER.....	30
5	RAMMEVERK FOR LEGEMIDDEL UTAN MARKNADSFØRINGSLØYVE	32
6	OPPSUMMERING OG DISKUSJON	33
7	REFERANSAR	36
	VEDLEGG 1: LITTERATURSØK	42
	VEDLEGG 2: KOMMENTARAR FRÅ FORSLAGSSTILLAR/FORSKARAR	55

LOGG

Bestilling:	<i>ID 2019_060 Langtidsverkande naltreksoninjeksjonar til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)</i>	
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for langtidsvirkende naltreksoninjeksjoner til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR).	
Forslagstillar:	Helsedirektoratet v/Christian Ohldieck	
Forskarar innan fagfeltet	Kristin Solli og Lars Tanum v/Senter for rus- og avhengigheitsforskning/ Akershus universitetssjukehus	
Virkestoff:	Naltrekson depotinjeksjon	
Indikasjon:	Opioidavhengigheit	
Prosess		
Metodevurdering bestilt av Nye metoder:	17.06.2019	
Klinikarar kontakta for første gang:	03.04.2020	
LIS kontakta for første gang av Legemiddelverket:	11.03.2020	
Rapport ferdigstilt:	02.06.2020	
Saksbehandlingstid:	351 dagar frå bestillingstidspunkt	
Saksuttreiar:	Gudrun Seeberg Boge	
Kliniske ekspertar:	Camilla Holter Huseby, overlege og medisinskfagleg rådgjevar, Oslo universitetssjukehus HF, Seksjon ruspoliklinikkar Christian Ohldieck, spesialist i rus- og avhengigheitsmedisin, assisterande seksjonsleiar i Avdeling for rusmedisin, LAR, i Helse Bergen HF	
<p>Legemiddelverket har ansvaret for dokumentasjonen som ligg til grunn for rapporten og er fullt ut ansvarleg for innhaldet. Legemiddelet har ikkje marknadsføringsløyve i Europa/EØS og rettshavar for legemiddelet har ikkje vore involvert. Forskarane involverte i dei norske kliniske studiane med bruk av naltrekson depotinjeksjon i klinisk praksis har kome med innspel i saka. Kliniske ekspertar eller forskar har ikkje vore involvert i noko konsensusprosess eller hatt noko «peer-review» funksjon i arbeidet med rapporten.</p>		

ORDLISTE OG SENTRALE OMGREP

AHUS	Akershus universitetssjukehus
BP-NLX	Buprenorfin-nalokson
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
IV	Intravenøs
LAR	Legemiddelassistert rehabilitering
MVA	Meirverdiavgift
NaltRec	Norwegian XR-NTX Recovery study
RHF	Regionalt helseføretak
SERAF	Senter for rus- og avhengighetsforskning, Universitetet i Oslo
Sykehusinnkjøp-LIS	Sykehusinnkjøp RHF, avdeling for legemiddel
TSB	Tverrfagleg spesialisert rusbehandling
VAS	Visual Analog Scale
QALYs	Kvalitetsjusterte leveår
QoL	Livskvalitet
XR-NTX	Naltrekson depotinjeksjon (Extended-release naltrekson)

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Denne forenkla metodevurderinga oppsummerer tilgjengeleg informasjon, kliniske data og kostnader for naltrekson depotinjeksjon (XR-NTX) i tråd med bestillinga ID 2019_060 Langtidsverkande naltreksoninjeksjonar til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR). Helsedirektoratet har fremma forslag om hurtig metodevurdering på bakgrunn av erfaringar frå bruk av XR-NTX i aktuell pasientgruppe i samband med nasjonale kliniske studiar. Legemiddelet har ikkje marknadsføringsløyve i EU/EØS, men er godkjend av FDA i USA til førebygging av tilbakefall av opioidavhengigheit og alkoholisme under handelsnamnet Vivitrol (1). Sidan det ikkje er søkt om MT i EU/EØS, er nytte-/risikoforholdet ved behandling med XR-NTX vurdert av FDA, men ikkje av EMA.

Oppsummeringa baserer seg på tilgjengelege retningslinjer, rapportar, vitenskaplege publikasjonar og innspel frå kliniske ekspertar og forskarar innan fagområdet. Det er særleg lagt vekt på kunnskap som er relevant for norske forhold.

Oppsummeringa er *ikkje* ei vurdering av:

- Nytte-/risikoforhold, jamfør vurdering i samband med utferding av marknadsføringsløyve
- Kostnadseffektivitet
- Grunnlag for søknadar om godkjeningsfritak ved Legemiddelverket
- Budsjettkonsekvensar. Sykehusinnkjøp-LIS har i samband med denne metodevurderinga utarbeida eit prisnotat med forenkla budsjettrekningar.

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 påskjøningssystema 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 (2). Opioidbruk over tid fører til avhengigheit, auka toleranse og abstinenssymptom, og opioidavhengigheit har i nyare tid blitt definert som ein medisinsk tilstand som kan behandlast (3). 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 (3). Anslått dødelegheit hos ubehandla heroinbrukarar ligg på 2-4 % årleg. Av norske overdosedødsfall i 2017 skuldast 20 % heroininntak, mens 22 % skuldast metadon (4).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Det finnest ingen sikre tal på kor mange opioidavhengige det er i Noreg, men talet på sprøytebrukarar blei vurdert til å ligge mellom 8 200 og 12 500 personar i 2005 (5). Av desse var om lag 85 % heroinbrukarar. Senter for rus- og avhengigheitsforskning samlar systematisk inn data som gir eit godt grunnlag for å vurdere pasientgrunnlaget i LAR (4). Ved utgangen av 2018 var det 7 762 personar under behandling for opioidavhengigheit i LAR i Noreg, 57 % i Helse Sør-Øst, 27 % i Helse Vest, 8 % i Helse Midt-Noreg og 8 % i Helse Nord-Noreg. Mens det tidlegare var lang ventetid i LAR, er det no nesten ingen pasientar som må vente på behandling. Det kliniske miljøet Legemiddelverket har vore i kontakt med påpeiker at sidan XR-NTX er antagonistbehandling, og behandlingsprinsippet skil seg frå substitusjonsbehandlinga med opioidagonistar som er tilgjengeleg i dag, er bruken i klinisk praksis både forbunden med usikkerheit og moglegheiter som ikkje er fullt ut kartlagde. Legemiddelverket skal i denne bestillinga vurdere XR-NTX til bruk i LAR. Klinikarane meiner at legemiddelet også kan vere aktuelt for opioidavhengige som i dag står utanfor LAR, til dømes i samband med avslutting av soningsopphald eller behandlingsopphald i institusjon. Desse vurderingane er støtta av funna i dei nasjonale kliniske studiane, kor ein vesentleg del av studiepopulasjonen var pasientar som i utgangspunktet var utanfor LAR (sjå avsnitt 3.1). Basert på innspela frå klinikarane estimerer Legemiddelverket at 400-800 opioidavhengige er aktuelle for behandling med XR-NTX i LAR på sikt.

Klinikarane poengterer også at XR-NTX også kan ha ein plass i behandling av til dømes yngre personar som nyttar opioid, men som ikkje har utvikla avhengigheitssyndrom og som derfor ikkje er i målgruppa til LAR. Hos denne pasientgruppa kan XR-NTX potensielt motverke ein eventuell vidare bruk av opioid og følgeleg utvikling av opioidavhengigheit.

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 Behandling med naltrekson depotinjeksjon

Vivitrol (XR-NTX) fekk marknadsføringsløyve for behandling av alkoholavhengigheit i USA 13.04.2006. Indikasjonen blei utvida til å gjelde opioidavhengigheit 12.10.2010 (6). Sidan XR-NTX ikkje har marknadsføringsløyve i Noreg eller EU, er informasjonen henta frå FDA-godkjend produktinformasjon for Vivitrol (1).

- Indikasjon
Førebygging av tilbakefall av opioidavhengigheit, etter avrusing. Bør berre nyttast saman med psykososial behandling.
- Verknadsmekanisme

Naltrekson er ein full opioidantagonist med høg affinitet for μ -reseptorane i hjernen. Medikamentet gir ei tilnærma fullstendig blokkering av dei euforiske, sedative og smertelindrande effektane av opioidagonistar, inkludert heroin, og mogelegheita for overdose blir blokkert. Naltrekson depotinjeksjon blokkerer effektane av opioidagonistar i om lag 28 dagar etter administrasjon.

- **Dosering**
Anbefalt dosering av XR-NTX er 380 mg intramuskulært som gluteal injeksjon, kvar 4. veke eller ein gong i månaden. Ein bør byte frå venstre til høgre glutealregion for kvar injeksjon. For å unngå abstinenssymptom må XR-NTX berre administrerast til pasientar som har vore gjennom fullstendig avrusing, tidlegast 7-10 dagar etter siste inntak av opioid.
- **Biverknader**
Dei vanlegaste biverknadene hos opioidavhengige pasientar (førekomst $\geq 2\%$ hos pasientar behandla med Vivitrol og minst dobbelt så vanlege som ved placebo) er auka leverenzym og smerter på injeksjonsstaden, influensaliknande symptom, søvnevanskar og tannpine. Når XR-NTX blir seponert og blokkeringa av opioidreseptorane forsvinn, vil pasienten respondere på lågare dosar av opioid enn tidlegare. Dette aukar risikoen for mogeleg livstruande overdose i fasen etter seponering av naltrekson.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis

Behandling av opioidavhengigheit har tradisjonelt tatt utgangspunkt i terapi kombinert med psykososial rehabilitering. Slik behandling åleine er vurdert å ha ei avgrensa effekt og mange av pasientane fell tilbake til rusmiddelbruk (3). Mange land i Europa har derfor nytta opioidhaldige legemiddel som metadon og buprenorfin til skadereduksjon og behandlingstiltak for pasientgruppa, såkalla substitusjonsbehandling (7). Substitusjonsbehandling med metadon blei tilgjengeleg i Noreg i 1998, frå 2001 under namnet Legemiddelassistert rehabilitering. I 2002 blei også buprenorfin systematisk tatt i bruk. Noreg er i dag blant dei landa i Europa som har best utbygd tilbod innan substitusjonsbehandling for opioidavhengige. Det kliniske tilbodet i LAR er regulert gjennom gjeldande nasjonale retningslinjer (2010) og er organisert som samarbeid mellom helseføretakas eining for rusbehandling og helse- og sosialtenesta i bustadkommunen til pasienten (3). Frå 1. januar 2019 blei pakkeforløp for behandling av psykisk helse og rus i Noreg innført (8). Pakkeforløpet for rusbehandling (tverrfagleg spesialisert rusbehandling, TSB) skal sikre pasientar og pårørande eit heilskapleg og føreseieleg behandlingstilbod, mellom anna med ein individuelt tilpassa behandlingsplan (9). 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 (3).

Substitusjonsbehandling har vist seg å redusere forbruket av heroin og talet på dødsfall, samt betre livskvaliteten til pasientane (3). Dersom behandlinga blir kombinert med psykososial rehabilitering, aukar effekten (3). Av pasientane som får substitusjonsbehandling i LAR er det rapportert at om lag 30 % ikkje nyttar illegale rusmiddel eller misbruk alkohol (4), mot rundt 100 % hos dei som ikkje står på behandling (10). 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 (11). Risikoen for dødelege overdosar var særleg høg for personar under 35 år, men blei halvert ved LAR-behandling (12). 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 i sjukehus samanlikna med før dei fekk substitusjonsbehandling (13). Substitusjonsbehandling er også vist å redusere risikoen for smittsame sjukdomar og har bidrege til at injeksjonsbruk av heroin har falt dei seinare åra (7). Studiar frå fleire land viser at behandlinga kan føre til redusert kriminalitet (14).

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). Retensjon i behandling er ein viktig kvalitetsindikator for substitusjonsbehandling (15). Retensjonen i LAR har vore stabilt høg over fleire år; I 2018 var retensjonen 92 % (rekna som pasientar i behandling i forhold til summen av dei som var i behandling ved begynninga av året og dei som slutta i løpet av året) (4). 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 (16).

Sidan substitusjonslegemiddel er sterkt avhengigheitsskapande og har stor gateverdi, er utlevering underlagt streng kontroll, og føremål, inntak og utskrivning er regulert i LAR-forskrifta (17). Helseføretaka dekker i dag utgiftene til LAR over dei ordnære budsjetta (4). Dei nasjonale retningslinjene seier at substitusjonsbehandling normalt ikkje skal vere førstevealet i behandling av opioidavhengigheit, med mindre ein etter ei heilskapleg vurdering finn at LAR vil vere det best eigna og forsvarlege behandlingalternativet for pasienten (3). 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 (3). I kombinasjon med nalokson gir buprenorfin også mindre risiko for misbruk. Sidan det er påvist auka risiko for død ved avslutning av behandling, anbefaler retningslinjene tett oppfølging av pasientar som sjølv ønsker å avslutte behandlinga (3). I 2018 blei 45 % av pasientane i LAR behandla med buprenorfin, 37 % med metadon og 16 % med buprenorfin-nalokson (4). 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. Fastlegane har ofte hovudansvaret for den medikamentelle behandlinga av dei eldre pasientane, mens dei yngre pasientane i større grad blir behandla i spesialisthelsetenesta. Dette heng saman med at ei målsetting om rusfridom er vanlegare hos yngre. Også kjønn er av betydning for 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 (4).

Frå februar 2019 blei det sett i verk ei anbodsordning for innkjøp av legemiddel til bruk i substitusjonsbehandling i LAR (LIS-LAR). I anbefalingane frå anbudet er preparata rangerte etter pris,

fordelt på verkestoff (buprenorfin, buprenorfin/nalokson og metadon) og formulering (depotinjeksjon, sublingvaltablett, tablett og mikstur) (18).

1.4.3 Tilgjengeleg behandling

Pasientane som vil vere aktuelle for behandling med XR-NTX er opioidavhengige som ønsker opioidantagonistbehandling. Dette inkluderer både pasientar i LAR som ønsker å avslutte substitusjonsbehandling med opioidagonistar (metadon, buprenorfin og buprenorfin-nalokson) og opioidavhengige utanfor LAR som av ulike grunnar ønsker XR-NTX-behandling gjennom LAR. Sistnemnde gruppe har i dag ingen tilgjengeleg behandling utover terapi og psykososiale støttetiltak. Ikkje-medikamentelle behandlingstilbod er ein integrert del av dagens behandling og tilgangen er regulert gjennom pakkeforløpet for rusbehandling. Terapeutiske tilnærmingar inkluderer mellom anna miljøterapi, kognitiv åtferdsterapi og mentaliseringsbasert terapi (3).

Doseringane som er gjevne i kap. 1.4.4-1.4.7 er henta frå preparatomtalane til legemidla.

Legemiddelverket gjer oppmerksom på at desse kan skilje seg noko frå prosedyrar ([buprenorfin depotinjeksjon](#)) og anbefalingar i LAR-retningslinjene ([metadon og buprenorfin](#)).

1.4.4 Behandling med metadon mikstur

- Indikasjon
Substitusjonsbehandling ved opioidavhengigheit, som ledd i medisinsk, psykologisk og sosial behandling.
- Verknadsmekanisme
Metadon er ein opioidagonist som bind seg til opioidreseptorar i hjernen, beinmargen og nervesystemet, med høg affinitet til μ -reseptorar, og kan redusere eller eliminere effektar av andre opiat. Verknaden liknar morfin, men metadon har mindre sedativ effekt.
- Dosering
Innleiande dose er vanlegvis 10-30 mg, følgd av ein auke i trinn på 10 mg over 3 veker, vanlegvis til 70 eller 80 mg. Etter ein 4-vekers stabiliseringsperiode, blir dosen justert til pasienten ikkje har rustring eller symptom på abstinens. Vanleg dose er 60-120 mg dagleg. Dosen blir bestemt etter klinisk vurdering, støtta av overvaking av plasmanivå. Metadon blir vanlegvis administrert 1 gang dagleg, og høgaste anbefalte dose er 150 mg dagleg. Pasienten skal overvakast ved doseaukingar.
- Biverknader
Dei vanlegaste biverknadane inkluderer forstopping, kvalme, sveitting og abstinenssymptom. Ved langvarig bruk blir gradvis biverknadene mindre, men forstopping og sveitte er ofte vedvarande. Langvarig bruk kan føre til morfinliknande avhengigheit.

For meir utfyllande informasjon om behandling og sikkerheitsprofil, visast det til preparatomtalen for Metadon mikstur (19). Metadon er også tilgjengeleg som tablettar (20).

1.4.5 Behandling med buprenorfin sublingvaltablettar

- Indikasjon
Substitusjonsbehandling ved opioidavhengigheit, som ledd i medisinsk, psykologisk og sosial behandling.

- Verknadsmekanisme
Buprenorfin er ein partiell opioidagonist/-antagonist som bind seg til opioidreseptorar. Effekten i vedlikehaldsbehandling av opioidavhengige skuldast sakte, reversibel binding til μ -reseptorar i hjernen som over ein lengre periode kan redusere behovet for ulovlege opioid.
- Dosering
Anbefalt startdose er 2-4 mg buprenorfin. Dosen blir gradvis justert etter klinisk effekt. Dosetitrering i trinn på 2-8 mg buprenorfin blir vurdert ut frå den kliniske og psykologiske statusen til pasienten. Maks. daglig dose skal ikkje overstige 24 mg buprenorfin.
- Biverknader
Dei vanlegaste biverknadane inkluderer hovudverk, kvalme, overdriven sveitting, søvnlause, abstinenssymptom og smerter.

For meir utfyllande informasjon om behandling og sikkerheitsprofil, visast det til preparatomtalen for Subutex (21).

1.4.6 Behandling med buprenorfin depotinjeksjon

- Indikasjon
Behandling mot avhengigheit av opioid, innanfor ramma av medisinsk, psykologisk og sosial behandling.
- Verknadsmekanisme
Buprenorfin er ein partiell opioidagonist/-antagonist som bind seg til opioidreseptorar. Effekten i vedlikehaldsbehandling av opioidavhengige skuldast sakte, reversibel binding til μ -reseptorar i hjernen som over ein lengre periode kan redusere behovet for ulovlege opioid.
- Dosering
Administrerast som subkutan injeksjon av helsepersonell. For å unngå å framkalle abstinenssymptom hos pasientar som brukar heroin eller korttidsverkande opioid, må den første dosen av buprenorfin depotinjeksjon ikkje bli administrert før minst 6 timar etter at pasienten sist brukte opioid. Buprenorfin depot kan administrerast vekevis eller månadsvis. For pasientar som ikkje får buprenorfin frå før er anbefalt startdose 16 mg, og måldosen den første behandlingsveka 24 eller 32 mg. Pasienten kan gå over til månadleg behandling når pasienten er stabilisert på vekevis behandling over fire veker eller meir. Pasientar som blir behandla med sublingval buprenorfin kan bytte direkte til vekevis eller månadleg behandling med buprenorfin depotinjeksjon. Vekevis dosering er frå 8 og 32 mg, og månadleg frå 64 til 128 mg. Maksimal månadleg dose er 128 mg.
- Biverknader
Dei vanlegaste biverknadane inkluderer hovudverk, kvalme, overdriven sveitting, søvnlause, abstinenssymptom og smerter.

For meir utfyllande informasjon om behandling og sikkerheitsprofil, visast det til preparatomtalen for Buvidal (22).

1.4.7 Behandling med buprenorfin-nalokson sublingvaltablettar

- Indikasjon
Substitusjonsbehandling ved opioidavhengigheit, som ledd i medisinsk, psykologisk og sosial behandling. Hensikta med nalokson er å forhindre misbruk. Behandlinga er tiltenkt vaksne og ungdom >15 år som har akseptert behandling for opioidavhengigheit.
- 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, men ved iv. administrering har nalokson ein opioid antagonisteffekt, som gir abstinens hos opioidavhengige. Dette motverkar intravenøst misbruk av preparatet.
- Dosering
Anbefalt startdose er 1-2 sublingvaltablettar 2 mg/0,5 mg. Dosetitrering i trinn på 2-8 mg buprenorfin blir vurdert ut frå den kliniske og psykologiske statusen til pasienten. Maks. dagleg dose skal ikkje overstige 24 mg buprenorfin. Etter stabilisering kan doseringsfrekvensen reduserast til annankvar dag. Pasienten tar då det som svarer til 2 gongar den individuelt titrerte daglege dosen kvar 2. dag, og er dosefri kvar 2. dag. Nokre pasientar kan doserast 3 gongar per veke.
- Biverknader
Dei vanlegaste biverknadane inkluderer forstopping, kvalme, auka sveitteproduksjon, hovudverk, søvnlause og abstinenssymptom.

For meir utfyllande informasjon om behandling og sikkerheitsprofil, visast det til preparatomtalen for Suboxone (23).

1.4.8 Plassering av naltrekson depotinjeksjon i behandlingstilbodet

Substitusjonsbehandling fjernar ikkje opioidavhengigheiten hos pasientane (10). Til trass for at opioidavhengige kan klare seg i lengre periodar utan rusmiddel, som ved opphald i fengsel eller i behandlingstilbodet, viser studiar at risikoen for tilbakefall etter behandlingsavbrot er høg, både blant dei som er rusfrie ved behandlingsavslutning og særleg blant dei som ikkje er stabilisert før avbrot i behandlinga (15, 24). Berre eit mindretal av pasientane som sluttar i LAR gjer dette etter ei planlagt nedtrapping og i stabil rusfridom, dei fleste avbryt behandlinga i ein periode med pågåande rusmiddelbruk og behandlingsproblem (25). I eit pasientmateriale frå Vest-Agder avslutta 22 % (103/469 pasientar) LAR-behandlinga, men dei fleste kom tilbake i LAR i løpet av dei første åra etter LAR-avbrotet. Om lag 10 % av dei som avslutta, typisk etter langvarig rusdom med planlagt nedtrapping, levde eit stabilt og langvarig rusfritt liv (16).

Behandling med XR-NTX skil seg frå vedlikehaldsbehandling med opioidagonistar ved at opioidreseptorane blir blokkerte slik at bruk av opioidagonistar ikkje vil ha effekt i behandlingsperioden. For pasientar som i dag avsluttar bruk av heroin eller substitusjonslegemiddel heilt, vil XR-NTX derfor kunne nyttast for å beskytte mot tilbakefall og overdosar etter avslutta vedlikehaldsbehandling. Sidan XR-NTX blir administrert som injeksjon ein gong i månaden, mens dei mest brukte substitusjonslegemidla i

dag krev hyppigare administrering med overvaka inntak, kan XR-NTX enklare kombinerast med aktivitetar i dagleglivet. Tilsvarande gjeld for buprenorfin formulert som depotinjeksjon, som nyleg blei inkludert som ein del av LAR-tilbodet (18). Klinikarane Legemiddelverket har vore i kontakt med meiner at XR-NTX i hovudsak vil vere aktuelt for pasientar som er motiverte for å avslutte substitusjonsbehandling med opioidagonistar innan LAR eller som ikkje ønsker, eller er aktuelle for, slik behandling (sjå avsnitt 3.1 for grunngjeving). For pasientar som bytter frå substitusjonsbehandling med opioidagonistar vil derfor innføring av XR-NTX kunne erstatte dagens behandling, men sidan klinikarane meiner dette berre vil vere aktuelt for ein avgrensa del av dagens LAR-pasientar, vil XR-NTX i noko større grad komme i tillegg til dagens behandling og medverke til å utvide behandlingstilbodet til pasientgruppa.

2 KLINISK DOKUMENTASJON

2.1 SKILDRING AV PUBLISERT KLINISK FORSKING

Naltrekson tablettar er marknadført i Noreg (26), men peroral behandling krev dagleg administrasjon og studiar har vist at relativt få opioidbrukarar har vore interessert i slik behandling. Samstundes har retensjon i behandling med naltrekson tablettar vore låg samanlikna med opioidagonistar (27, 28).

Grunna slike utfordringar har ulike langtidsverkande formuleringar blitt utvikla, og både implantat som frigir naltrekson gradvis over 3 eller 6 månader og intramuskulære depotinjeksjonar er utprøvd i kliniske studiar. Sidan implantat krev ein kirurgisk prosedyre, er depotinjeksjonar enklare å administrere (27). Dei gjeldande WHO-retningslinjene frå 2009 om behandling av opioidavhengigheit konkluderte med at det var for lite forskning på dei langtidsverkande formuleringane til å kunne anbefale bruk i behandling (29), men fleire kliniske studiar er utførte dei seinare åra. Retningslinjene er følgeleg ikkje oppdaterte med omsyn til resultatane frå nyare behandlingsstudiar. Det er utført fleire norske studiar leia av forskarar ved SERAF/Universitet i Oslo. Den norske pivotale, multisenterstudien av Tanum et al. (2017) (i det vidare XR-NTX-studien) blei starta ved Senter for rus- og avhengigheitsforskning (SERAF) i samarbeid med fem helseføretak (Akershus universitetssjukehus, Oslo universitetssjukehus, Sjukehuset i Vestfold, Stavanger universitetssjukehus og Haukeland universitetssjukehus) i 2012 og samanliknar XR-NTX og BP-NLX (25). I om lag same tidsrom blei XR-NTX og BP-NLX samanlikna i ein randomisert klinisk studie i USA, X:BOT-studien (23). Naltrekson depotinjeksjon har også blitt samanlikna mot placebo i russiske studiar (21) og dagens standardbehandling i amerikanske studiar (22, 32).

Forskjellar i samfunnsforhold påverkar i kor stor grad forskingsresultat frå andre land er generaliserbare til norske forhold og mykje av den kliniske forskinga på XR-NTX er utført i Russland og USA. I Russland er substitusjonsbehandling med opioidagonistar, som metadon og buprenorfin, forbode, og i USA er langtids rusbehandling hovudsakeleg ikkje ei offentleg oppgåve, slik det er i Noreg. Mange amerikanske opioidavhengige står derfor utan eit behandlingstilbod (27). Slike forskjellar gjer at kliniske studiar utført i Russland og USA berre til ein viss grad vil vere generaliserbare til norske forhold. I denne metodevurderinga er det følgeleg lagt særleg vekt på kunnskap som er relevant for forholda i Noreg, men resultatane frå internasjonale studiar er likevel presentert for å supplere den norske forskinga.

2.2 OVERSIKT OVER PUBLISERTE KLINISKE STUDIAR

Eit litteratursøk er gjennomført på oppdrag frå Legemiddelverket i følgjande databasar: Cinahl, Cochrane, CRD, Embase, Epistemonikos, Ovid og Web of Science. Søket blei avgrensa til systematiske oversikter for perioden 2010-2016, mens norske og engelskspråklege primærstudiar også blei inkludert for perioden 2017-2020. Sjå Vedlegg 1 for detaljar kring søkestrategi. I utval av studiar frå litteratursøket er det fokusert på relevans av norske forhold. Utvalet er derfor ikkje gjennomgåande systematisk med førehandsdefinerte inklusjons- og eksklusjonskriterier. For vurdering av norske og internasjonale primærstudiar eldre enn 2017, er SERAF-rapporten «Oppdatering av kunnskapsstatus om bruk av naltrekson i behandling av opioidavhengigheit» av Solli og Tanum frå 2018 (27) lagt til grunn. Ut frå desse føresetnadane utgjer fase III randomiserte kontrollerte studiar som rapporterer klinisk effekt og sikkerheit

for XR-NTX det primære dokumentasjonsgrunnlaget, mens einarma oppfølgingsstudiar og studiar som rapporterer effekt av XR-NTX i «real world» kliniske settingar er nytta som supplerande informasjon. Konferansepresentasjonar, kasusrapportar og lesarinnlegg er ikkje lagt til grunn.

Dei pivotale kliniske studiane av XR-NTX er typisk samansett av ein kortare randomisert fase etterfølgd av ein lengre einarma oppfølgingsperiode. Tidsramma for studiane er som regel relativt kort, vanlegvis 3-12 månader. Dei mest sentrale internasjonale og norske randomiserte kliniske fase III-studiane er presenterte i Tabell 2.

Tabell 2. Oversikt over relevante internasjonale og norske kliniske studiar

Studie	Studiedetaljar	Inklusjon- og eksklusjonskriterier	Grunnline-karakteristikkar	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
Krupitsky et al., 2011 (30) N = 250	<p>Design: Multisenter, randomisert, placebo-kontrollert, dobbel-blind</p> <p>Intervensjon: 380 mg XR-NTX kvar 4. veke</p> <p>Komparator: Placebo injeksjon kvar 4. veke</p> <p>Setting: 13 kliniske senter i Russland</p> <p>Lengde: 24 veker (+ 52 veker oppfølging (31))</p>	<p>Inklusjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaksne (> 18 år) med opioidavhengigheit • Gjennomført avrusing (≤30 dagar), utan bruk i minst 7 dagar • Søkjer behandling frivillig <p>Eksklusjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kriminelle • AIDS • Alvorlege komorbiditetar • Positiv naloksontest (auke i vitale teikn eller abstinenssymptom) • Psykose, bipolar sjukdom, alvorleg depresjon • Avhengigheit (siste år) av andre narkotiske stoff enn heroin. 	<p>Gjennomsnittsalder: 29,4 – 29,7 år</p> <p>Etnisk gruppe: 99,2 % kvite</p> <p>Kjøn: 88,0 % menn 12 % kvinner</p> <p>Primære heroin-misbrukarar: 88,4 %</p> <p>Gjennomsnittleg opioid-avhengigheit: 9,1 – 10,0 år</p> <p>Gjennomsnittleg lengde på avgifting: 18 dagar</p>	<p>Responsprofil for bekrefta abstinens gjennom veke 5–24, vurdert ved urintestar og eigenrapporterte ring dagar utan opioidbruk</p>	<p>Tal på dagar utan bruk av opioid, craving score, dagar i retensjon og tilbakefall til opioid-avhengigheit</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Noverande alkoholavhengigheit • Positiv urinprøve for kokain eller amfetamin • Naltreksonbruk siste 6 månader • Graviditet eller amming 			
<p>Lee et al., 2016 (32)</p> <p>N = 308</p>	<p>Design: Multisenter, randomisert, open</p> <p>Intervensjon 380 mg XR-NTX kvar 4. veke</p> <p>Komparator: Standard ikkje-medikamentell behandling</p> <p>Setting: 5 forskingsinstitusjonar i USA</p> <p>Lengde: 24 veker</p>	<p>Inklusjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaksne (18-60 år) med opioidavhengigheit • Kriminelle • Preferanse for antagonistbehandling • Opioidfri (bekrefta med urinprøve) • Bur utanfor institusjon <p>Eksklusjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alvorleg rus- eller alkoholavhengigheit • Ubehandla psykisk eller somatisk sjukdom • Kronisk smerte som krev opioidbehandling • Overdose siste 3 år • Graviditet eller amming 	<p>Gjennomsnittsalder: 44,4 – 43,2 år</p> <p>Etnisk gruppe: 19,8 % kvite</p> <p>Kjøn: 84,7 % menn 15,3 % kvinner</p> <p>Primære heroinmisbrukarar: 88,3 %</p> <p>Ikkje nytta opioid siste 30 dagar: 65,6 %</p> <p>Behov for avrusing for å kunne delta i studien: 8,8 %</p>	<p>Tid til opioidtilbakefall (minst 10 dagar med bruk av opioid innan ein 28-dagars periode) vurdert ved sjølvrapportering eller urinprøver innsamla annankvar veke.</p>	<p>Bruk av alkohol- og andre rusmiddel, HIV-risikoåtferd, fengsling, sikkerheitsdata</p>
<p>Lee et al., 2018 (33) (X:BOT)</p> <p>N = 570</p>	<p>Design: Multisenter, randomisert, open</p> <p>Intervensjon: 380 mg XR-NTX kvar 4. veke</p> <p>Komparator: BUP-NX dagleg</p>	<p>Inklusjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaksne (> 18 år) med opioidavhengigheit • Tilknytt behandlingsinstitusjon • Nytt opioid siste 30 dagar <p>Eksklusjon:</p>	<p>Gjennomsnittsalder: 33,7 – 34,0 år</p> <p>Etnisk gruppe: 73,9 % kvite</p> <p>Kjøn: 70,4 % menn 29,6 % kvinner</p> <p>Primære heroin-</p>	<p>Tilbakefallsfri overleving (4 påfølgjande veker med positiv urinprøve for andre opioid, eller 7 påfølgjande dagar med sjølv-</p>	<p>Del av pasientpopulasjon vellukka indusert på XR-NTX/ BUP-NX, sikkerheitsdata, bruk av andre opioid, craving</p>

	<p>Setting: 8 avrusings- klinikkar i USA</p> <p>Lengde: 24 veker</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Alvorleg somatisk eller psykisk sjukdom • Alvorleg rusmisbruk • Suicidale eller homicidale • Substitusjonsbehandling med metadon (≥ 30 mg dagleg) • Kronisk smerte som krev opioidbehandling • Graviditet eller amming 	<p>misbrukarar: 81,2 %</p> <p>Gjennomsnittleg opioid- avhengigheit: 12,2 – 12,8 år</p>	<p>rapportert bruk)</p>	
<p>Tanum et al., 2017 (34, 35) (XR-NTX)</p> <p>N = 159</p>	<p>Design: Multisenter, randomisert, open</p> <p>Intervensjon: 380 mg XR-NTX kvar 4. veke</p> <p>Komparator: BUP-NX dagleg</p> <p>Ikkje-medikamentell behandling: Ingen spesiell, men tilgjengeleg gjennom LAR</p> <p>Setting: Poliklinisk, 5 avrusings- klinikkar i Noreg</p> <p>Lengde: 12 veker (+ 36 veker oppfølging (36))</p>	<p>Inklusjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaksne (18 - 60 år) med opioidavhengigheit <p>Eksklusjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alvorleg somatisk eller psykisk sjukdom • Alvorleg rusmisbruk • Graviditet eller amming 	<p>Gjennomsnittsalder: 35,7-36,4 år</p> <p>Etnisk gruppe: 89,3 % kvite</p> <p>Kjøn: 72,3 % menn 27,7 % kvinner</p> <p>Sprøytebrukarar: 85,5 %</p> <p>Gjennomsnittleg opioid- avhengigheit: 8,9 – 9,6 år</p>	<p>Retensjon i behandling, Del av urinprøvar negative for illegale opioid, dagar med bruk av heroin eller andre illegale opioid</p>	<p>Bruk av andre rusmiddel, craving, tankar om heroin, tilfredsheit med livet, tilfredsheit med behandling, mental helse</p>

BUP-NX: Buprenorfin-nalokson sublingval tablettar, LAR: Legemiddellassistert rehabilitering, XR-NTX: Naltrekson depotinjeksjon

2.3 PÅGÅANDE STUDIAR

Tabell 3. Oversikt over pågåande kliniske studiar.

<i>Studie</i>	<i>Studiedetaljar</i>	<i>Inklusjon- og eksklusjonskriteriar</i>	<i>Primære utfallsmål</i>	<i>Sekundære utfallsmål</i>
NaltRec N = 150 i intervensjon sarmen Rekruttering starta 2018	Design: Multisenter, open, kasus-kontroll Intervensjon: 380 mg XR-NTX kvar 4. veke Komparator: Dagens standardbehandling i LAR Setting: Poliklinisk, 5 avrusings-klinikkar i Noreg Lengde: 24 veker + 28 veker (behandling) + 52 veker (oppfølging etter behandling)	Inklusjon: <ul style="list-style-type: none"> • Vaksne (18-65 år) med opioidavhengigheit • Søkjer behandling frivillig • Gjennomfører minimum 7 dagar frivillig avrusing • Kvinner må nytte prevensjon • Tilknytt LAR Eksklusjon: <ul style="list-style-type: none"> • Alvorleg somatisk eller psykisk sjukdom • Alkoholikarar • Bruk av andre opioid eller andre medisinar • Graviditet eller amming 	Under behandling: Subjektiv oppleving av personleg recovery prosess, behandlingserfaring, QoL, kronisk smerte, motivasjon og mål med behandlinga Etter behandling: Bruk av illegale rusmiddel, kartlegging av sosiale og personlege forhold.	Mellom anna Opioidbruk, retensjon i behandling, craving, overdosar, sikkerheit, registerdata, ADHD økonomiske kostnadsanalysar

LAR – Legemiddelassistert rehabilitering; NaltRec - Norwegian XR-NTX Recovery study; QoL – Livskvalitet; XR-NTX – Naltrekson depotinjeksjon

Det overordna føremålet med NaltRec-studien (Tabell 3) er å undersøke korleis XR-NTX påverkar eller betrar psykososial recovery og somatisk og psykisk helse hos opioidavhengige i Noreg, og studien undersøker effekt og sikkerheit ved XR-NTX samanlikna med dagens standardbehandling (substusjonsbehandling med opioidagonistar innan LAR) i ein klinisk setting (37). Studien er strukturert som 4 arbeidspakker. Tal på studiedeltakarar, utfallsmål og oppfølgingstid varierer mellom dei ulike arbeidspakkene. Hovudtrekka i studiedesign er gitt i Tabell 3. Dei konkrete delmåla inkluderer mellom anna:

- Undersøke om XR-NTX-behandling, samanlikna med dagens standardbehandling, vil gi betre personleg recovery, og om slik forbetring vil vere målbar med omsyn til deltaking i behandling og rådgiving, tilpassing til arbeid og utdanning og bustadsforhold
- Undersøke om langtidsfråhald frå opioidbruk gir betring i psykiske og/eller somatiske helseproblem hos deltakarar som får XR-NTX-behandling samanlikna med kontrollar som får dagens standardbehandling
- Undersøke deltakarane si oppleving av faktorar som bidreg til at dei vil starte opp og forsetje med XR-NTX over tid, samt kva dei opplev som hindringar for oppstart og langtidsbruk
- Gjennomføre helseøkonomiske analysar for å samanlikne XR-NTX og dagens standardbehandling
- Måle åtferdsendringar og fysisk respons på stimuli som er kjend å bli modulerte av hjernens opioidsystem, t.d. sosiale stressfaktorar, fysisk smerte og påskjøning
- Undersøke korleis åtferd og fysiologiske responsar blir påverka av smerte og stress
- Innsamling av oppfølgingsdata inntil eitt år etter at behandling med XR-NTX er avslutta

3 PICO

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norske LAR-pasientar er kjenneteikna av gjennomgåande dårleg psykisk og somatisk helse. To prosent rapporterer å ha opplevd overdose det siste året, og om lag like mange har forsøkt å ta sitt eige liv. Nær ein tredel av pasientane er kvinner, og kvinner har noko meir psykisk og somatisk sjukdom enn menn. Menn er derimot i større grad kriminelle og har i opplevd fleire ikkje-dødelege overdosar. Om lag 80 % bur i eigen bustad og eit tilsvarande tal lev hovudsakleg av offentlege stønader og er utan arbeidsgivande inntekt (4). Dei eldre LAR-pasientane er oftare stabile på substitusjonsmedisin enn yngre, men har i større grad somatiske sjukdomar og skader som går utover livsførsel og tilpassing. Dei yngre har oftare hatt sjølv-mordsforsøk og vore arresterte, og har også meir sidemisbruk med opioid, cannabis og sentralstimulerande legemiddel (4).

Sidan retensjonen i LAR er høg, har gjennomsnittsalderen vore stigande over tid, og var i 2018 i overkant av 45 år (4). Gjennomsnittsalderen blant deltakarane i XR-NTX-studien var 36 år (34), nesten 10 år lågare, og pasientar som ikkje var i LAR frå før utgjorde 37 % av studiepopulasjonen (38). Desse pasientane hadde meir alvorlege rusrelaterte problem ved studiestart enn dei som var i LAR frå før. Sidan XR-NTX berre har vore tilgjengeleg i Noreg gjennom deltaking i kliniske studiar, meiner forskarane at det er sannsynleg at mange av dei opioidavhengige som søkte seg til XR-NTX-studien var særleg motiverte av mogelegheita til behandling med XR-NTX (27). Dette gjer at føresetnadane for dei norske studiane skil seg frå studiane som er utførte i USA kor XR-NTX er tilgjengeleg for behandling av opioidavhengige på lik line med andre substitusjonslegemiddel. Forskarane bak dei norske studiane har forklart at studiedeltakarar med eit pågåande alvorleg misbruk i større grad nytta behandlinga som støtte for å komme i gang med rehabilitering, mens dei som var rehabiliterte gjennom LAR oftare ønskte XR-NTX i ein overgangsfase med mål om å klare seg heilt utan medikamentell behandling (27). Det kliniske miljøet som Legemiddelverket har vore i kontakt meiner pasientpopulasjonen i den norske XR-NTX-studien i stor grad samsvarer med forventingane til bruk i klinisk praksis; Mange pasientar som utviklar alvorleg opioidavhengigheit debuterer i ung alder, og klinikarane trekk fram XR-NTX som eit etterlengta behandlingalternativ, særleg til yngre opioidavhengige. Sidan unge opioidavhengige i mindre grad er i LAR, er det i tråd med observasjonane frå den kliniske studien, venta at også opioidavhengige som i dag står utanfor LAR vil ønske XR-NTX-behandling. Det blir også trekt fram at pasientar som har utvikla opioidavhengigheit som følge av bruk av smertestillande medikament kan vere aktuelle for behandling. Dersom XR-NTX blir innført kan det ventast at pasientpopulasjonen som er aktuell for behandling vil endre seg over tid, etterkvart som ein får meir erfaring med behandlinga.

3.2 INTERVENSJON OG KOMPparator

Sidan lekkasje av metadon og buprenorfin til den illegale narkotikamarknaden er ei kjend utfordring (39), er dagleg utlevering og overvaka inntak utgangspunktet for bruk av perorale substitusjonslegemiddel i norsk klinisk praksis. Etter kvart som pasienten er stabilisert og har betre rusmesting vil ein prøve seg fram med utleveringsordningar kor pasienten kan hente legemiddel for fleire dagar av gangen. Utleverar av substitusjonslegemiddel ser normalt pasientane minst ein gong i veka, som regel oftare (40).

Utleveringa skjer vanlegvis i kommunal regi eller frå apotek, og i 2015 fikk 50 % av LAR-pasientane utlevert legemiddelet frå apotek (41).

Intervensjon i dei pivotale kliniske studiane er 380 mg langtidsverkande naltrekson injisert intramuskulært kvar 4. veke. Mens den norske XR-NTX-studien og den amerikanske X:BOT studien samanlikna XR-NTX med sublingval BP-NLX, var komparatorar i studiane av Krupitsky et al. (2011) og Lee et al. (2016) høvesvis placebo og dagens standardbehandling utan bruk av substitusjonslegemiddel.

Avrusing er ein integrert del av dagens standardbehandling av opioidavhengige i Noreg og ikkje eit spesielt tilbod i samband med kliniske studiar. Deltakarane i XR-NTX-studien blei derfor først inkluderte *etter* gjennomført avrusing. I USA er avrusing og substitusjonslegemiddel i all hovudsak ikkje tilgjengeleg gjennom det offentlege helsevesenet og kostnadane må dekkjast av den enkelte eller gjennom forsikringsordningar. Sidan avrusing er naudsynt for å kunne initiere behandling med XR-NTX, blei pasientane i X:BOT-studien inkluderte og randomiserte til behandling *før* avrusing.

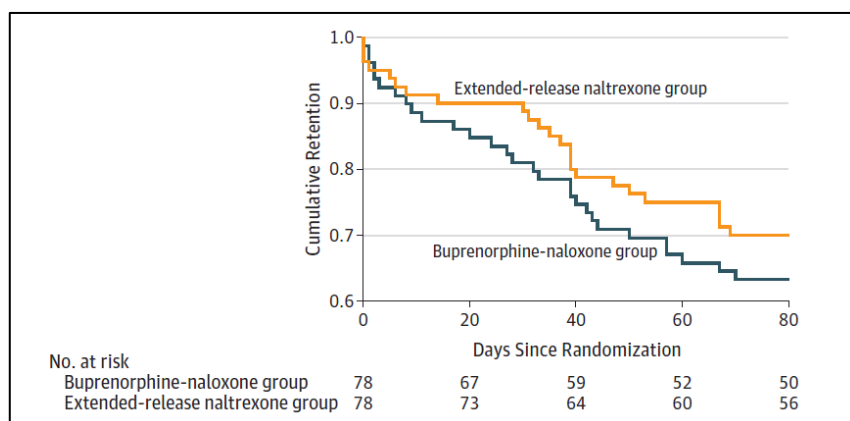
Tilbod og tilgjengelegheit av ikkje-medikamentell terapi varierer mellom dei ulike studiane, og let seg vanskeleg samanlikne. Sjølv om samspelet mellom substitusjonsbehandling og andre terapeutiske behandlingalternativ truleg er viktig for effekten av behandling, er det derfor ikkje gått nærare inn på i denne metodevurderinga.

3.3 UTFALLSMÅL

Betra retensjon i behandling er sett i samanheng med mindre bruk av rusmiddel, betre sosial funksjon og livskvalitet og mindre dødelegheit, og er derfor eit mykje nytta utfallsmål i kliniske studiar som vurderer effekt av substitusjonsbehandling (42). Alle dei pivotale kliniske studiane inkluderer utfallsmål relaterte til bruk av opioid i studieperioden og retensjon i behandling, men dei konkrete utfallsmåla varierer mellom studiane som også har ulike lengder på behandlingsperiodane. Dei primære utfallsmåla i XR-NTX-studien var delen av urinprøvar negative for illegale opioid og dagar med bruk av heroin eller andre illegale opioid, mens sjølvrapportert bruk var inkludert som eit av fleire sekundære utfallsmål (34). Til samanlikning var det primære utfallsmålet i X:BOT-studien tilbakefall definert som fire påfølgjande veker med positiv urinprøve for andre opioid, eller sju påfølgjande dagar med sjølvrapportert bruk gjennom behandlingsperioden (33). Begge studiane inkluderte craving etter opioid måla på ein Visual Analog Scale (VAS) som sekundært utfallsmål. I SERAF-rapporten som er utarbeida av forskarane som er involvert i dei norske kliniske studiane, er det vurdert at ulikskapane i inklusjonskriterium (som blei omtala i avsnitt 3.2), var årsak til at fråfallet i innleiande fase av studien var større blant deltakarane i X:BOT-studien enn i XR-NTX-studien (27).

3.3.1 Effekt

Resultata for XR-NTX-studien er henta frå publikasjonen (34) og vist i Figur 1.



Figur 1. Retensjon i behandling og estimert gjennomsnittleg tal på dagar for bruk av illegale opioid i XR-NTX-studien

To tredelar av deltakarane (105/159) i studien fullførte 3-månaders (84 dagar) behandling.

Gjennomsnittleg retensjonstid var høvesvis 69 og 64 dagar i XR-NTX og BP-NLX gruppene, og det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene (34). Om lag tre firedelar av deltakarane (117/159) deltok i oppfølgingsstudien. Av desse fullførte om lag halvparten (58/117) behandlinga med XR-NTX ut studieperioden (36). Til samanlikning fullførte 62 % av dei 114 deltakarane i den russiske oppfølgingsstudien til Krupitsky et al. eitt år med XR-NTX-behandling (31). Liknande resultat finn ein òg i ein einarma amerikansk studie av helsepersonell behandla med XR-NTX i 24 månader, men denne studien viste at retensjon i behandling gjekk vidare ned etter første året. Etter to år var retensjonen 37 %, mot 55 % etter eitt år og 74 % etter 6 månader (43). I X:BOT-studien fullførte høvesvis 47 % (96/204) av pasientane som blei indusert på XR-NTX og 43 % (115/270) av dei som blei indusert på BP-NLX 24 vekers behandling (33). I ein annan randomisert, open, amerikansk studie som samanlikna XR-NTX og oral naltrekson hos 60 opioidavhengige var retensjonen 57 % i XR-NTX-gruppa mot 28 % hos dei som fekk oral naltrekson over ein 3-månadersperiode. Deltakarane i denne studien fekk samstundes ikkje-medikamentell behandling i form av motivasjons- og kognitiv terapi, samt økonomiske insentiv for å bli verande i behandling (44). Legemiddelverket har ikkje identifisert studiar som direkte samanliknar behandling med XR-NTX og metadon, men ein systematisk oversiktsartikkel av Timko et al. viser at det også er stor variasjon i behandlingsretensjon i kliniske LAR-studiar (42); ved 3-mnd studiar var retensjon 19%–94%, ved 6-mnd studiar; 3%–88%, og ved 12-mnd studiar; 37%–91%. Det er utfordringar knytt til å samanlikne resultata frå kliniske XR-NTX-studiar med eit ordinært klinisk behandlingstiltak i LAR, men resultata frå XR-NTX-studien samsvarer i stor grad med variasjonsbildet i denne systematiske oversiktsartikkelen.

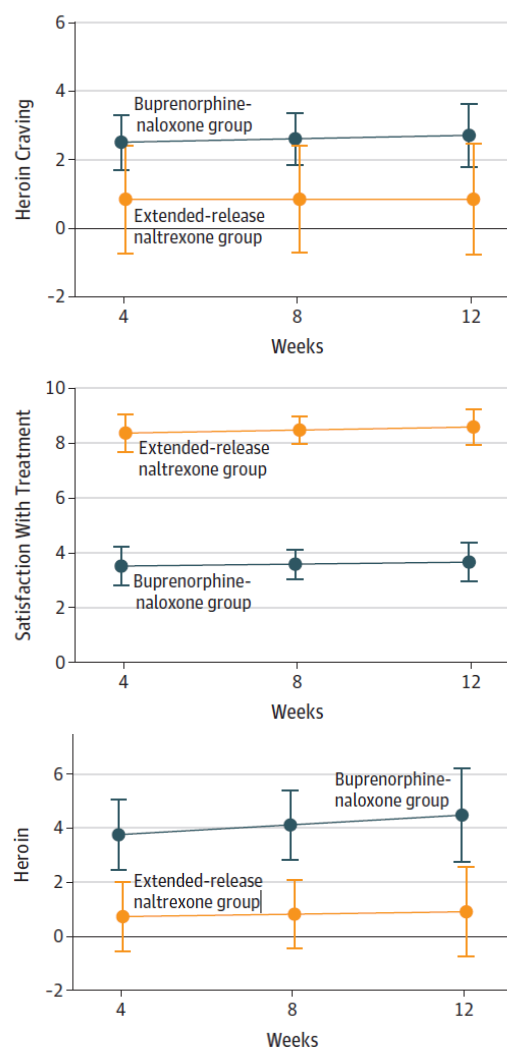
Det var ingen forskjell i delen av urinprøvar negative for illegale opioid mellom XR-NTX og BP-NLX gruppene (gjennomsnitt XR-NTX 0.9 og BP-NLX 0.8) i XR-NTX-studien (34). Når det gjeld dagar med bruk av heroin var dette signifikant lågare blant deltakarane som fekk XR-NTX, og desse rapporterte også om mindre craving etter heroin og var meir tilfredse med behandlinga og livet generelt enn deltakarane som

fekk BP-NLX gjennom studieperioden (Figur 2. Craving, tilfredsheit med behandling og heroinbruk i XR-NTX-studien (Figur 2)).

Dersom ein ser på pasientpopulasjonane som faktisk starta opp med XR-NTX-behandling i XR-NTX- og X:BOT-studiane, er resultatane i all hovudsak samanfallande når det gjeld bruk av opioid og craving (33, 34), men ulikskapane i pasientpopulasjonar og studielengd gjer det vanskeleg å samanlikne resultatane frå dei randomiserte kliniske studiane direkte. Oppnådd reduksjon i bruk av opioid og andre rusmiddel i XR-NTX-studien blei i all hovudsak oppretthalden gjennom den einaroma 9 månader lange oppfølgingsperioden (27, 36). Dei fleste deltakarane var også nøgde med behandlinga vidare (36). Andre retrospektive kohortstudiar har vist liknande positive resultat, men SERAF-rapporten peiker på at ein kan ikkje sjå bort frå at dei observerte positive effektane av behandling til ein viss grad er relaterte til det å vere i behandling i seg sjølv (27).

Sidan retensjon i behandling er ei utfordring for personar med etablert opioidavhengigheit, er det anbefalt at substitusjonsbehandling blir følgd opp med psykososiale tiltak (3). Dette gjeld også for XR-NTX-behandling (45). Forskarane bak XR-NTX-studien har opplyst at det ikkje var studiespesifikk psykososial oppfølging i av deltakarane, men sidan alle blei innrullerte i LAR i samband med studiestart, hadde deltakarane tilbod om psykososiale tiltak dersom dei ønskte det. Lettare psykiske plager er vanlege blant opioidavhengige, men angst og søvnproblem er også vanlege abstinenssymptom ved seponering av opioid (27). I XR-NTX-studien, inkludert oppfølgingsperioden, blei symptom på angst, depresjon og søvnproblem signifikant betra for heile studiepopulasjonen. Forskarane meiner dette truleg er relatert til reduksjonen i rusmiddelbruk gjennom studien (34, 46). Ytterlegare resultat relatert til effekt på psykisk helse og livskvalitet hos brukarane kan ventast i den pågåande NaltRec-studien (Tabell 3).

Det er lite tilgjengeleg informasjon om bruk av XR-NTX i klinisk praksis utanfor kliniske studiar og om langtidseffektar (behandling ut over eitt år). Den tidlegare omtala studien av Earley et al. (43) hadde ein median behandlinglengde på 13 månader og inkluderte 39 helsearbeidarar, hovudsakeleg kvinnelege sjukepleiarar som var avhengige av opioid som smertestillande behandling. Desse fekk rådgjeving som supplement til XR-NTX-behandlinga. Resultatane viste lite bruk av opioid (4/39 hadde urinprøver positive for



Figur 2. Craving, tilfredsheit med behandling og heroinbruk i XR-NTX-studien

opioid), god retensjon, høg grad av tilfredsheit med behandling, betra helserelatert livskvalitet og auka tid i løna arbeid. Ein annan amerikansk studie (47) undersøkte langtidsutfall hos 57 opioidavhengige som hadde blitt behandla med XR-NTX og kognitiv terapi i tre månader i samband med ein annan klinisk studie (48). Mediantida frå avslutting av den pivotale studien til oppfølgingsstudien var 21 månader. Dei fleste pasientane hadde avslutta behandlinga med XR-NTX etter dei planlagde tre injeksjonane i hovudstudien, i hovudsak grunngjeve med at dei følte seg kurerte og hadde eit ønske om å klare seg utan medisinsk hjelp. Dei 27 pasientane som hadde fullført tre månaders XR-NTX-behandling hadde signifikant lenger tid til tilbakefall til dagleg opioidbruk enn dei 30 som ikkje fullførte (69 mot 12 og 6 dagar for pasientar som fekk høvesvis 3, 1-2 og 0 injeksjonar XR-NTX) (47).

3.3.2 Biverknader og sikkerheit

Sikkerheitsdata frå XR-NTX-studien er henta frå publikasjonen (34) og vist i Tabell 4.

Tabell 4. Rapporterte uønskte hendingar blant deltakarar i XR-NTX-studien.

Outcome	No. (%)		P Value ^b
	Extended-Release Naltrexone (n = 71)	Buprenorphine-Naloxone (n = 72)	
Deaths	0	0	
Nonserious AE	43 (60.6)	22 (30.6)	<.001
Serious AE ^c	6 (8.5)	3 (4.2)	.33
Pneumonia-related	2 (2.8)	0	
Withdrawal-related	3 (4.2)	0	
Acute pain	1 (1.4)	1 (1.4)	
Opioid overdose	0	1 (1.4)	
Planned surgery	0	1 (1.4)	
Insomnia	8 (11.3)	3 (4.2)	.13
Anxiety and depression symptoms	12 (16.9)	6 (8.3)	.14
Injection site problems	4 (5.6)	0	
Withdrawal-related AE ^d	28 (39.4)	10 (13.9)	<.001

I kunnskapsoppsummeringa frå SERAF (27), er det vurdert at dei norske studiane i stor grad samsvarer med tilgjengelege sikkerheitsdata frå andre kliniske studiar (31, 33, 50). Totalt rapporterte 53 % av deltakarane i XR-NTX-studien om biverknader. Det var fleire biverknader i XR-NTX-gruppa enn i BP-NLX-

gruppa (69 % mot 35 %), men berre 10 deltakarar (7 %) avslutta behandlinga grunna biverknader, fire i XR-NTX-gruppa og seks i BP-NLX-gruppa. Forskarane bak dei norske studiane påpeiker at fleire av biverknadane i oppstartsfasen ved behandling med XR-NTX kan vere vanskelege skilje frå abstinenssymptom som førekjem ved seponering av opioid (27). Det var fleire abstinensrelaterte biverknader hos deltakarane i XR-NTX-gruppa enn i BP-NLX-gruppa, hovudsakleg i samband med den første naltreksoninjeksjonen. Med unntak av forbigåande smerter på injeksjonsstaden, var det ingen andre rapporterte forskjellar mellom gruppene (34). I oppfølgingsstudien var abstinenssymptom knytt til den første XR-NTX-injeksjonen den vanlegaste rapporterte biverknaden og 9/117 deltakarar (8 %) avslutta behandlinga grunna biverknader. To utvikla så alvorlege reaksjonar på injeksjonsstaden at det var naudsynt med kirurgisk inngrep. Det blei elles ikkje avdekkja nokre nye biverknader ved bruk av XR-NTX i oppfølgingsperioden (36).

Avslutting av substitusjonsbehandling, lauslating frå fengsel og utskriving frå medikamentfri institusjonsbehandling er kjend å auke risikoen for overdosar hos opioidavhengige (11, 51, 52). Sidan naltreksonbruk fører til redusert opioidtoleranse gjeld dette også når opioidavhengige avsluttar behandling med XR-NTX. Det er ikkje rapportert om opioidoverdosar hos deltakarane som fekk XR-NTX i XR-NTX-studien, og det blei heller ikkje rapportert om overdosar dei tre første månadane etter studieavslutning, ein sårbar periode med tanke på auka overdosefare (25). Til samanlikning blei det rapportert om 19 ikkje-fatale overdosar blant deltakarane som starta opp med studiemedikament i X:BOT-studien (n=474), 10 i XR-NTX-gruppa og 9 i BP-NLX-gruppa. I etterkant av den 6 månader lange behandlingsperioden i X:BOT-studien døyde to deltakarar i XR-NTX-gruppa og tre i BP-NLX-gruppa deltakarar av overdose (33). I studien av Lee et al. (2016) var det totalt 7 overdosar (n=308) i studieperioden (fatale og ikkje-fatale), men ingen i gruppa som fekk XR-NTX.

Det er lite informasjon om sikkerheit på lengre sikt. I studien av Earley et al. (2017) rapporterte 7/38 pasientar biverknader som årsak til at behandlinga blei avslutta, men ingen overdosar eller dødsfall blei rapporterte gjennom den 24 månader lange studieperioden. [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Disse resultatane er i tråd med funna frå dei kortare randomiserte kliniske studiane, men Legemiddelverket påpeiker at sikkerheitsaspekt på lang sikt berre er undersøkt hos eit fåtal pasientar.

4 HELSEØKONOMISK DOKUMENTASJON OG KOSTNADER

I samband med Lee et al. (2016) og X:BOT-studien blei det utført helseøkonomiske analysar for å undersøke kostnadseffektivitet ved XR-NTX-behandling (53, 54). Begge studiane undersøkte inkrementelle kostnadar med kvalitetsjusterte leveår (QALYs) basert på innsamla livskvalitetsdata (EQ-5D) og tid utan tilbakefall. Det blir samla inn tilsvarande livskvalitetsdata (EQ-5D) i samband med den pågåande NaltRec-studien som vil kunne nyttast for å vurdere kostnadseffektivitet i norsk klinisk praksis. Desse resultatane er venta å føreligge i 2021.

Legemiddelkostnadane for XR-NTX var ein viktig kostnadsdrivar i dei amerikanske helseøkonomiske analysane og Legemiddelverket vurderer at dette også vil vere viktig under norske forhold. I samband med metodevurderinga av buprenorfin depotinjeksjon vurderte Legemiddelverket administrasjonskostnadane ved depotinjeksjonar i LAR (55). Sidan om lag tilsvarande administrasjonskostnadar kan ventast ved behandling med XR-NTX som ved månadleg buprenorfin depotinjeksjon, har Legemiddelverket lagt føresetnadane i metodevurderinga for buprenorfin depotinjeksjon til grunn i den forenkla utrekninga av kostnader for XR-NTX og aktuelle komparatorar som er presentert i Tabell 5. Sykehusinnkjøp-LIS er ansvarlege for kontakt med produsent av XR-NTX og vil forhandle ein pris for den norske marknaden, men sidan XR-NTX ikkje har MT, vil det ikkje bli etablert nokon maksimalpris. Legemiddelverket er ikkje kjend med kva prisen for XR-NTX vil vere i Noreg. Prisen for XR-NTX i USA er \$1,376 for ein 380 mg injeksjon (56), noko som svarer til 13 760 NOK ved ein kronekurs på 10 NOK per 1 USD. Denne prisen og 12 injeksjonar kvart år er lagt til grunn i utrekningane. Uregistrerte legemiddel har også vesentleg høgare apotekavanse enn legemiddel som er marknadsførte i Noreg. Prisen på XR-NTX er følgeleg svært usikker.

Tabell 5. Gjennomsnittleg kostnad per pasient per år (maks AUP. eks. mva).

	Buprenorfin/ nalokson sublingvaltablettar	Buprenorfin depotinjeksjon	Naltrekson depotinjeksjon
Legemiddelkostnad	kr 17 281,1	kr 58 217,3	kr 165 120,0
Delutlevering LAR	kr 2 027,6	kr -	kr -
Overvaka inntak	kr 22 164,0	kr -	kr -
Månadleg administrasjonsgebyr	kr 3 030,0	kr -	kr -
Administrasjonskostnad subkutane injeksjonar	kr -	kr 1 464,0	kr 1 464,0
Totalt	kr 44 502,3	kr 59 681,3	kr 166 584,0

Legemiddelverket vurderer at det er fleire moment som kan bidra til å påverke at kostnadsforskjellen mellom XR-NTX og komparatorar. Moment som kan bidra til at forskjellen mellom intervensjon og komparatorar blir høgare eller lågare enn det som blir vist i tabellen over, inkluderer:

- Kostnader knytt til avrusing. Sidan det er naudsynt med avrusing før behandling med XR-NTX kan initierast, var tidsbruk til avrusing ein viktig kostnadsdrivar for XR-NTX i samband med X:BOT-studien (54). Avrusing inngår i dagens standardbehandling i Noreg, men ikkje i USA, og slike

forskjellar gjer det vanskeleg å vurdere i kva grad funna frå dei amerikanske helseøkonomiske analysane kan ventast å vere generaliserbare til norsk klinisk praksis. Samanlikna med dagens substitusjonsbehandling, kor det ikkje er naudsynt å vere heilt fri for opioid før oppstart, kan det ventast noko meirkostnader til avrusing ved XR-NTX-behandling også i Noreg.

- Transportkostnader og tidsbruk vil nok til en viss grad vere noe høgare for pasientar som må ha jamleg overvaka inntak av medikamenta i apotek eller andre utleveringssteder samanlikna med pasientar som får månadlege depotinjeksjonar.

5 RAMMEVERK FOR LEGEMIDDEL UTAN MARKNADSFØRINGSLØYVE

Naltrekson depotinjeksjon har ikkje marknadsføringsløyve i Noreg eller EU/EØS, men det føreligg amerikansk godkjenning under handelsnamnet Vivitrol (1). Nytte-/risikoforholdet ved behandling med XR-NTX er følgeleg vurdert av FDA, men ikkje av Statens Legemiddelverk eller EMA.

Regelverk for bruk av legemiddel før marknadsføringsløyve legg føring for eventuell innføring til utvalde pasientgrupper. Leger kan i enkelttilfelle søke om løyve til å bruke eit legemiddel som ikkje er godkjend i EU/EØS og Noreg. Dette blir regulert gjennom såkalla godkjenningsfritak. Legen som skriv ut legemiddelet har eit særleg ansvar for legemiddel på godkjenningsfritak. For legemiddel som ikkje har norsk marknadsføringsløyve er det ikkje mekanismar for regulering av pris.

Denne oppsummeringa er ikkje meint som eit kunnskapsgrunnlag for leger som ønsker å søke om godkjenningsfritak for XR-NTX hos ved Legemiddelverket, men er meint som støtte for avgjerder i helseføretaka.

6 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Denne metodevurderinga har identifisert relevant informasjon for oppsummering av effekt, sikkerheit og kostnader av XR-NTX til bruk i LAR. Resultata frå dei kliniske studiane tyder på at XR-NTX har positiv effekt mellom anna på retensjon i behandling og bruk av, og craving etter, opioid og dette inntrykket er støtta av klinikarar Legemiddelverket har vore i kontakt med. Den norske og den amerikanske studien som samanliknar XR-NTX og BP-NTX tyder også på at effekten av intervensjon og komparator ikkje er uttalt forskjellig og at XR-NTX er sikkert i bruk innanfor tidsramma av dei kliniske studiane. Legemiddelverket vil påpeike at oppsummeringa i all hovudsak baserer seg på eit fåtal opne studiar av 3-6 månaders varigheit, og at resultata derfor må tolkast med forsiktighet. Vi har i denne metodevurderinga ikkje vurdert om behandling med XR-NTX vil vere kostnadseffektiv, men har identifisert nokre førehald kor behandlinga skil seg frå dagens standardbehandling og som vil kunne påverke kostnadane ved ei eventuell innføring. Sidan XR-NTX blokkerer verknaden av opioidagonistar og er formulert som depotinjeksjon, meiner det kliniske miljøet som Legemiddelverket har rådført seg med at behandling kan gi gevinstar av samfunnsøkonomisk art og i form av betre utsikter til rehabilitering utan trong til medikamentell behandling som ikkje blir fanga opp av utfallsmåla i dei kliniske studiane. Denne vurderinga er også støtta av forskarane bak dei kliniske studiane.

Prioriteringsrettleiaren for TSB trekk fram at låg alder hos rusavhengige gir auka sårbarhet for dei neurobiologiske effektane av rusmiddel og ofte vil medføre endringar i kognitiv/nevrologisk og psykologisk utvikling. Sidan omfattande bruk av rusmiddel kan gi redusert sosialisering og vanskar med tilpassing, kan tidleg innsats i ei problematisk utvikling vere viktig (2). I samsvar med dette trekk klinikarar Legemiddelverket har vore i kontakt med fram at noko av den potensielle gevinsten ved XR-NTX kan vere knytt til dette; å gi eit behandlingalternativ til yngre brukarar av opioid som ikkje ønsker eller er i målgruppa for substitusjonsbehandling. Ifølge gjeldande nasjonal retningslinje for LAR er det viktig å utforme utleveringsordningane av LAR-medikament slik at pasienten i så stor grad som mogeleg kan delta normalt i arbeidslivet (3). Samanlikna med perorale substitusjonslegemiddel som krev hyppig administrasjon og overvaking av inntak, samt er forbundne med risiko for vidaresal, vil månadlege depotinjeksjonar kunne føre til redusert lekkasje av LAR-medikament, samt bidra til mindre stigma rundt sjukdomen og utsikter til auka grad av normalisering av livet til pasienten. Innføring av XR-NTX vil også kunne gi lågare administrasjonskostnader enn perorale substitusjonslegemiddel og ventast å vere om lag like som for buprenorfin depotinjeksjon. Dei kliniske erfaringane med buprenorfin depotinjeksjon så langt viser at dette er eit ettertrakta behandlingalternativ; under eit år etter det blei tilgjengeleg får 111 av dei om lag 1 100 pasientane ved ruspoliklinikkane ved Oslo Universitetssjukehus behandling med buprenorfin depotinjeksjon. I Bergen er det tilsvarande talet 60 av 1 060. Om lag [redacted] deltakarane i XR-NTX-studien ønskte behandling utover eitt år. Sjølv om dette tilseier at XR-NTX er eit ettertrakta behandlingalternativ for motiverte opioidavhengige, var XR-NTX berre tilgjengeleg gjennom studien og deltaking ga ein unik mogelegheit til å forsøke ei ny behandlingsform. Det er derfor usikkert om interessa for behandling vil vere like stor dersom XR-NTX blir tilgjengeleg i LAR. Buprenorfin depotinjeksjon var ikkje tilgjengeleg då XR-NTX-studien blei gjennomført, og det kan tenkast at ein del opioidavhengige som står utanfor LAR og ikkje ønsker substitusjonsbehandling, men som er motiverte for behandling med XR-NTX, også kan ønske behandling med buprenorfin depotinjeksjon. Samtidig påpeiker det kliniske miljøet at

ulikskapen mellom buprenorfin og XR-NTX (agonist vs. antagonist) er venta å vere viktig for brukarane, og at potensiell overlapp i målgruppe derfor vil vere avgrensa.

Det er dokumentert at XR-NTX vil kunne beskytte mot skader ved tilbakefall til heroin eller andre opioid i perioden etter at behandling med opioidagonistar er avslutta, men pasientane må vere heilt frie for opioid for at behandling skal kunne initierast. Resultata frå dei kliniske studiane viser at abstinensrelaterte symptom i samband med avrusing kan vere eit problem som gjer at mange pasientar ikkje får starta på behandlinga. Det er fleire nyare publikasjonar som har undersøkt effekten av ulike avrusingsstrategiar (til dømes (48)), og det kan vere naudsynt å vurdere kva for strategi ein vil nytte i samband med ei eventuell innføring av XR-NTX-behandling. Erfaringane frå dei kliniske studiane tilseier at fråværet av opioidagonisteffekt i samband med behandlinga kan vere særleg utfordrande for opioidavhengige med alvorlege, underliggande traume eller eit pågåande alvorleg rusmisbruk. Korleis behandling med XR-NTX kan nyttast saman med psykososiale støttetiltak for å gi eit tilbod som er pasientar med alvorlege traume er ikkje tilstrekkeleg kartlagt.

Det føreligg i dag ingen klar anbefaling angåande varigheit av behandling med XR-NTX. Basert på erfaringane frå XR-NTX-studiane meiner forskarane at opioidavhengige som har vore i ein stabil rehabiliteringsprosess over lengre tid og som ønsker å avslutte substitusjonsbehandling kan ha behov for XR-NTX i ein kortare overgangsperiode på til dømes 3-6 månader. For opioidavhengige med ein meir alvorleg og samansett rusproblematikk vil XR-NTX kunne vere eit skadereduserande tiltak over ein lengre tidsperiode (27). Sidan det ikkje oppstår abstinenssymptom ved avslutting av behandlinga, er det risiko for at brukarane kan føle seg kurert av opioidavhengigheiten etter nokre månaders behandling og vel å avslutte behandlinga for tidlig (47). Av dei nasjonale retningslinjene for LAR følger det at ein skal gi eit tilbod om behandling som ikkje er tidsavgrensa, og dagens substitusjonsbehandling er ofte livslang. Klinikarane Legemiddelverket har vore i kontakt med påpeiker at opioidavhengige vanskeleg kan bli heilt kvitt den underliggande sårbarheten for å nytte rusmiddel. Dei vil derfor gjennom heile livsløpet vere i faresonen for å falle tilbake til skadeleg og/eller avhengigheitsprega bruk av rusmiddel og det kan ikkje sjåast bort frå at livslang behandling kan vere aktuelt for nokre pasientar. Sjølv dei som har vore stabile over fleire år kan få tilbakefall, utløyst av til dømes endringar i livssituasjon. Klinikarane påpeiker at det er viktig at vegen tilbake til behandling er kort for pasientar som avsluttar XR-NTX-behandling, slik at dei raskt får tilbod om å ta opp att behandlinga, enten med XR-NTX eller med opioidagonistar i situasjonar med auka risiko for tilbakefall til misbruk.

Erfaringane frå bruk i samband med dei norske kliniske studiane tilseier at behandlinga bør tilpassast behovet til kvar enkelt pasient, men klinikarane Legemiddelverket har vore i kontakt med meiner dette er tilsvarande viktig for pasientar som i dag får andre behandlingalternativ. Individuell oppfølging og bruk av støttetiltak vil vere viktig, men også dette gjeld andre LAR-pasientar, og dagens oppfølging er godt kvalitetssikra og standardisert gjennom pakkeforløp for rusbehandling, TSB (9). Sjølv om det ikkje er utarbeida spesifikke planar for korleis pasientane bør følgast opp ved XR-NTX-behandling, meiner klinikarane at pakkeforløpet vil sikre tilbodet også ved XR-NTX-behandling.

Det er ikkje tilstrekkeleg grunnlag for å vurdere effekt ved langtidsbruk av XR-NTX eller i perioden etter behandling er avslutta, [REDACTED]

Sidan desse resultata ikkje er samanlikna med utfalla etter behandling med andre substitusjonslegemiddel, er likevel den relative effekten av langtidsbehandling usikker. Lite tilgjengeleg informasjon kombinert med manglande erfaring med bruk utanfor kliniske studiar gjer det derfor utfordrande å vurdere mogelege konsekvensar av innføring i norsk klinisk praksis. Det er også uvisst korleis psykososiale tiltak påverkar effekten av behandlinga og kva rolle oppfølgingstiltak spelar i samband med avslutting av behandling for å hindre tilbakefall og overdosar. Å redusere faren for overdosedødsfall er blant dei uttala føresetnadane med LAR-systemet i Noreg, og majoriteten av dødsfalla etter utskrivning frå LAR skuldast overdosar (3, 11). Data frå dei kliniske studiane viser ikkje auke i risiko for overdosar ved XR-NTX-behandling samanlikna med BP-NLX, og ingen overdosar blei rapportert i løpet av studieperioden eller i 3 månader etter behandlinga var avslutta i dei norske studiane. Det er likevel sparsamt med langtidsdata og informasjon om overdosar etter at behandling er avslutta er mangelfull. Følgeleg er det ikkje grunnlag for å samanlikne overdoserisiko med dagens LAR-behandling. Dersom XR-NTX blir innført er det derfor rimeleg å tilrå tett oppfølging av pasientane med bruk av ikkje-medikamentelle støttetiltak og evaluering av behandlingseffekt både under og etter avslutta behandling. Legemiddelkostnadane vil truleg vere det kostnadsdrivande elementet ved innføring.

Statens legemiddelverk, 02-06-2020

Elisabeth Bryn
einingsleiar

Gudrun Seeberg Boge
saksuttreiar

7 REFERANSAR

1. Food and Drug Administration (FDA). Full prescribing information Vivitrol 2019 [updated 06.09.2019. Available from:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021897s045lbl.pdf.
2. 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>.
3. Helsedirektoratet. Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet. Helsedirektoratet. Oslo; 2010.
4. 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.
5. Bretteville-Jensen A, Amundsen E. Omfang av sprøytemisbruk i Norge. Statens institutt for rusmiddelforskning (SIRUS); 2006.
6. Food and Drug Administration (FDA). Vivitrol approval history [Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021897>.
7. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Europeisk narkotikarapport 2019: Trender og utviklinger. 2019.
8. Helsenorge.no. Pakkeforløp for psykisk helse og rus 2019 [Available from: <https://helsenorge.no/psykisk-helse/pakkeforlop-for-psykisk-helse-og-rus>.
9. Helsedirektoratet. Rusbehandling (TSB). Pakkeforløp 2018 [updated 29.05.2019. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/rusbehandling-tsb>.
10. Skeie I, Clausen T, Bukten A. Legemiddelassistert rehabilitering-viktig behandling med dilemmaer. Tidsskr Nor Legeforen. 2014;134:1156-8.
11. 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.

12. Clausen T, Waal H, Thoresen M, Gossop M. Mortality among opiate users: opioid maintenance therapy, age and causes of death. *Addiction* (Abingdon, England). 2009;104(8):1356-62.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Clausen T, Åsland R, Kristensen Ø. Pasienter som avbryter LAR-behandling—hvordan går det med dem? . *Tidsskr Nor Legeforen*. 2014;11:1146 – 9.
17. Forskrift om legemiddelassistert rehabilitering, (2009).
18. 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>].
19. Statens legemiddelverk (SLV). Metadon Nordic Drugs mikstur - Godkjent preparatomtale (SPC) 2014 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/ layouts/15/Preparatomtaler/Spc/14-10162.pdf>].
20. Statens legemiddelverk (SLV). Metadon Abcur tablettar- Godkjent preparatomtale (SPC) 2018 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/ layouts/15/Preparatomtaler/Spc/16-11471.pdf>].
21. Statens legemiddelverk (SLV). Subutex sublingvaltablettar - Godkjent preparatomtale (SPC) 2018 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/ layouts/15/Preparatomtaler/Spc/1998-03821.pdf>].
22. European Medicines Agency (EMA). Buvidal depotinjeksjonsvæske - Godkjent preparatomtale (SPC) 2018 [Available from:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buvidal-epar-product-information_no.pdf.

23. European Medicines Agency (EMA). Suboxone sublingvaltablettar - Godkjent preparatomtale (SPC) 2015 [Available from:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/suboxone-epar-product-information_no.pdf.

24. Hiltunen AJ, Eklund C, Borg S. The first 38 methadone maintenance treatment patients in Stockholm: 15-year follow-up with a main focus on detoxification from methadone. *Nordic journal of psychiatry*. 2011;65(2):106-11.

25. Skeie I, Brekke M, Clausen T, Gossop M, Lindbaek M, Reinertsen E, et al. Increased somatic morbidity in the first year after leaving opioid maintenance treatment: results from a Norwegian cohort study. *Eur Addict Res*. 2013;19(4):194-201.

26. Statens legemiddelverk (SLV). Naltrexone Accord tablettar - Godkjent preparatomtale (SPC) 2018 [Available from:

<https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/15-10760.pdf>.

27. Solli KK, Tanum L. Oppdatering av kunnskapsstatus om bruk av naltrekson i behandling av opioidavhengighet. Senter of rus- og avhengighetsforskning (SERAF); 2018.

28. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(4):CD001333.

29. World Health Organization (WHO). Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence: World Health Organization; 2009.

30. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, Illeperuma A, Gastfriend DR, Silverman BL. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet*. 2011;377(9776):1506-13.

31. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, Gastfriend DR, Memisoglu A, Silverman BL. Injectable extended-release naltrexone (XR-NTX) for opioid dependence: long-term safety and effectiveness. *Addiction (Abingdon, England)*. 2013;108(9):1628-37.

32. Lee JD, Friedmann PD, Kinlock TW, Nunes EV, Boney TY, Hoskinson RA, Jr., et al. Extended-Release Naltrexone to Prevent Opioid Relapse in Criminal Justice Offenders. *The New England journal of medicine*. 2016;374(13):1232-42.
33. Lee JD, Nunes EV, Jr., Novo P, Bachrach K, Bailey GL, Bhatt S, et al. Comparative effectiveness of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone for opioid relapse prevention (X:BOT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10118):309-18.
34. Tanum L, Solli KK, Latif ZE, Benth JS, Opheim A, Sharma-Haase K, et al. Effectiveness of Injectable Extended-Release Naltrexone vs Daily Buprenorphine-Naloxone for Opioid Dependence: A Randomized Clinical Noninferiority Trial. *JAMA psychiatry*. 2017;74(12):1197-205.
35. Kunoe N, Opheim A, Solli KK, Gaulen Z, Sharma-Haase K, Latif ZE, et al. Design of a randomized controlled trial of extended-release naltrexone versus daily buprenorphine-naloxone for opioid dependence in Norway (NTX-SBX). *BMC pharmacology & toxicology*. 2016;17(1):18.
36. Solli KK, Latif ZE, Opheim A, Krajci P, Sharma-Haase K, Benth JS, et al. Effectiveness, safety and feasibility of extended-release naltrexone for opioid dependence: a 9-month follow-up to a 3-month randomized trial. *Addiction (Abingdon, England)*. 2018;113(10):1840-9.
37. Tanum L, Solli KK, Weimand B, Grepperud S, Eikemo M. Clinical study protocol XR-NTX (NaltRec study). 2020.
38. Solli KK, Kunoe N, Latif ZE, Sharma-Haase K, Opheim A, Krajci P, et al. Availability of Extended-Release Naltrexone May Increase the Number of Opioid-Dependent Individuals in Treatment: Extension of a Randomized Clinical Trial. *Eur Addict Res*. 2019;25(6):303-9.
39. Dale-Perera A, Goulão J, Stöver H. Quality of care provided to patients receiving opioid maintenance treatment in Europe: results from the EQUATOR analysis. *Heroin Addict Relat Clin Probl*. 2012;14(4).
40. Helsedirektoratet. Veileder for utlevering av substitusjonslegemiddel i og utenfor LAR (legemiddelassistert rehabilitering). 2013.
41. Helsedirektoratet. Utlevering av LAR legemidler. Nasjonal godtgjørelse for utlevering i apotek. 2017.

42. Timko C, Schultz NR, Cucciare MA, Vittorio L, Garrison-Diehn C. Retention in medication-assisted treatment for opiate dependence: A systematic review. *Journal of addictive diseases*. 2016;35(1):22-35.
43. Earley PH, Zummo J, Memisoglu A, Silverman BL, Gastfriend DR. Open-label Study of Injectable Extended-release Naltrexone (XR-NTX) in Healthcare Professionals With Opioid Dependence. *Journal of addiction medicine*. 2017;11(3):224-30.
44. Sullivan MA, Bisaga A, Pavlicova M, Carpenter KM, Choi CJ, Mishlen K, et al. A Randomized Trial Comparing Extended-Release Injectable Suspension and Oral Naltrexone, Both Combined With Behavioral Therapy, for the Treatment of Opioid Use Disorder. *Am J Psychiatry*. 2019;176(2):129-37.
45. Woody GE. Antagonist models for treating persons with substance use disorders. *Current psychiatry reports*. 2014;16(10):489.
46. Latif ZE, Saltyte Benth J, Solli KK, Opheim A, Kunoe N, Krajci P, et al. 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*. 2019;76(2):127-34.
47. Williams AR, Barbieri V, Mishlen K, Levin FR, Nunes EV, Mariani JJ, et al. Long-term follow-up study of community-based patients receiving XR-NTX for opioid use disorders. *The American journal on addictions*. 2017;26(4):319-25.
48. Sullivan M, Bisaga A, Pavlicova M, Choi CJ, Mishlen K, Carpenter KM, et al. Long-Acting Injectable Naltrexone Induction: A Randomized Trial of Outpatient Opioid Detoxification With Naltrexone Versus Buprenorphine. *The American journal of psychiatry*. 2017;174(5):459-67.
49. Solli KK, Opheim A, Latif ZE, Krajci P, Benth JS, Kunoe N, et al. [REDACTED]
[REDACTED]
(unpublished manuscript). 2020.
50. Comer SD, Sullivan MA, Yu E, Rothenberg JL, Kleber HD, Kampman K, et al. Injectable, sustained-release naltrexone for the treatment of opioid dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *Archives of general psychiatry*. 2006;63(2):210-8.

51. Waal H, Bussesund K, Clausen T, Skeie I, Håseth A, Lillevold P. Statusrapport 2014 - En aldrende LAR-populasjon? : Senter for rus- og avhengighetsforskning (SERAF),; 2015.
52. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, et al. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;357:j1550.
53. Murphy SM, Polsky D, Lee JD, Friedmann PD, Kinlock TW, Nunes EV, et al. Cost-effectiveness of extended release naltrexone to prevent relapse among criminal justice-involved individuals with a history of opioid use disorder. *Addiction (Abingdon, England)*. 2017;112(8):1440-50.
54. Murphy SM, McCollister KE, Leff JA, Yang X, Jeng PJ, Lee JD, et al. Cost-Effectiveness of Buprenorphine-Naloxone Versus Extended-Release Naltrexone to Prevent Opioid Relapse. *Ann Intern Med*. 2019;170(2):90-8.
55. Statens legemiddelverk (SLV). Hurtig metodevurdering av buprenorfin depotinjeksjon (Buvidal) til behandling av opioidavhengighet 2019 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Buprenorfin%20depotinjeksjon%20\(Buvidal\)_ID2_018_108%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Buprenorfin%20depotinjeksjon%20(Buvidal)_ID2_018_108%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)].
56. Drugs.com. Vivitrol Prices 2020 [Available from: <https://www.drugs.com/price-guide/vivitrol>].

VEDLEGG 1: LITTERATURSØK

Langtidsvirkende naltreksoninjeksjoner til bruk i legemiddelassistert rehabilitering

Kontaktperson: Gudrun Boge

Søk: Marita Heintz

Fagfelle: Ragnhild Tornes

Kommentar: Søket er utført av FHI på oppdrag fra Legemiddelverket

Dublettsjekk i EndNote: Før dublettkontroll: 277 oversikter og 1488 primærstudier
Etter dublettkontroll: 165 oversikter og 812 primærstudier

Pico-skjema:

Hva er spørsmålet som litteratursøket er ment å besvare?	Spørsmålet i PICO format			
	Population (pasient)	Intervensjon (tiltak)	Comparison (sammenligning)	Outcome (utfall)
	Opioidavhengige som ønsker å avslutte sin bruk av opioidagonister	Intramuskulær injeksjon med langtidsvirkende naltrekson hver 4. uke		Effekt på recovery prosess, opioidsug, bruk og virkning av opioidagonister, brukertilfredshet, påvirkning på psykisk og somatisk helse, graden av bivirkninger
Kjente relevante studier	<p>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. <i>JAMA Psychiatry</i>, 74(12), 1197-1205. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3206</p> <p>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. <i>Addiction</i>, 113(10), 1840-1849. doi:doi:10.1111/add.14278</p> <p>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. <i>Lancet</i>, 391(10118), 309-318. doi:10.1016/S0140-6736(17)32812-X</p> <p>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. <i>Lancet</i>, 377(9776), 1506-1513. doi:10.1016/s0140-</p>			

	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
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to March 24, 2020>

Dato: 25.03.2020

Antall treff: 58 oversikter og 348 primærstudier

1	Naltrexone/ or Buprenorphine, Naloxone Drug Combination/	8061
2	(naltrel or naltrexone or vivitrex or vivitrol or depotrex or (buprenorphine adj3 naloxone) or buprenorphinenaloxone or suboxone or bunavail or cassipa or zubsolv).mp.	10817
3	1 or 2	10817
4	Delayed-Action Preparations/	36484
5	((((sustain* or time* or controlle* or delay* or slow or prolonge* or extend*) adj2 release*) or ((prolonge* or delay*) adj2 action*) or sustainedrelease* or timedrelease* or controlledrelease* or delayrelease* or slowrelease* or prolongedrelease* or Extendedrelease or delayedaction* or prolongedaction* or implant* or depot*).tw,kf.	466602
6	4 or 5	479537
7	3 and 6	958
8	(XR NTX or XRNTX).mp.	135
9	antagonist*.tw,kf.	335511
10	7 or 8 or 9	336137

11	opioid-related disorders/ or heroin dependence/ or morphine dependence/ or opium dependence/ or Opiate Substitution Treatment/	26637
12	((opiate? or opioid? or heroin or morphine or opium) adj1 (addict* or abuse? or dependenc* or "use?" or user? or habituation or craving)).tw,kf.	24741
13	((opiate? or opioid? or heroin or morphine or opium) adj2 (withdrawal symptom* or withdrawal syndrom*)).tw,kf.	1186
14	((opiate related or opiaterelated or opioid related or opioidrelated) adj1 disorder?).tw,kf.	246
15	(heroin smoking? or heroinism).tw,kf.	42
16	((((maintenance or replacement or substitution or agonist or Medicationassisted or "Medication assisted") adj1 (treatment? or therap*)) and (opioid* or opiate*)).tw,kf.	4490
17	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	40879
18	10 and 17	2587
19	Animal/ not (animal/ and human/)	4649307
20	18 not 19	1612
21	limit 20 to yr="2017 -Current"	378
22	limit 20 to "reviews (maximizes specificity)"	63
23	20 and (Meta-Analysis/ or ((systematic* adj2 review*) or metaanal* or "meta anal*" or (review and ((structured or database* or systematic*) adj2 search*)) or "integrative review*" or (evidence adj2 review*)).tw,kf,bt.)	76
24	22 or 23	85
25	limit 24 to yr="2010 -Current"	58
26	21 not 25	348

Database: Embase 1974 to 2020 March 24

Dato: 25.03.2020

Antall treff: 83 oversikter og 452 primærstudier

1	Naltrexone/ or buprenorphine plus naloxone/	16141
2	(naltrel or naltrexone or vivitrex or vivitrol or depotrex or (buprenorphine adj3 naloxone) or buprenorphinenaloxone or suboxone or bunavail or cassipa or zubsolv).mp.	17955
3	1 or 2	17955
4	exp controlled release formulation/ or exp controlled drug release/ or exp sustained release preparation/	99953
5	((sustain* or time* or controlle* or delay* or slow or prolonge* or extend*) adj2 release*) or ((prolonge* or delay*) adj2 action*) or sustainedrelease* or timedrelease* or controlledrelease* or delayrelease* or slowrelease* or prolongedrelease* or Extendedrelease or delayedaction* or prolongedaction* or implant* or depot*).tw,kw.	636335
6	4 or 5	681141
7	3 and 6	1667
8	(XR NTX or XRNTX).mp.	219
9	antagonist*.tw,kw.	416421
10	7 or 8 or 9	417667
11	heroin dependence/ or morphine addiction/ or opiate addiction/ or opiate substitution treatment/	30792
12	((opiate? or opioid? or heroin or morphine or opium) adj1 (addict* or abuse? or dependenc* or "use?" or user? or habituation or craving)).tw,kw.	35636
13	((opiate? or opioid? or heroin or morphine or opium) adj2 (withdrawal symptom* or withdrawal syndrom*)).tw,kw.	1570

14	((opiate related or opiaterelated or opioid related or opioidrelated) adj1 disorder?).tw,kw.	382
15	(heroin smoking? or heroinism).tw,kw.	48
16	((((maintenance or replacement or substitution or agonist or Medicationassisted or "Medication assisted") adj1 (treatment? or therap*)) and (opioid* or opiate*)).tw,kw.	6576
17	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	52943
18	10 and 17	3483
19	(animal/ or exp nonhuman/ or Animal experiment/) not ((animal/ or exp nonhuman/ or Animal experiment/) and exp human/)	5961782
20	18 not 19	2245
21	limit 20 to (conference abstracts or embase)	2054
22	limit 21 to yr="2017 -Current"	496
23	limit 21 to "reviews (maximizes specificity)"	52
24	21 and (Meta-Analysis/ or "systematic review"/ or ((systematic* adj2 review*) or metaanal* or "meta anal*" or (review and ((structured or database* or systematic*) adj2 search*)) or "integrative review*" or (evidence adj2 review*)).tw,kw.)	116
25	23 or 24	116
26	limit 25 to yr="2010 -Current"	83
27	22 not 26	452

Database: Cinahl

Dato: 25.03.2020

Antall treff: 14 oversikter og 84 primærstudier

S27	S22 NOT S26	84
S26	S23 OR S24 Limiters - Published Date: 20100101-20201231	14
S25	S23 OR S24	16
S24	S21 AND ((MH "Meta Analysis") OR (MH "Systematic Review") or TI ((systematic* N1 review*) or metaanal* or "meta anal*" or (review and ((structured or database* or systematic*) N1 search*)) or "integrative review*" or (evidence N1 review*)) OR AB ((systematic* N1 review*) or metaanal* or "meta anal*" or (review and ((structured or database* or systematic*) N1 search*)) or "integrative review*" or (evidence N1 review*)))	16
S23	S19 NOT S20 Limiters - Clinical Queries: Review - High Specificity	5
S22	S19 NOT S20 Limiters - Published Date: 20170101-20201231	90
S21	S19 NOT S20	199
S20	(MH "Animal Studies" OR MH "Animals+") not ((MH "Animal Studies" OR MH "Animals+") and (MH "Human"))	189,645
S19	S10 AND S17 Limiters - Exclude MEDLINE records	207
S18	S10 AND S17	706
S17	S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16	51,284
S16	TI (((maintenance or replacement or substitution or agonist or Medicationassisted or "Medication assisted") N0 (treatment# or therap*)) and (opioid* or opiate*)) OR AB (((maintenance or replacement or substitution or agonist or Medicationassisted or "Medication assisted") N0 (treatment# or therap*)) and (opioid* or opiate*))	2,603
S15	TI ("heroin smoking#" or heroinism) OR AB ("heroin smoking#" or heroinism)	15
S14	TI ((opiate related or opiaterelated or "opioid related" or opioidrelated) N0 disorder#) OR AB ((opiate related or opiaterelated or "opioid related" or opioidrelated) N0 disorder#)	10
S13	TI ((opiate# or opioid# or heroin or morphine or opium) N1 ("withdrawal symptom*" or "withdrawal syndrom*")) OR AB ((opiate# or opioid# or heroin or morphine or opium) N1 ("withdrawal symptom*" or "withdrawal syndrom*"))	284

S12	TI ((opiate# or opioid# or heroin or morphine or opium) N0 (addict* or abuse# or dependenc* or "use#" or user# or habituation or craving)) OR AB ((opiate# or opioid# or heroin or morphine or opium) N0 (addict* or abuse# or dependenc* or "use#" or user# or habituation or craving))	12,122
S11	(MH "Substance Use Disorders") OR (MH "Substance Use Rehabilitation Programs")	42,700
S10	S7 OR S8 OR S9	24,795
S9	TI (antagonist*) OR AB (antagonist*)	24,400
S8	TI (XR NTX or XRNTX) OR AB (XR NTX or XRNTX)	99
S7	S3 AND S6	467
S6	S4 OR S5	95,324
S5	TI (((sustain* or time* or controlle* or delay* or slow or prolonge* or extend*) N1 release*) or ((prolonge* or delay*) N1 action*) or sustainedrelease* or timedrelease* or controlledrelease* or delayrelease* or slowrelease* or prolongedrelease* or Extendedrelease or delayedaction* or prolongedaction* or implant* or depot*) OR AB (((sustain* or time* or controlle* or delay* or slow or prolonge* or extend*) N1 release*) or ((prolonge* or delay*) N1 action*) or sustainedrelease* or timedrelease* or controlledrelease* or delayrelease* or slowrelease* or prolongedrelease* or Extendedrelease or delayedaction* or prolongedaction* or implant* or depot*)	93,045
S4	(MH "Delayed-Action Preparations")	4,950
S3	S1 OR S2	3,291
S2	TI (naltrel or naltrexone or vivitrex or vivitrol or depotrex or (buprenorphine N2 naloxone) or buprenorphinenaloxone or suboxone or bunavail or cassipa or zubsolv) OR AB (naltrel or naltrexone or vivitrex or vivitrol or depotrex or (buprenorphine N2 naloxone) or buprenorphinenaloxone or suboxone or bunavail or cassipa or zubsolv)	2,378
S1	(MH "Naltrexone")	2,142

Database: Web of Science

Dato: 25.03.2020

Antall treff: 68 oversikter og 425 primærstudier

# 18	425	#14 NOT #17 <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=All years</i>
# 17	68	#15 AND #13 <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=2010-2020</i>
# 16	87	#15 AND #13 <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=All years</i>
# 15	494,429	TOPIC: (((("systematic*" NEAR/1 "review*") or "metaanal*" or "meta anal*" or ("review" and (("structured" or "database*" or "systematic*") NEAR/1 "search*")) or "integrative review*" or ("evidence" NEAR/1 "review*")))) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=All years</i>
# 14	462	#12 NOT TI=("animal\$" or "rat\$" or "mouse" or "mice") <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=2017-2020</i>
# 13	1,687	#12 NOT TI=("animal\$" or "rat\$" or "mouse" or "mice") <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=All years</i>
# 12	2,143	#11 AND #5 <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=All years</i>
# 11	27,126	#10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=All years</i>
# 10	5,830	TOPIC: (((("maintenance" or "replacement" or "substitution" or "agonist" or "Medicationassisted" or "Medication assisted") NEAR/0 ("treatment\$" or "therap*")) and ("opioid*" or "opiate*")))) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=All years</i>
# 9	38	TOPIC: (("heroin smoking\$" or "heroinism")) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=All years</i>
# 8	364	TOPIC: (((("opiate related" or "opiatelated" or "opioid related" or "opioidrelated") NEAR/0 "disorder\$"))) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=All years</i>
# 7	996	TOPIC: (((("opiate\$" or "opioid\$" or "heroin" or "morphine" or "opium") NEAR/1 ("withdrawal symptom*" or "withdrawal syndrom*"))))

		<i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=All years</i>
# 6	24,389	TOPIC: (((("opiate\$" or "opioid\$" or "heroin" or "morphine" or "opium") NEAR/0 ("addict*" or "abuse\$" or "dependenc*" or "use\$" or "user\$" or "habituation" or "craving")))) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=All years</i>
# 5	365,555	#4 OR #3 <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=All years</i>
# 4	364,789	TOPIC: (("XR NTX" or "XRNTX" or "antagonist*")) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=All years</i>
# 3	1,181	#2 AND #1 <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=All years</i>
# 2	549,378	TOPIC: (((("sustain*" or "time*" or "controlle*" or "delay*" or "slow" or "prolonge*" or "extend*") NEAR/1 "release*") or ((("prolonge*" or "delay*") NEAR/1 "action*") or "sustainedrelease*" or "timedrelease*" or "controlledrelease*" or "delayrelease*" or "slowrelease*" or "prolongedrelease*" or "Extendedrelease" or "delayedaction*" or "prolongedaction*" or "implant*" or "depot*")))) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=All years</i>
# 1	9,226	TOPIC: (("naltrel" or "naltrexone" or "vivitrex" or "vivitrol" or "depotrex" or ("buprenorphine" NEAR/2 "naloxone") or "buprenorphinenaloxone" or "suboxone" or "bunavail" or "cassipa" or "zubsolv*)) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=All years</i>

Database: Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 3 of 12, March 2020, Central Register of Controlled trials: Issue 3 of 12, March 2020

Dato: 25.03.2020

Antall treff: (12 oversikter, 179 primærstudier)

#1	[mh ^Naltrexone]	1233
#2	[mh ^"Buprenorphine, Naloxone Drug Combination"]	134
#3	(naltrel or naltrexone or vivitrex or vivitrol or depotrex or (buprenorphine NEAR/3 naloxone) or buprenorphinenaloxone or suboxone or bunavail or cassipa or zubsolv):ti,ab	2439
#4	#1 or #2 or #3	2673
#5	[mh ^"Delayed-Action Preparations"]	5560
#6	(((sustain* or time* or controlle* or delay* or slow or prolonge* or extend*) NEAR/2 release*) or ((prolonge* or delay*) NEAR/2 action*) or sustainedrelease* or timedrelease*	44533

	or controlledrelease* or delayrelease* or slowrelease* or prolongedrelease* or Extendedrelease or delayedaction* or prolongedaction* or implant* or depot*):ti,ab	
#7	#5 or #6	45998
#8	#4 and #7	479
#9	("XR NTX" or XRNTX):ti,ab	145
#10	(antagonist*):ti,ab	25965
#11	#8 or #9 or #10	26381
#12	[mh ^"opioid-related disorders"]	1291
#13	[mh ^"heroin dependence"]	602
#14	[mh ^"morphine dependence"]	31
#15	[mh ^"opium dependence"]	1
#16	[mh ^"Opiate Substitution Treatment"]	290
#17	((opiate? or opioid? or heroin or morphine or opium) NEAR/1 (addict* or abuse? or dependenc* or "use?" or user? or habituation or craving)):ti,ab	4681
#18	((opiate? or opioid? or heroin or morphine or opium) NEAR/2 ("withdrawal symptom*" or "withdrawal syndrom*")):ti,ab	5
#19	((opiate related or opiaterelated or "opioid related" or opioidrelated) NEAR/1 disorder?):ti,ab	1314
#20	("heroin smoking?" or heroinism):ti,ab	2
#21	((((maintenance or replacement or substitution or agonist or Medicationassisted or "Medication assisted") NEAR/1 (treatment? or therap*)) and (opioid* or opiate*)):ti,ab	870
#22	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	7006
#23	#11 and #22	601
#24	#11 and #22 with Cochrane Library publication date Between Jan 2010 and Dec 2020, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	12
#25	#11 and #22 with Publication Year from 2017 to 2020, in Trials	179

Database: CRD - The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) og HTA

Dato: 24.03.2020

Antall treff: 17 oversikter

1	MeSH DESCRIPTOR Naltrexone	53
2	MeSH DESCRIPTOR Buprenorphine, Naloxone Drug Combination	1
3	((naltrel or naltrexone or vivitrex or vivitrol or depotrex or (buprenorphine NEAR2 naloxone) or (naloxone NEAR2 buprenorphine) or buprenorphinenaloxone or suboxone or bunavail or cassipa or zubsolv))	114
4	#1 OR #2 OR #3	114
5	MeSH DESCRIPTOR Delayed-Action Preparations	148

6	(((sustain* or time* or controlle* or delay* or slow or prolonge* or extend*) NEAR1 release*) or (release* NEAR1 (sustain* or time* or controlle* or delay* or slow or prolonge* or extend*)) or ((prolonge* or delay*) NEAR1 action*) or (action* NEAR1 (prolonge* or delay*)) or sustainedrelease* or timedrelease* or controlledrelease* or delayrelease* or slowrelease* or prolongedrelease* or Extendedrelease or delayedaction* or prolongedaction* or implant* or depot*))	2879
7	#5 OR #6	2879
8	#4 AND #7	10
9	(("XR NTX" or XRNTX))	0
10	(antagonist*)	2307
11	#8 OR #9 OR #10	2308
12	MeSH DESCRIPTOR opioid-related disorders EXPLODE ALL TREES	123
13	MeSH DESCRIPTOR Opiate Substitution Treatment	30
14	(((opiate? or opioid? or heroin or morphine or opium) NEAR0 (addict* or abuse? or dependenc* or "use?" or user? or habituation or craving)) or ((addict* or abuse? or dependenc* or "use?" or user? or habituation or craving) NEAR0 (opiate? or opioid? or heroin or morphine or opium))))	249
15	(((opiate? or opioid? or heroin or morphine or opium) NEAR1 ("withdrawal symptom*" or "withdrawal syndrom*")) or (("withdrawal symptom*" or "withdrawal syndrom*") NEAR1 (opiate? or opioid? or heroin or morphine or opium))))	6
16	(((opiate related or opiaterelated or "opioid related" or opioidrelated) NEAR0 disorder?) or (disorder? NEAR0 (opiate related or opiaterelated or "opioid related" or opioidrelated)))	99
17	(("heroin smoking?" or heroinism))	0
18	((((maintenance or replacement or substitution or agonist or Medicationassisted or "Medication assisted") NEAR0 (treatment? or therap*)) or ((treatment? or therap*) NEAR0 (maintenance or replacement or substitution or agonist or Medicationassisted or "Medication assisted")))) and (opioid* or opiate*))	94
19	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	300
20	#11 AND #19	42

21	(#11 AND #19) FROM 2010 TO 2020	17
----	---------------------------------	----

Database: Epistemonikos

Dato: 25.03.2020

Antall treff: 25 treff uten interne dubletter

Title / abstract: = (naltrel or naltrexone or vivitrex or vivitrol or depotrex or "buprenorphine naloxone" or "buprenorphine plus naloxone" or buprenorphinenaloxone or suboxone or bunavail or cassipa or subsolv) AND ("sustained release" or "timed release" or "controlled release" or "delay release" or "slow release" or "prolonged release" or "Extended release" or "delayed action" or "prolonged action" or "sustained drug release" or "timed drug release" or "controlled drug release" or "delay drug release" or "slow drug release" or "prolonged drug release" or "Extended drug release" or "delayed drug action" or "prolonged drug action" or "sustained released" or "timed released" or "controlled released" or "delay released" or "slow released" or "prolonged released" or "Extended released" or "delayed actions" or "prolonged actions" or sustainedrelease* or timedrelease* or controlledrelease* or delayrelease* or slowrelease* or prolongedrelease* or Extendedrelease* or delayedaction* or prolongedaction* or implant* or depot*) AND (opiate or opiates or opioid or opioids or heroin or morphine or opium or opiaterelated or opioidrelated or heroinism) Avgrenset 2010-2020 - 5 Systematic reviews, 2 Structured Summary, 0 Broad Synthesis

Title / abstract: = (naltrel or naltrexone or vivitrex or vivitrol or depotrex or "buprenorphine naloxone" or "buprenorphine plus naloxone" or buprenorphinenaloxone or suboxone or bunavail or cassipa or subsolv) AND ("sustained release" or "timed release" or "controlled release" or "delay release" or "slow release" or "prolonged release" or "Extended release" or "delayed action" or "prolonged action" or "sustained drug release" or "timed drug release" or "controlled drug release" or "delay drug release" or "slow drug release" or "prolonged drug release" or "Extended drug release" or "delayed drug action" or "prolonged drug action" or "sustained released" or "timed released" or "controlled released" or "delay released" or "slow released" or "prolonged released" or "Extended released" or "delayed actions" or "prolonged actions" or sustainedrelease* or timedrelease* or controlledrelease* or delayrelease* or slowrelease* or prolongedrelease* or Extendedrelease* or delayedaction* or prolongedaction* or implant* or depot*) AND (opiate or opiates or opioid or opioids or heroin or morphine or opium or opiaterelated or opioidrelated or heroinism) Avgrenset 2017-2020 - 0 Primary study

Title / abstract: = "XR NTX" or XRNTX Avgrenset 2010-2020 - 0 treff

Title / abstract: = ("opiate addiction" or "opioid addiction" or "heroin addiction" or "morphine addiction" or "opium addiction" or "opiate abuse" or "opioid abuse" or "heroin abuse" or "morphine abuse" or "opium abuse" or "opiate abusers" or "opioid abusers" or "heroin abusers" or "morphine abusers" or "opium abusers" or "opiate dependence" or "opioid dependence" or "heroin dependence" or "morphine dependence" or "opium dependence" or "opiate dependency" or "opioid dependency" or "heroin dependency" or "morphine dependency" or "opium dependency" or "opiate use" or "opioid use" or

"heroin use" or "morphine use" or "opium use" or "opiate users" or "opioid users" or "heroin users" or "morphine users" or "opium users" or "opiate habituation" or "opioid habituation" or "heroin habituation" or "morphine habituation" or "opium habituation" or "opiate craving" or "opioid craving" or "heroin craving" or "morphine craving" or "opium craving" or "opiate withdrawal symptoms" or "opioid withdrawal symptoms" or "heroin withdrawal symptoms" or "morphine withdrawal symptoms" or "opium withdrawal symptoms" or "opiate syndrome" or "opioid syndrome" or "heroin syndrome" or "morphine syndrome" or "opium syndrome" or "opiate related disorder" or "opiate-related disorder" or "opioid related disorder" or "opioid-related disorder" or "heroin smoking" or heroinism) and (antagonist*)
Avgrenset 2010-2020 - 19 Systematic reviews, 0 Structured Summary, 0 Broad Synthesis

Title / abstract: = ("opiate addiction" or "opioid addiction" or "heroin addiction" or "morphine addiction" or "opium addiction" or "opiate abuse" or "opioid abuse" or "heroin abuse" or "morphine abuse" or "opium abuse" or "opiate abusers" or "opioid abusers" or "heroin abusers" or "morphine abusers" or "opium abusers" or "opiate dependence" or "opioid dependence" or "heroin dependence" or "morphine dependence" or "opium dependence" or "opiate dependency" or "opioid dependency" or "heroin dependency" or "morphine dependency" or "opium dependency" or "opiate use" or "opioid use" or "heroin use" or "morphine use" or "opium use" or "opiate users" or "opioid users" or "heroin users" or "morphine users" or "opium users" or "opiate habituation" or "opioid habituation" or "heroin habituation" or "morphine habituation" or "opium habituation" or "opiate craving" or "opioid craving" or "heroin craving" or "morphine craving" or "opium craving" or "opiate withdrawal symptoms" or "opioid withdrawal symptoms" or "heroin withdrawal symptoms" or "morphine withdrawal symptoms" or "opium withdrawal symptoms" or "opiate syndrome" or "opioid syndrome" or "heroin syndrome" or "morphine syndrome" or "opium syndrome" or "opiate related disorder" or "opiate-related disorder" or "opioid related disorder" or "opioid-related disorder" or "heroin smoking" or heroinism) and (antagonist*)
Avgrenset 2017-2020 - 0 Primary study

Title / abstract: = ("maintenance treatment" or "replacement treatment" or "substitution treatment" or "agonist treatment" or "Medication-assisted treatment" or "Medication assisted treatment" or "maintenance therapy" or "replacement therapy" or "substitution therapy" or "agonist therapy" or "Medication-assisted therapy" or "Medication assisted therapy") and (opioid* or "opiate*") and (antagonist*) Avgrenset 2010-2020 - 0 treff

VEDLEGG 2: KOMMENTARAR FRÅ FORSLAGSSTILLAR/FORSKARAR

Notat til utredningsdokument fra SLV om langtidsvirkende naltrekson

Det vises til utredningsdokument fra Statens Legemiddelverk «metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten».

Vi ønsker å kommentere på følgende punkter i rapporten:

Vedr. Kost/nytte effekten av XR-NTX behandling:

Våre studier har vist at behandling med XR-NTX spenner fra kortvarig til mer langvarig behandlingsperiode, men det synes usannsynlig at slik behandling skal være livsvarig, slik LAR-behandling har utviklet seg til å bli. Trolig vil pasienter ha nytte av flere kortere perioder med behandling dersom de faller tilbake i rusbruk. I behandlingsperioden vil derfor utgiftene til XR-NTX være høyere enn LAR behandling, men den totale økonomiske kostnad bør også omfatte perioder hvor pasienten ikke bruker rusmidler og heller ikke får XR-NTX. Sett over en periode på f.eks. 10 år synes derfor kostnadene ved intermitterende XR-NTX-behandling å være sammenliknbar med annen medikamentell rusbehandling, først og fremst langtidsvirkende buprenorfin. I et langtidsperspektiv kan derfor XR-NTX være samfunnsmessig kostnadsbesparende, særlig hvis man også trekker inn utgifter til akutte innleggelser og avrusninger i forbindelse med overdose eller helseskadelig bruk av rusmidler.

Pris for XR-NTX:

Når det gjelder pris på XR-NTX er det i rapporten angitt pris fra apotek i USA, ca. 13.000 NOK per injeksjon. Vi har fra våre samarbeidspartnere i USA mottatt opplysninger om prisen på XR-NTX er betydelig lavere ved leveranser til helseforetak i USA. Utrekning av kost-nytte blir derfor noe feilaktig dersom man bruker veiledende pris fra apotek. For levering til Norge for nasjonalt bruk i TSB antar vi at prisen vil være maksimalt det halve av hva som er angitt i rapporten (trolig om lag 6.000 NOK per injeksjon). Ber om at dette tas i betraktning når det skal gjøres en helhetsvurdering av XR-NTX behandling.

Hvor mange opioidavhengige vil være aktuelle for XR-NTX:

Ut fra hvor mange pasienter vi har rekruttert i våre to studier ved ulike helseforetak i Norge synes det som 5-10 % av de opioidavhengige i nedslagsområdene vil kunne være aktuelle for XR-NTX behandling. Vi estimerer at mellom 700-850 pasienter vil være et realistisk tall over en to-årsperiode, noe som sammenfaller med de estimater som er angitt i rapporten.

Opioidavhengige pasienter som ikke mottar behandling:

Det er en betydelig andel ubehandlede opioidavhengige i Norge i dag. Det anslås at kun omlag 60% av alle opioidavhengige er i LAR. Det er observert en betydelig overhyppighet av overdosedødsfall blant de som velger å stå utenfor LAR. I våre studier har 40% av deltakerne vært opioidavhengige utenfor LAR eller annen organisert behandling, og disse har vært lengre i studiene enn gjennomsnittet av deltakere. At XR-NTX nettopp kan appellere til denne gruppen av høy-risiko pasienter synes for oss å være et viktig argument for innføring av XR-NTX behandling.

Foreskrevne versus illegale opioider:

Norge og Skandinavia har heldigvis ikke opplevd samme voldsomme økningen av opioid-avhengighet og opioide overdoser slik man har sett i USA. Den store økningen i USA har i betydelig grad vært knyttet til svært stor forskrivning av smertestillende medikamenter. Men vi finner samme trend i Norge, med økende antall dødsfall blant pasienter på forskrevne / ikke-illegale opioider. Disse pasientene er som regel ikke knyttet til noe rusmiljø. Denne pasientgruppen vil trolig også kunne ha nytte av XR-NTX, særlig i lys av vår artikkel i 2019 om at XR-NTX behandling ikke gav noen økning i kronisk smerte blant opioidavhengige.

Tolerabilitet av XR-NTX:

Våre og andres studier har vist god tolerabilitet av XR-NTX over tid. Særlig vår studie av langtidsbehandling viste at ingen pasienter fikk nye eller pågående bivirkninger etter de første 3 måneders behandling. Videre har det vist seg i vår pågående studie av det ikke har vært noen tilfeller av hud-reaksjon eller betennelse på injeksjonsstedet, selv ved flere års behandling. Vi kjenner ikke nøyaktig årsaken til dette, men pasientene stoppet å få hud reaksjoner på amme tidspunkt som vi mottok XR-NTX fra en ny produksjonslinje, hvor sammensetningen av injeksjonsvæsken var litt modifisert og levert av en ny underprodusent av Alkermes. Vi synes dette er viktig informasjon fordi reaksjoner på injeksjonssted er eneste bivirkning som vi tidligere kunne knytte til lengre tids bruk.

Substitusjonsbehandling og retningslinjer:

Retningslinjene sier at substitusjonsbehandling ikke skal være førstevalget, men dette er samtidig det behandlingsalternativet som har best dokumentert effekt. Medikamentfri behandling har dårlige prognoser når det gjelder å hindre tilbakefall til opioidbruk. Mange pasienter blir satt på substitusjonsmedikamenter i dag fordi man er sterkt bekymret for pasientens liv og helse (stor overdosefare). Substitusjons-behandling synes derfor som det eneste reelle behandlingsalternativ man kan tilby. Dette til tross for at mange behandlere opplever at ikke dette er rett behandlingsalternativ å sette pasientene på livslang opioidbehandling, særlig for unge mennesker. Innføringen av XR-NTX vil kunne bidra til at disse retningslinjene lettere overholdes og opioid-frihet være et reelt alternativ til substitusjonsmedikamenter.

Ahus 28 mai 2020

Lars Tanum
Seniorforsker, professor dr.med

Kristin K. Solli
MSc, PhD, Postdoc