

# Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2019\_050: Subutex (Buprenorfin depotinjeksjonsvæske) til substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling til voksne og ungdom  $\geq 16$  år

Vurdering av innsendt dokumentasjon

13.09.2022

Statens legemiddelverk

## Forord

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

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

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

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

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

## Oppsummering

### Formål

Forenklet metodevurdering av Subutex (buprenorfin depotinjeksjonsvæske) til substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet. Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og legemiddelkostnader av behandling med Subutex i henhold til bestilling ID2019\_050 og godkjent preparatomtale.

### Bakgrunn

Den generelle kliniske effekten av Subutex ved behandling av opioidavhengighet er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Subutex depotinjeksjon kommer i to styrker (100 mg og 300 mg) og administreres månedlig. Buvidal depotinjeksjon, som ble metodevurdert og innført til bruk i 2019 har det samme virkestoffet, men kommer i lavere styrker enn Subutex. Til forskjell fra Subutex, starter man vanligvis med ukentlige injeksjoner med Buvidal.

### Om opioidavhengighet

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

### Pasientgrunnlag

Av de rett under 8 200 pasientene som var under behandling for opioidavhengighet i ordningen med legemiddelassistert rehabilitering (LAR) i 2021, mottok ca. 1 200 (15 %) behandling med buprenorfin depotinjeksjonsvæske.

### Behandling av opioidavhengighet i norsk klinisk praksis

Medikamentell behandling av opioidavhengige består primært av behandling med substitusjonslegemidler, dvs. at rusmidlet pasienten er avhengig av erstattes av et lignende middel som i større grad muliggjør stabilisering av pasienten. Legemidlene som benyttes i LAR er i all hovedsak metadonmikstur og depotinjeksjonsvæske/ sublingvaltabletter med buprenorfin, enten som enkeltkomponentpreparat eller i kombinasjon med nalokson. Siden 2019 har norske LAR-pasienter hatt tilgang til langtidsvirkende depotinjeksjoner med buprenorfin (Buvidal), som kan administreres ukentlig eller månedlig. Subutex kan være et likeverdig behandlingsalternativ til Buvidal for pasienter som i dag bruker middels høye doser sublingval buprenorfin (8-24 mg) eller Buvidal depotinjeksjoner rundt 100 mg månedlig. Ved bytte fra sublingvale preparater med buprenorfin til langtidsvirkende depotinjeksjoner, er det imidlertid viktig at pasientene får tilstrekkelig effekt av depotpreparatet og ikke blir underdosert og får abstinenssymptomer. Siden Subutex kommer i høyere styrker enn Buvidal og gis i høyere doser fra start, kan det være aktuelt å benytte Subutex til pasienter som har behov for høyere dosering og raskere stabilisering enn det som er mulig med Buvidal. Dette er primært pasienter som i dag benytter høye doser av sublingval buprenorfin. Det antas derfor at en innføring av Subutex i noen grad vil kunne øke bruken av buprenorfin depotinjeksjon.

### Alvorlighet og helsetap

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

### Effektdokumentasjon

I den kliniske studien som ligger til grunn for innvilgelsen av markedsføringstillatelse av Subutex er Subutex sammenlignet med placebo. Studien viste at Subutex depotinjeksjon gir flere opioidfrie uker enn placebo innenfor en studieperiode på opptil 12 måneder.

### Kostnader

Legemiddelverket har laget en forenklet kostnadsoversikt over årskostnad for Subutex og Buvidal depotinjeksjoner samt buprenorfin sublingvaltabletter for ulike doseringer som er anbefalt i de respektive preparatomtalene, se tabellen under. Estimerte årskostnader er basert på maksimal AUP uten mva.

Tabell 1: Forenklet oversikt over årskostnad per pasient (maksimal AUP uten mva.) for behandling med Subutex, Buvidal og buprenorfin sublingvaltabletter

Buprenorfin sublingvaltabletter daglig		Buvidal depotinjeksjonsvæske månedlig		Subutex depotinjeksjonsvæske månedlig	
Anbefalt daglig dose	Estimert årskostnad	Anbefalt månedlig dose	Estimert årskostnad	Anbefalt månedlig dose	Estimert årskostnad
2-6 mg	5 351 - 16 054	64 mg	39 127	100 mg	48 911
8-10 mg	10 327 - 15 679	96 mg	39 127	300 mg	48 911
12-16 mg	21 030 - 20 654	128 mg	39 127		
18-24 mg	26 006 - 30 982	160 mg	39 127		
26-32 mg	36 333 - 41 309				

En oppsummering av behandlingkostnader ved bruk av Subutex depotinjeksjonsvæske til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil komme frem i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

# Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>3</b>
<b>INNHALDSFORTEGNELSE</b> .....	<b>5</b>
<b>LOGG</b> .....	<b>6</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>8</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>9</b>
1.1 Problemstilling.....	9
1.2 Opioidavhengighet.....	9
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	9
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap .....	10
1.4 Behandling av opioidavhengighet .....	10
1.4.1 Behandling med buprenorfin depotinjeksjonsvæske (Subutex) .....	10
1.4.2 Behandling med buprenorfin depotinjeksjonsvæske (Buvidal).....	10
1.4.3 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	12
1.4.4 Plassering av Subutex i behandlingstilbudet .....	12
<b>2 KLINISK DOKUMENTASJON</b> .....	<b>14</b>
2.1 Subutex depotinjeksjonsvæske .....	14
2.2 Buvidal depotinjeksjonsvæske .....	15
<b>3 ØKONOMISK ANALYSE</b> .....	<b>16</b>
<b>4 OPPSUMMERING</b> .....	<b>18</b>
<b>REFERANSER</b> .....	<b>19</b>
<b>VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT</b> .....	<b>20</b>

## Logg

<b>Bestilling:</b>	ID2019_050 Buprenorfin (Subutex) til substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling hos voksne og ungdom $\geq 16$ år.
<b>Bestillingsordlyd:</b>	En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for buprenorfin depotinjeksjonsvæske (Subutex) som substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling hos voksne og ungdom $\geq 16$ år.
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Indivior Europe Limited
<b>Preparat:</b>	Subutex
<b>Virkestoff:</b>	Buprenorfinhydroklorid
<b>Indikasjon:</b>	Substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling. Subutex depotinjeksjonsvæske er indisert til voksne og ungdom $\geq 16$ år, som har akseptert frivillig behandling av sin opioidavhengighet.
<b>ATC-nr:</b>	N07BC01
<b>Prosess</b>	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	03-08-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	27-05-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	04-07-2022
Klinikere kontaktet for første gang	08-08-2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	01-09-2022
Rapport ferdigstilt:	13-09-2022

Saksbehandlingstid:	70 dager hvorav 12 dager i påvente av vedlegg med kommentarer fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 58 dager
Saksutredere:	Solveig Bryn Gudrun Boge
Kliniske eksperter:	Fatemeh Chalabianloo, Haukeland universitetssjukehus
Kliniske ekspert har bidratt med legemiddelets plassering i klinisk praksis. Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

## Ordliste

AUP	Apotekenes utsalgspris
LAR	Legemiddelassistert rehabilitering
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MVA	Merverdiavgift
MT	Markedsføringstillatelse
SERAF	Senter for rus- og avhengighetsforskning



# 1 Bakgrunn

## 1.1 Problemstilling

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Subutex (buprenorfinhydroklorid, heretter omtalt buprenorfin). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av buprenorfin til behandling av opioidavhengighet i henhold til bestilling ID2019\_050: En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for buprenorfin depotinjeksjonsvæske (Subutex) som substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling hos voksne og ungdom  $\geq 16$  år.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Indivior Europe LTD (heretter omtalt Indivior). Indivior har levert en oppsummering av data fra kliniske studier og en kostnadsminimeringsanalyse.

Subutex sublingvaltablett fikk markedsføringstillatelse (MT) i 2000 og er allerede innført til bruk for samme indikasjon som denne metoden. Subutex (buprenorfin) depotinjeksjonsvæske fikk MT i august 2021. Et annet preparat, Buvidal, er også en depotinjeksjon med virkestoffet buprenorfin, men med andre styrker enn Subutex. Buvidal er tidligere metodevurdert (1) og innført til bruk (2). Både Subutex og Buvidal skal administreres subkutant.

## 1.2 Opioidavhengighet

Opioidavhengighet er en samling symptomer der følgene av rusmiddelbruk påvirker personen på en slik måte at det forstyrrer livsførselen på en uhensiktsmessig og ofte skadelig måte. Jevn tilførsel av opioider fører blant annet til toleranseøkning og abstinensreaksjoner, samt endring i hjernens motivasjonsbaner, stressregulering og en svekkelse av overordnet styring. Avhengighet utvikles etter bruk over tid, og blir ofte først erkjent når de psykososiale følgene av rusmiddelbruken blir åpenbare (3).

Heroin er det foretrukne rusmidlet blant norske sprøytebrukere. Det antas at dødeligheten blant ubehandlede heroinbrukere er på rundt 2-5 % årlig. Heroinbrukere er ofte preget av omfattende somatisk og psykisk sykdom, med dårlig ernæringsstatus og tannhelse. Inntak av opioider med sprøyter medfører også en forhøyet risiko for alvorlige infeksjonssykdommer som hepatitt og i noen grad hivinfeksjon (3).

### 1.2.1 Pasientgrunnlag

Ved utgangen av 2021 var i alt 8198 pasienter under behandling for opioidavhengighet i ordningen for legemiddelassistert rehabilitering (LAR) i Norge, en økning på 99 pasienter i forhold til året før. Frem til 2012 var det en betydelig årlig økning i antall pasienter i LAR-systemet, men siden dette har økningen flatet noe ut. Andelen pasienter i LAR som får behandling med buprenorfin depotinjeksjon (både ukentlig og månedlig) har etter innføringen av Buvidal vært økende; fra 2 % i 2019 til 15 % i 2021. Samtidig var andelen som ble behandlet med buprenorfin sublingvaltabletter noe lavere i 2021 (38 %) enn året før (40 %) (4).

### 1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Opioidavhengighet kan ha betydelig innvirkning på pasientens fysiske og mentale helse, og det er en betydelig fare for død knyttet til opioidoverdose, spesielt blant heroinbrukere. Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke beregnet alvorlighetsgrad.

### 1.4 Behandling av opioidavhengighet

#### 1.4.1 Behandling med buprenorfin depotinjeksjonsvæske (Subutex)

##### *Indikasjon*

Substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling. Subutex depotinjeksjonsvæske er indisert til voksne og ungdom  $\geq 16$  år, som har akseptert frivillig behandling av sin opioidavhengighet

##### *Virkningsmekanisme*

Buprenorfin er en partiell opioidagonist, som stimulerer opioidreseptorene i hjernen. Preparatets aktivitet i vedlikeholdsbehandling med opioider tilskrives de langsomt reversible egenskapene ved  $\mu$ -reseptorene, som ved stimulering over en lengre periode, minimerer behovet for å bruke andre opioider.

##### *Dosering*

Administrering av buprenorfin depotinjeksjonsvæske er begrenset til helsepersonell. Pasienter skal først gjennomgå induksjon og stabilisering ved oppstart med et buprenorfinholdig legemiddel, som gir tilsvarende 8-24 mg/dag av sublingval buprenorfin i minst 7 dager. Det anbefalte doseringsregimet av Subutex depotinjeksjonsvæske, etter induksjon med et buprenorfinholdig legemiddel, er to innledende månedlige doser på 300 mg etterfulgt av 100 mg en gang i måneden.

Pasienter som er stabilisert på langtidsbehandling med sublingval buprenorfin (8-24 mg/dag), og der deres sykdomssymptomer er under kontroll, kan overføres direkte til Subutex depotinjeksjonsvæske.

##### *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene ved behandling med buprenorfin er relatert til abstinenssymptomer (f.eks. insomni, hodepine, kvalme og hyperhidrose), smerter og reaksjoner på injeksjonsstedet.

For utfyllende informasjon, se preparatomtalen til Subutex (5).

#### 1.4.2 Behandling med buprenorfin depotinjeksjonsvæske (Buvidal)

##### *Indikasjon*

Behandling mot avhengighet av opioider innenfor rammen av medisinsk, sosial og psykologisk behandling. Behandlingen er beregnet for bruk hos voksne og ungdom på 16 år og over

### *Virkningsmekanisme*

Buprenorfin er en partiell opioidagonist, som stimulerer opioidreseptorene i hjernen. Preparatets aktivitet i vedlikeholdsbehandling med opioider tilskrives de langsomt reversible egenskapene ved  $\mu$ -reseptorene, som ved stimulering over en lengre periode, minimerer behovet for å bruke andre opioider.

### *Dosering*

#### Bytte fra sublingvale buprenorfinprodukter til Buvidal

Administrering av buprenorfin depotinjeksjonsvæske er begrenset til helsepersonell. Pasienter som ikke tidligere har fått buprenorfin, bør få én sublingval dose buprenorfin på 4 mg før den første administreringen av ukentlig Buvidal for å bekrefte toleransen overfor buprenorfin.

Den anbefalte startdosen av Buvidal er 16 mg, med ytterligere en eller to doser på 8 mg minst ett døgn fra hverandre, til en måldose på 24 mg eller 32 mg i den første behandlingsuken. Den anbefalte dosen for den andre behandlingsuken er totaldosen som ble administrert i løpet av startuken. Behandling med månedlig Buvidal kan begynne etter behandlingsstarten med ukentlig Buvidal, i henhold til doseomregningen i tabell 2 og når pasienten er stabilisert på ukentlig behandling (fire uker eller mer, der det er praktisk).

*Tabell 2: Daglige behandlingsdoser med sublingval buprenorfin og anbefalte tilsvarende doser med ukentlig og månedlig Buvidal. Hentet fra (6).*

Daglig dose sublingval buprenorfin	Ukentlig Buvidal-dose	Månedlig Buvidal-dose
2-6 mg	8 mg	-
8-10 mg	16 mg	64 mg
12-16 mg	24 mg	96 mg
18-24 mg	32 mg	128 mg
26-32 mg	-	160 mg

Behandling med Buvidal til pasienter som allerede bruker sublingvale buprenorfinprodukter kan bytte direkte til ukentlig eller månedlig Buvidal, med oppstart etter den siste daglige sublingvale dosen, i henhold til doseringsanbefalingene i tabell 2.

Pasienten kan bytte direkte fra sublingval buprenorfin 26-32 mg til månedlig behandling med Buvidal 160 mg med nøye overvåking i perioden etter at bytte er foretatt.

#### Vedlikeholdsbehandling og dosejustering

Buvidal kan administreres enten ukentlig eller månedlig. Dosene kan økes eller reduseres, og pasientene kan byttes mellom ukentlige og månedlige produkter ifølge den enkelte pasientens behov og behandlende leges kliniske vurdering i henhold til anbefalingene i tabell 2. Etter bytte, vil pasientene trenge nærmere overvåking.

### *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene ved behandling med buprenorfin er relatert til abstinenssymptomer (f.eks. insomni, hodepine, kvalme og hyperhidrose) og smerter og reaksjoner på injeksjonsstedet.

For utfyllende informasjon, se preparatomtalen til Buvidal (6).

### **1.4.3 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis**

Medikamentell behandling av opioidavhengige består primært av behandling med substitusjonslegemidler – dvs. at rusmidlet pasienten er avhengig av erstattes av et lignende middel som i større grad muliggjør stabilisering av pasienten. Formålet med legemiddelassistert rehabilitering (LAR) av opioidavhengige er å bidra til at personer med opioidavhengighet skal få økt livskvalitet og at den enkelte får bistand til å endre sin livssituasjon gjennom bedring av mestrings- og funksjonsnivå, samt å redusere skadene av opioidavhengighet og faren for overdosedødsfall (3).

Den helhetlige vurderingen av hvilket substitusjonslegemiddel og legemiddelform som kan være best egnet for pasienten, gjøres av lege i tverrfaglig spesialisert behandling i dialog med pasienten og med involvering av øvrig helse- og sosialfaglig personell som yter helsehjelp til pasienten (3). Legemidlene som benyttes i LAR av opioidavhengige er i all hovedsak metadonmikstur og sublingvaltabletter med buprenorfin, enten som enkeltkomponentpreparat eller i kombinasjon med nalokson. Siden 2019 har norske LAR-pasienter hatt tilgang på langtidsvirkende depotinjeksjoner med buprenorfin (Buvidal), som kan administreres ukentlig eller månedlig.

#### **LIS-anbud**

Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler (LIS) har et anbud med anbefalinger for valg av LAR-legemidler for perioden 01.06.2021– 31.05.2023. I anbefalingene er aktuelle legemidler rangert etter pris, fordelt på virkestoff (buprenorfin, buprenorfin/nalokson, metadon, levometadon) og formulering (sublingvaltabletter, tabletter, mikstur, depotinjeksjoner) (2).

### **1.4.4 Plassering av Subutex i behandlingstilbudet**

Valg av preparat antas å følge gjeldende LIS-anbud, den enkelte pasients behov og behandlende leges kliniske vurdering. Buprenorfin depotinjeksjonsvæske (Buvidal) blir allerede brukt i behandlingen av opioidavhengighet. Selv om Subutex inneholder det samme aktive virkestoffet som Buvidal (buprenorfin depotinjeksjonsvæske), er preparatene tilgjengelige i ulike styrker og opptrapping av behandlingen er ulik. Den høyeste tilgjengelige styrken av Buvidal depotinjeksjon er 160 mg månedlig. Klinikeren som Legemiddelverket har konferert med har forklart at denne dosen ofte ikke er tilstrekkelig for pasienter som er stabilisert på høye doser sublingval buprenorfin (over 24 mg daglig) og at de kan risikere abstinenssymptomer i overgangsfasen mellom sublingval og depotformulering. Klinikeren forklarer videre at abstinenssymptomer kan ha en så destabiliserende effekt på livsmestring hos denne sårbare pasientgruppen og at det hersker usikkerhet om hvorvidt stabile og rusfrie pasienter som i dag bruker en høy vedlikeholdsdose sublingval buprenorfin kan anbefales å forsøke behandling med Buvidal depotinjeksjoner. De fortsetter i stedet heller på behandling med sublingvalformulering med de praktiske ulempene daglig dosering innebærer. Til forskjell fra Buvidal er Subutex kun tilgjengelig som månedlige injeksjoner og en høyere initieringsdose på 300 mg benyttes de to første månedene, etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 100 mg. Selv om Buvidal er tilgjengelig i flere ulike doseringer som i større grad tilrettelegger for individuell tilpasning, mener klinikeren som Legemiddelverket har konferert med at initieringsregimet for Subutex, med en høyere induksjonsdose på 300 mg, kan føre til at behandling med månedlige depotinjeksjoner blir mer aktuell for pasienter som i dag benytter høye doser sublingval buprenorfin og hvor risikoen for abstinenssymptomer gjør at de i dag ikke benytter Buvidal

depotinjeksjoner. Pasienter som derimot bruker lavere doser enn 8 mg med sublingval buprenorfin, kan benytte seg av ukeinjeksjoner med Buvidal i tilsvarende dose, noe som ikke er tilfellet for Subutex.

Basert på anbefalinger i en klinisk veileder fra Australia (7) hvor 100 mg og 300 mg formuleringer av buprenorfin depotinjeksjon er tilgjengelig, mener klinikeren videre at det for enkelte pasienter som er stabilisert på sublingval buprenorfin i høyere doser enn 24 mg daglig, også kan være aktuelt å benytte 300 mg som månedlig vedlikeholdsdose. Dette er imidlertid ikke iht. anbefalingen i den norske preparatomtalen til Subutex som anbefaler 100 mg som månedlig vedlikeholdsdose. Videre trekker klinikeren frem at det i dag også er en del pasienter som er stabilisert på månedlige vedlikeholdsdoser av Buvidal som er lavere enn den anbefalte vedlikeholdsdosen av Subutex (100 mg), samt at noen pasienter foretrekker ukentlige injeksjoner også etter initieringsfasen med Buvidal. Disse forskjellene i tilgjengelige doseringer gjør at bruksområdene for Buvidal og Subutex kun er delvis overlappende:

- Innføring av Subutex vil være et likeverdig behandlingsalternativ til Buvidal for pasienter som i dag bruker middels høye doser sublingval buprenorfin (8-24 mg) eller Buvidal depotinjeksjoner rundt 100 mg månedlig.
- For pasienter som i dag ønsker å gå over til depotinjeksjoner, men som velger å fortsette på sublingval buprenorfin pga. risiko for abstinenssymptomer ved overgang til månedlige doser med Buvidal, vil innføring av Subutex føre til en utvidelse av behandlingstilbudet.

Basert på disse argumentene antas det at en innføring av Subutex i noen grad vil øke bruken av buprenorfin depotinjeksjon først og fremst ved å erstatte sublingval buprenorfin hos pasienter som i dag benytter høye doser av dette.

## 2 Klinisk dokumentasjon

I den kliniske studien som ligger til grunn for innvilgelsen av markedsføringstillatelse av Subutex depotinjeksjonsvæske er Subutex sammenlignet mot placebo. Siden placebo ikke er et relevant behandlingsalternativ for pasientgruppen i klinisk praksis, har ikke Legemiddelverket vurdert relativ effekt og sikkerhet i denne metodevurderingen, men oppsummerer resultatene under.

Til forskjell fra Subutex var innføringen av Buvidal basert på en sammenligning mot sublingval buprenorfin/nalokson som er et aktuelt behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis. På bakgrunn av denne studien ble det konkludert med at behandling med buprenorfin depotinjeksjon var minst like god som den sublingvale formuleringen. Siden Subutex er formulert med høyere styrke enn Buvidal og har et annet opptrappingsregime, kan man ikke ekstrapolere resultatene fra den kliniske dokumentasjonen for Buvidal til Subutex direkte. Siden Subutex har tilsvarende virkestoff og formulering som Buvidal har likevel resultatene for Buvidal større klinisk relevans enn sammenligningen av Subutex mot placebo. Legemiddelverket har derfor også inkludert en svært kort oppsummering av den kliniske dokumentasjonen for Buvidal i dette kapitlet.

### 2.1 Subutex depotinjeksjonsvæske

Den pivotale kliniske studien er en 24 ukers, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, fase 3 multisenterstudie hos behandlingssøkende pasienter med moderat til alvorlig opioidavhengighet (8). I studien ble 504 pasienter randomisert til ett av følgende doseringsregimer: 300 mg 1 gang/måned i 6 måneder (300/300 mg, 201 forsøkspersoner), 300 mg 1 gang/måned i 2 måneder etterfulgt av 100 mg 1 gang/måned i 4 måneder (300/100 mg, 203 forsøkspersoner) eller subkutane injeksjoner av tilsvarende volum med placebo 1 gang/måned i 6 måneder (100 forsøkspersoner). Før første dose ble forsøkspersonene indusert og dosestabilisert på buprenorfin/nalokson sublingvalfilm 8/2 mg til 24/6 mg daglig i minst 7 dager. Etter randomisering var tilleggsdosering med sublingval buprenorfin ikke tillatt. Av de 504 randomiserte pasientene var det 64 % (129/201) av forsøkspersonene i 300/300 mg-gruppen og 62 % (125/203) av forsøkspersonene i 300/100 mg-gruppen som fullførte studien, sammenlignet med 34 % (34/100) av forsøkspersonene i placebogruppen. Effekt- og sikkerhetsresultater ble vurdert ved ukentlige kontroller. Avhold ble vurdert basert på urinprøver for opioider kombinert med pasientens selvrapporterte bruk av ulovlige opioider. Manglende urinprøveresultater og/eller selvrapporter ble regnet som positivt resultat for bruk av ulovlige opioider.

Studien oppfylte det primære endepunktet for mereffekt (superioritet) i forhold til placebo med hensyn til prosentandelen av pasienter som avholdt seg fra opioidbruk. Dette var definert som prosentandel av hver pasients negative urinprøver og selvrapporterte bruk av ulovlige opioider fra uke 5 til uke 24 (Tabell 3). Andelen pasienter som oppnådde behandlingseffekt («treatment success», definert som pasienter med  $\geq 80$  % opioidfrie uker), var statistisk signifikant høyere i begge grupper som fikk Subutex depotinjeksjonsvæske, sammenlignet med placebogruppen. Abstinens og sug ble dempet i studieperioden. Det finnes ingen klinisk relevant forskjell i effekt-resultatene mellom de to dosegruppene.

Tabell 3: Primært endepunkt og sekundært hovedendepunkt for effekt i en pivotal, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert fase 3-studie hos pasienter med moderat til alvorlig opioidavhengighet. Hentet fra (5).

	Subutex depotinjeksjonsvæske 300/100 mg (N = 194)	Subutex depotinjeksjonsvæske 300/300 mg (N = 196)	Placebo (N = 99)
<b>Prosentandel av avhold (opioidfrie uker)</b>			
Gjennomsnitt (SD)	42,7 % (38,50 %)	41,3 % (39,66 %)	5,0 % (16,98 %)
p-verdi	< 0,0001	< 0,0001	-
<b>≥ 80 % avhold (opioidfrie uker) (responder)</b>			
Behandlingseffekt*	28,4 %	29,1 %	2,0 %
p-verdi	< 0,0001	< 0,0001	-

\*Behandlingseffekt («treatment success») ble definert som en forsøksperson der ≥ 80 % av urinprøvene var negative for opioider kombinert med negative egenrapporter for bruk av ulovlige opioider mellom uke 5 og uke 24. En "friperiode" ble lagt til i uke 1 til og med uke 4 slik at pasientene kunne stabiliseres på behandlingen.

En langtids, åpen, multisenter, fase 3-studie ble gjennomført hos behandlingssøkende pasienter for å vurdere langtidsikkerhet og tolerabilitet av Subutex depotinjeksjonsvæske (9). Studien inkluderte 669 pasienter med moderat til alvorlig opioidavhengighet: 412 forsøkspersoner som ikke tidligere var behandlet med Subutex depotinjeksjonsvæske samt 257 roll-over forsøkspersoner fra den tidligere studien (300/100 mg-gruppen: 112 forsøkspersoner; 300/300 mg-gruppen: 113 forsøkspersoner; placebogruppen: 32 forsøkspersoner). Alle forsøkspersoner fikk minst 1 dose med 300 mg Subutex depotinjeksjonsvæske etterfulgt av fleksibel månedlig dosering med 100 mg eller 300 mg, med totalt 12 injeksjoner (ikke tidligere behandlede pasienter) eller 6 injeksjoner (roll-over); 406 forsøkspersoner fullførte studien. Noen få forsøkspersoner (totalt 2,2 %) seponerte som følge av en bivirkning. Kontinuerlig dosering med Subutex depotinjeksjonsvæske ved opptil 12 måneders behandling viste vedvarende effekt. Retensjonsraten etter 12 måneder var, samlet sett, 50,5 % for deltakere behandlet med Subutex depotinjeksjonsvæske i de randomiserte, dobbelblinde og åpne studiene, og 69,3 % av deltakerne var avholdende ved slutten av 12 måneders behandling.

## 2.2 Buvidal depotinjeksjonsvæske

Hovedstudien som lå til grunn for MT-utredningen av Buvidal depotinjeksjonsvæske var en dobbeltblindet, randomisert, kontrollerte fase III non inferiority-studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av Buvidal depotinjeksjonsvæske med sublingval buprenorfin/nalokson. På bakgrunn av denne studien ble det konkludert med at behandling med Buvidal er minst like effektiv som sublingval buprenorfin/nalokson mht. å forhindre misbruk av illegale rusmidler i inntil 24 uker. For mer informasjon om studien som lå til grunn for effekt og sikkerhet, henvises det til preparatomtalen til Buvidal (6) og metodevurderingen av Buvidal (1).

### 3 Økonomisk analyse

Indivior har levert inn en kostnadsminimeringsanalyse der behandling med Subutex sammenlignes med Buvidal, begge legemidlene er depotinjeksjonsvæsker som administreres subkutant. Indivior sin analyse inkluderer induksjonsbehandling i ca. en uke hos pasienter som ikke allerede står på behandling med buprenorfin, kostnader knyttet til administrering av behandling samt antagelser for andelen pasienter som står på ukentlig og månedlig behandling med Buvidal.

Det er lite trolig at pasienter som bruker Buvidal ukentlig, spesielt de som bruker lavere styrker, kommer til å gå over til behandling med Subutex månedlig. Disse er derfor ikke relevante å inkludere i kostnadssammenligningen. Legemiddelverket velger også å se bort ifra induksjonsperioden, siden dette kun gjelder nye pasienter, og ikke pasienter som går fra behandling med sublingvale buprenorfinpreparater og over til injeksjonsbehandling.

Ettersom Legemiddelverket har fått innspill om at Subutex depotinjeksjon kan være aktuell behandling til pasienter som i dag bruker høye doser sublingval buprenorfin, vil en kostnadssammenligning mot sublingvale buprenorfinpreparater være mer relevant for denne gruppen enn sammenligningen mot Buvidal depotinjeksjon.

Basert på forholdene over mener Legemiddelverket at analysen som firma har levert inn har svært begrenset relevans. Legemiddelverket har derfor i stedet valgt å presentere en forenklet oversikt over legemiddelkostnadene for Buvidal, Subutex og buprenorfin sublingvaltabletter etter doseringene som er anbefalt i de respektive preparatomtalene (5, 6, 10). Det vises til tilhørende prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS for ytterligere vurderinger.

Relevante pakninger og kostnadsoversikt er presentert i tabell 4 og tabell 5 under.

Tabell 4: Legemiddelpakninger som inngår i kostnadsoversikten

Preparat	Styrke	Pakning	Maksimal AUP med mva.	Maksimal AUP uten mva.
Subutex Depotinjeksjonsvæske	100 mg	Ferdigfylt sprøyte	5 095	4 076
Subutex Depotinjeksjonsvæske	300 mg	Ferdigfylt sprøyte	5 095	4 076
Buvidal depotinjeksjonsvæske	64 mg	Ferdigfylt sprøyte, 0,18 ml	4 076	3 261
Buvidal depotinjeksjonsvæske	96 mg	Ferdigfylt sprøyte, 0,27 ml	4 076	3 261
Buvidal depotinjeksjonsvæske	128 mg	Ferdigfylt sprøyte, 0,16 ml	4 076	3 261
Buvidal depotinjeksjonsvæske	160 mg	Ferdigfylt sprøyte, 0,16 ml	4 077	3 261
Buprenorfin sublingvaltablett (Orifarm)	2 mg	Blisterpakning 7 stk	128	103
Buprenorfin sublingvaltablett (Orifarm)	8 mg	Blisterpakning 7 stk	247	198



Tabell 5: Forenklet oversikt over årskostnad per pasient (maksimal AUP uten mva.) for behandling med Subutex depotinjeksjon, Buvidal depotinjeksjon og buprenorfin sublingvaltabletter

Buprenorfin sublingvaltabletter daglig		Buvidal depotinjeksjonsvæske månedlig		Subutex depotinjeksjonsvæske månedlig	
Anbefalt daglig dose	Estimert årskostnad	Anbefalt månedlig dose	Estimert årskostnad	Anbefalt månedlig dose	Estimert årskostnad
2-6 mg	5 351 - 16 054	64 mg	39127	100 mg	48911
8-10 mg	10 327 - 15 679	96 mg	39127	300 mg	48911
12-16 mg	21 030 - 20 654	128 mg	39127		
18-24 mg	26 006 - 30 982	160 mg	39127		
26-32 mg	36 333 - 41 309				

## 4 Oppsummering

Subutex depotinjeksjon kommer i to styrker og administreres månedlig. Buvidal, som ble metodevurdert og innført til bruk i 2019, er også en langtidsvirkende depotinjeksjon med samme virkestoff, men kommer i lavere styrker enn Subutex og er tilgjengelig for både ukentlige og månedlige doseringer, men i lavere doser enn Subutex. Disse forskjellene i styrker og doseringsintervaller har følgende klinisk betydning for bruken av preparatene:

- For pasienter som i dag benytter ukentlig Buvidal som vedlikeholdsbehandling, er ikke Subutex et likeverdig behandlingsalternativ siden Subutex kun er tilgjengelig i månedlige formuleringer. Det er spesielt den laveste styrke Buvidal tilsvarende 8 mg buprenorfin som administreres ukentlig, og for pasientene som har et slikt behandlingsregime vil Subutex ikke være et likeverdig behandlingsalternativ.
- For pasienter som i dag benytter høye doser sublingval buprenorfin som vedlikeholdsbehandling, kan Subutex, grunnet muligheten for en høyere initierings- og vedlikeholdsdose enn Buvidal, være en utvidelse av behandlingstilbudet.
- Selv om de tilgjengelige styrkene for Buvidal og Subutex ikke er helt like, kan de regnes som likeverdige behandlingsalternativer for øvrige pasienter som er aktuelle for månedlige injeksjoner med buprenorfin depotinjeksjoner.
- Mens initiering av Buvidal skjer med ukentlige injeksjoner, går man direkte på månedlige injeksjoner med Subutex. Dette kan spille en rolle for pasientens individuelle behov.

En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av Subutex depotinjeksjonsvæske til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil komme frem i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS

Statens legemiddelverk, 01-09-2022

Anette Grøvan  
enhetsleder

Solveig Bryn  
Gudrun Boge  
Saksutredere

## Referanser

1. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering av legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten: ID2018\_108 Buprenorfin depotinjeksjon (Buvidal) til behandling av opioidavhengighet 2019 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/B/Buvidal\\_ opioidavhengighet\\_2019.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/B/Buvidal_ opioidavhengighet_2019.pdf)].
2. Sykehusinnkjøp. LAR avtale I PERIODEN 01.06.2021-31.05.2023 2021 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/LAR/LAR.pdf>].
3. Helsedirektoratet. Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) ved opioidavhengighet. Nasjonal faglig retningslinje 2022 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/behandling-ved-opioidavhengighet>].
4. Senter for rus- og avhengighetsforskning (SERAF). SERAF RAPPORT 2/2022. Statusrapport 2021 - Siste år med gamle LAR-retningslinjer 2022 [Available from: <https://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rapporter/2022/seraf-rapport-nr-2-2022-statusrapport-2021.pdf>].
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Subutex 2021 [Available from: [https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/18-12593.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/18-12593.pdf)].
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Buvidal 2018 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buvidal-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buvidal-epar-product-information_no.pdf)].
7. Lintzeris N DA. Clinical guidelines for use of depot buprenorphine (Buvidal® and Sublocade®) in the treatment of opioid dependence 2019 [Available from: <https://www.health.nsw.gov.au/aod/Pages/depot-bupe-guidelines.aspx>].
8. Haight BR, et al., Efficacy and safety of a monthly buprenorphine depot injection for opioid use disorder: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet, 2019. 393(10173): p. 778-790.
9. Andorn AC, et al., Treating opioid use disorder with a monthly subcutaneous buprenorphine depot injection: 12-month safety, tolerability, and efficacy analysis. Journal of clinical psychopharmacology, 2020. 40(3): p. 231.
10. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Buprenorphine Orifarm [Available from: [https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/09-7077.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/09-7077.pdf)].

## Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent

Regarding the assessment by the Norwegian Medical Agency (NoMA) of Subutex depot injection for the treatment of adults with opioid dependence, Indivior Europe Ltd. broadly agree with the main outcome that both buprenorphine depot injections answer medical needs in the OUD population, however we disagree on some fundamental misconceptions about the differences between Subutex depot injection and Bupivald.

We welcome the opportunity to comment on the assessment and have a few suggested modifications to ensure the report is factually correct.

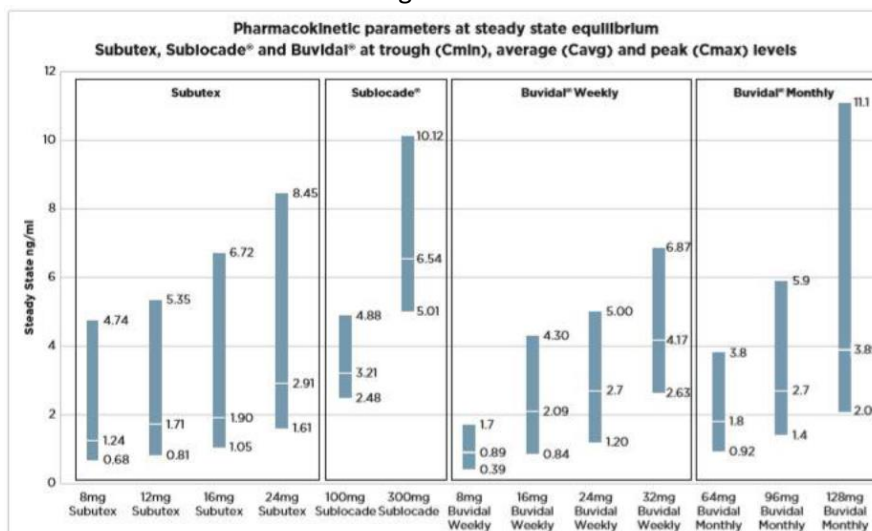
Indivior Europe Ltd. agree that although the available strengths of Subutex depot injection and Bupivald are not exactly the same, they can treat the same eligible patient population who benefit from monthly buprenorphine depot injections. In addition, we support the view that Subutex depot injection can also be a treatment alternative for patients who currently use high doses of sublingual buprenorphine as maintenance treatment, when Bupivald is not an option as explained by the clinical experts.

Subutex depot injection is not just a higher strength product compared to Bupivald. They are chemically distinct and use two different depot formulations which are further explained below.

### Differences in pharmacokinetic properties and dosing of Subutex Depot injection and Bupivald

The Subutex depot injection maintenance dose of 100mg is broadly comparable with Bupivald's four monthly doses (64mg, 98mg, 128mg or 160mg). However, Subutex depot injection and Bupivald are based on different depot formulations (Atrigel and FluidCrystal) resulting in different pharmacokinetic properties, explaining differences in maintaining therapeutic plasma concentrations over time, half-life and sustained effect. In particular, Subutex depot injection maintains a therapeutic level of a minimum of 2ng/ml across the 30 days while Bupivald commonly requires the next dose to be scheduled earlier than recommended as shown by Partanen et. al. (2022).

In the clinical guidelines from Queensland, Australia (2019), pharmacokinetic parameters for maintenance doses of Subutex depot injection (Sublocade) and Bupivald are presented. This visualizes how Subutex depot injection pharmacokinetic values are well within the extremes (max/min) for sublingual doses of 8 mg – 24 mg while at the same time demonstrating smaller differences between max and min values compared to doses of Bupivald of 96 and 128 mg.



The development of the Subutex depot injection system means that all patients are recommended the same dosage schedule. For the first two months, the patient is treated with 300mg to reach therapeutic levels, which is then maintained with the maintenance dose of 100mg. The effect has been demonstrated in the pivotal study by Haight et. al. (2019). In the Australian open-label, multi-centre study (Farrell et. al. 2022) referenced in the application, of all patients stabilised on 8–32 mg of sublingual buprenorphine, 95% were considered well-treated on 100mg as a maintenance dose. Treatment retention at 24 and 48 weeks was 86% and 75%, respectively. Subutex depot injection was effective throughout the dosing period and on average the injections were given 29 days apart.

We recommend that the NoMA report is modified to reflect these points, as the current wording is misleading.

#### **Costs associated with administration of Subutex Depot injection**

In the economic section of the report, it should be stated that costs do not consider dosing frequency and any extra doses that may be required to maintain therapeutic levels of the drug. However, Indivior strongly believes that whilst Subutex depot injection delivers effective symptomatic control throughout the entire monthly dosing interval, patients treated with Buvidal often require additional injections resulting in a higher healthcare resource utilization. This is supported by -

- Advice quoted in the report from the clinical expert consulted by NoMA, who explained that the highest dose of Buvidal (160mg) is often not sufficient for patients who are stabilised on high doses of sublingual buprenorphine and that patients may risk withdrawal symptoms in the transition.
- Data submitted by Indivior to NoMA from a real-world study of 86 patients treated with Buvidal in Finland, in which patients received on average 15.4% more treatment days than their suggested study duration (due to shortening of the interval between doses, or less commonly the administration of supplementary doses) (Partanen et al., 2022).
- Data from the Australian open-label, multi-centre study (Farrell et. al. 2022) referenced in the application, in which 95% were considered well-treated on 100mg as a maintenance dose. Subutex depot injection was effective throughout the dosing period and on average the injections were given 29 days apart.

Whilst Indivior acknowledges that this is not considered in NoMA's calculation, we believe it is justifiable to state this omission in the assessment report.

Finally, a comment to share for information: A randomised multi centre, open label, 24-week, comparative trial of Injectable Depot Maintenance Buprenorphine (Subutex) versus Standard-Of-Care Oral Maintenance Opioid Agonist/Partial Opioid Agonist Medication, with Personalised Psychosocial Intervention (EXPO study) has recently completed in the UK with the results pending publication. The primary efficacy endpoint was the count of days abstinent from illicit and non-medical opioids between days 8 and 168 (i.e. weeks 2–24), combined with urine drug screening. Secondary outcomes included OUD remission, retention (total days enrolled in treatment and time to first discontinuation); craving (need and desire) for opioids (0-100 visual analogue scale); abstinence from cocaine and non-medical benzodiazepines; and safety. This study is registered on the EU Clinical Trials register, number: 2018-004460-63