

## Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i

Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes [nyemetoder@helse-sorost.no](mailto:nyemetoder@helse-sorost.no).

**NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle.** Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) (kryss av):

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):

<b>1.Hvilken metode gjelder innspillet?</b>	
Metodens ID nummer*:	ID2019_059, ID2022_110
Metodens tittel:	Langtidsvirkende morfintabletter med 24 timers virketid til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)

*\*ID-nummer finner du på metodesiden på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) og har formen ID2020\_XXX*

<b>2. Opplysninger om den som gir innspill</b>	
Navn	Fatemeh Chalabianloo
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Avdeling for rusmedisin, Haukeland Universitetssykehus, Helse Bergen
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	<a href="mailto:Fatemeh.chalabianloo@helse-bergen.no">Fatemeh.chalabianloo@helse-bergen.no</a> / 91374581

<b>3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)</b>
I anbefaling om valg av substitusjonslegemiddel i den reviderte LAR-retningslinjen heter det at langtidsvirkende morfin bør vurderes ved utilstrekkelig behandlingseffekt eller vesentlige bivirkninger av buprenorfin og metadon, det vil si som et unntakslegemiddel i LAR. Videre er det understreket at etablering av en forsvarlig utleveringsordning er en forutsetning for å kunne tilby pasienten behandling med legemiddelet. I fravær/påvente av registrerte morfinpreparater med

24-timers virkning som er aktuelle for substitusjonsbehandling har retningslinjen omtalt morfin med inntil 12-timers virkning fordi det kun er denne depotformuleringen (med produktnavnet Dolcontin, og et generisk preparat, Malfin) som er registrert i Norge.

Grunnet kort halveringstid, må Dolcontin doseres to ganger daglig (morgen og kveld). Det foreligger imidlertid ikke en veletablert struktur for inntak av kveldsdose under påsyn av helse- og eller sosialfaglig personell i LAR. Dolcontin er allerede brukt – dog i begrenset omfang - som et unntakslegemiddel for opioidsubstitusjon i LAR Norge ved utilstrekkelig effekt eller vesentlige bivirkninger av buprenorfin og metadon. Dolcontin er registrert med indikasjon smertelindring i Norge (og har ikke godkjent indikasjon for opioidsubstitusjon). Bruken av dette preparatet i LAR anses dermed som off-label. Dette utfordrer forsvarligheten ved en slik praksis og sammen med mangel på etablerte strukturer for utlevering av substitusjonslegemidler på kveldstid kan antas å være noen av de viktigste årsakene til begrenset bruk av Dolcontin i LAR Norge per i dag. Ved implementering av nye retningslinjer, vil tallet trolig øke betydelig ilt nærmeste årene. Den nye brukerundersøkelsen til ProLARNett anslår at ca. 37% av de som deltok i studien for ca. et par år siden ville valgt morfin dersom de kunne velge hvilke substitusjonslegemiddel de ønsket. I Sveits er det opp mot 60% av alle pasienter med opioidavhengighet som blir substituert med morfinpreparat med 24-timers virkning.

Dessuten, vil bruk av morfinpreparat med 24-timers virkning kunne være relevant i heroinassistert behandling (HAB) som nå er i gang i Norge (foreløpig som prøveprosjekter i Oslo og Bergen). I tillegg til 1-2 daglige injeksjoner med DAM «di-acetyl-morfin», er det behov for kveldsdose med et langtidsvirkende opioid (som f.eks. metadon eller morfin med 24-timers virkning). Pasienter som søker seg i HAB utgjør i hovedsak den subgruppen av opioidavhengige som enten ikke tåler eller ikke får tilstrekkelig behandlingseffekt med metadon eller buprenorfin som substitusjonslegemiddel – dermed er det ikke medisinsk indisert eller ønskelig å bruke metadon som kveldsdose. Per i dag, brukes det i hovedsak Dolcontin som kveldsdose i HAB. Grunnet kortere virkningstid, får flere pasienter ta-med-hjemdoser for selvadministrering senere på kveldstid (uten påsyn). Dette kan i seg selv utfordre forsvarlighet ved behandlingen og også kan øke risiko for lekkasje av legemidlet til uvedkommende. I tillegg, er det grunn til å stille spørsmål om ikke morfinpreparater som kan inntas per oralt er et langt tryggere alternativ enn flere daglige injeksjoner med DAM som både er forbundet med økt risiko for komplikasjoner, overdoser og sykehusinnleggelser, og er også svært tungvint for pasientene med flere daglige oppmøter. Det er også godt dokumentert at HAB er et svært kostbart og ressurskrevende opplegg sammenlignet med ordinær LAR, noe som kan være et viktig argument for innføring av morfinpreparat med 24-timers virkning.

Innføring av morfinpreparat med 24-timers virkning innenfor de veletablerte rammene for LAR vil dermed medføre en større kostnadseffektivitet sammenlignet med HAB hvor en stor andel av pasienter som er i målgruppen for morfinsubstitusjon er plassert per nå. Det vil derfor være et økonomisk og helsemessig besparende tiltak å innføre morfinpreparat med 24-timers virkning i Norge. Det vil også øke fornøydhet med og retensjon i behandlingen. HAB vil derfor kunne forbeholdes en subgruppe av opioidavhengige som ikke får tilstrekkelig behandlingseffekt med hverken buprenorfin, metadon eller morfin.

## Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO\*

\*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak-det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det å er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

### 4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?

Blant langtidsvirkende morfinpreparater er det hovedsakelig de med 12-timers virkning (Dolcontin eller Malfin) som brukes, dog i begrenset omfang, som et unntakslegemiddel for opioidsubstitusjon i LAR Norge ved utilstrekkelig effekt eller vesentlige bivirkninger av buprenorfin og metadon. Dolcontin er registrert med indikasjon smertelindring i Norge (og har ikke godkjent indikasjon for opioidsubstitusjon). Bruken av dette preparatet i LAR anses dermed som off-label dvs. at effekt og sikkerhet ved bruk som opioidsubstitusjon ikke er undersøkt. Grunnet kort halveringstid, må Dolcontin doseres to ganger daglig (morgen og kveld). Det foreligger per i dag ikke en veletablert struktur i LAR for inntak av kveldsdose under påsyn av helse- og eller sosialfaglig personell. Tilbakeholdenhet ved off-label bruk sammen med mangel på etablerte strukturer for utlevering av substitusjonslegemidler på kveldstid er angivelig noen av de viktigste årsakene til at begrenset antall pasienter som får Dolcontin i LAR Norge per i dag. Noen få Helseforetak har dermed tatt i bruk morfindepot med 24-timers virkning hos pasienter som ikke kan bruke metadon eller buprenorfin. Dette er imidlertid svært få pasienter da kostnadene ved bruk av uregistrerte legemidler er svært høye for de enkelte helseforetakene, og det også avgrensar tilbudet til en større gruppe av pasienter som ville vært i målgruppen for langtidsvirkende morfin.

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: se over

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:

I Helse Bergen, har Dolcontin vært i bruk ca. 10-12 år.

Hvor er eventuelt metoden i bruk:

I LAR, i hvert fall i store byer i de fleste HF-ene som Helse Vest (Bergen og Stavanger), Helse Sør-Øst (Oslo), Helse Nord (Tromsø), dog stort sett med Dolcontin (og ikke 24-timers preparater).

### 5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)

Beskriv kortfattet: Pasienter med alvorlig opioidavhengighet som er i behov av substitusjonsbehandling med langtidsvirkende opioider (LAR), og som ikke får tilstrekkelig effekt med metadon eller buprenorfin, eller får vesentlige bivirkninger med disse. Pasienter i heroinassistert behandling (HAB) er også i målgruppen for langtidsvirkende morfin (se under).

**6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)**

Beskriv kortfattet: Metadon og buprenorfin anbefales som substitusjonslegemidler i LAR. I anbefaling om valg av substitusjonslegemiddel i den reviderte LAR-retningslinjen heter det imidlertid at langtidsvirkende morfin bør vurderes ved utilstrekkelig behandlingseffekt eller vesentlige bivirkninger av buprenorfin og metadon, det vil si som et unntakslegemiddel i LAR. I tillegg er det etablert tilbud om HAB i form av prøveprosjekter i Oslo og Bergen. Målgruppen for HAB er pasienter med opioidavhengighet som ikke nyttiggjør seg behandling med metadon eller buprenorfin som tilbys i LAR Norge. En del av disse pasientene kunne respondert godt på et morfinpreparat som alternativ for HAB. Erfaringene om HAB fra andre land viser at flere pasienter søker seg etter hvert tilbake til ordinær LAR-behandling hovedsakelig fordi at behandlingen er altfor krevende og griper inn i pasientenes hverdag. I Sveits er det f.eks. opptil ca. 60% av pasienter med opioidavhengighet bruker et morfinpreparat med 24-timers virkning i regi av LAR, til tross for at de har hatt tilbud om HAB over flere år.

I HAB i Bergen, må pasienter møte opp x 2 daglig på HAB-poliklinikken for å sette inn injeksjon med di-acetyl-morfin (DAM) som er det syntetiske heroinpreparatet. Det er behov for en til en og kontinuerlig observasjon av pasientene med helsepersonell i den utvidete arbeidstiden som er fra 08:00 til 18:00, 7 dager i uken (365 dager i året). Det er høyere risiko for komplikasjoner og overdose under injisering av DAM hvor det har vært tilfeller med akutte innleggelse og overdose med behov for å administrere Naloxone. Legetilstedeværelse er en av forutsetningene for å drive medisinsk faglig forsvarlig praksis inkludert stadig behov for opptrappinger, dosejusteringer, dosevurderinger, vurdering av helsetilstand, håndtering av eventuelle komplikasjoner mm. Det er vaktordning i den utvidete tiden fra 16:00-18:00 og i helg. I tillegg til de to daglige injeksjoner, er det behov for en kveldsdose med et substitusjonslegemiddel som er enten metadon eller et morfinpreparat med lengre virksomhet. Per nå er det kun Dolcontin som er tilgjengelig og som brukes for dette formålet siden de fleste pasienter som søker seg i HAB ikke tåler metadon. Dolcontin bør tas på kveldstid og kan dermed ikke tas under påsyn på HAB, men tas med hjem for selvadministrasjon. Dette utfordrer forsvarlighet og også kan bidra til økt lekkasje til uvedkommende. Et morfinpreparat med 24-timers virkningstid som tas under påsyn av helsepersonell ila åpningstiden av HAB kunne vært et langt bedre alternativ for å bruke som kveldsdose i HAB som også dekker bedre for abstinenssymptomer gjennom døgnet, supplert med 2 daglige injeksjoner av DAM.

Når nå retningslinjen i LAR anbefaler at langtidsvirkende morfin bør vurderes ved ikke-tilstrekkelig effekt eller vesentlige bivirkninger ved bruk av metadon eller buprenorfin, vil bruken av Dolcontin i LAR og HAB øke betydelig i årene som kommer. Dette forutsetter forsvarlige utlevelingsordninger som f.eks. utvidet åpningstid for LAR-tiltak eller apotekene, hjemmesykepleier eller lignende som vil være kostbart for samfunnet. I tillegg kommer de øvrige kostnadene. Kostnader knyttet til HAB i Bergen per i dag:

- Medikamenterkostnader per pasient per år med bruk av gjennomsnitt dose DAM: 127,000 NOK
- Totalt forventet merkostnader (inkl. helsepersonell, utstyr, egnede lokaler mm) per år er langt høyere enn det som er finansiert årlig av statsbudsjettet (30 mil NOK)
- Det kreves en betydelig høyere bemanningsfaktor i HAB enn i ordinær LAR, selv om det ikke øker proporsjonalt vil det være økt behov for bemanning ved inntak av flere pasienter i HAB.

**7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICQ)**

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet:

De viktigste endepunktene ved bruk av langtidsvirkende morfin vil være:

- Større tilfredshet med behandling, som igjen vil øke retensjon i behandling (det er solid evidens for at tilbakefall til bruk av heroin og illegale opioider øker dødelighet i målgruppen).
- Langt mindre bivirkninger er rapportert ved bruk av langtidsvirkende morfin sammenlignet med metadon og buprenorfin. Det er også langt større risiko for overdose, infeksjoner og akutte medisinske tilstander ved bruk av DAM i HAB. Pasientorganisasjonene i LAR har over tid kritisert LAR-systemet for begrenset utvalg av substitusjonslegemidler og har problematisert bivirkninger relatert til metadon og buprenorfin i tillegg til mangelfull effekt av disse hos alle i målgruppen. Dette fører til misnøye med LAR og gjør at retensjon i behandlingen blir lav. Pasientorganisasjonene har formidlet et sterkt ønske og behov for innføring av langtidsvirkende morfin i LAR som forbundes med mindre bivirkninger og større fornøydhet med behandlingen (morfin er mer lik heroin både ift kjemisk struktur og opioideffekt enn de syntetiske preparatene som metadon og buprenorfin).
- I tillegg er kostnadene relatert til HAB (som den siste utvei i fravær av langtidsvirkende morfin) er dokumentert å være svært høye for helsesystemene og samfunnet for øvrig.

Innføring av 24-timers morfinpreparater i LAR vil derfor kunne øke behandlingsfornøydhet og –retensjon, og redusere helsekostandene betydelig.

**8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking**

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:

**9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)**

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT:

**10. Andre kommentarer**

Selv om innføring av uregistrerte morfinpreparater med 24-timers virkning ser tilsynelatende ut til å medføre en økt legemiddelkostnad sammenlignet med metadon og buprenorfin i de

første årene av innføringen, er dette langt mer kostnadsbesparende sammenlignet med HAB og de store kostnadene knyttet til det aktuelle legemidlet (DAM) og tilpasning av LAR-systemet for å få på plass forsvarlige utleveringsordninger for observert inntak av kveldsdose på Dolcontin. Innføring av morfinpreparater med 24-timers virkning vil redusere behovet for andre helsetilbud som utlevering ved hjemmesykepleie. I tillegg vil kostnader relatert til akutte komplikasjoner, sykehusinnleggelse, død og øvrige konsekvensene for samfunnet, pasientgruppen og deres pårørende vil bli redusert. Reduksjon av tapt liv og helse er viktige indikatorer for å måle behandlingseffekt. På sikt og når slike preparater får markedsføringstillatelse i Norge og går inn under de ordinære LIS-avtalene med helseforetakene, vil kostnadseffektiviteten bli enda større, og til større nytte for pasientgruppen.

**11. Interesser og eventuelle interessekonflikter**

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Beskriv kortfattet:

Ingen interessekonflikter (er med i den nasjonale spesialistgruppen for LAR-legemidler, i tillegg til stilling som seksjonsoverlege og forsker i Avdeling for rusmedisin i Helse Bergen).