

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Buvidal (buprenorfin)

Utvärderad indikation

Behandling vid opioidberoende inom ramen för medicinsk, social och psykologisk behandling. Behandlingen är avsedd för användning hos vuxna och ungdomar i åldern 16 år och äldre.

Förslag till beslut

Begränsning och villkor

Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja sig från förslaget i detta underlag.

Vissa uppgifter har utelämnats i detta underlag, eftersom de bedöms omfattas av sekretess.

Översikt

Produkten	
Varumärke	Buvidal
Aktiv substans	Buprenorfin
ATC-kod	No7BC01
Beredningsform	Injektionsvätska, depålösning
Företag	Camurus AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2020-06-06
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Behandling av opioidberoende
Sjukdomens svårighetsgrad	Hög
Relevant jämförelsealternativ	Sublinguall buprenorfin
Antal patienter i Sverige	4 136 patienter i LARO (företagets uppskattning)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]
Terapiområdets omsättning per år	76,7 miljoner kronor (AUP) ¹

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Buvidal	128 mg	Förfylld spruta, 1 st	4 011,73	4 138,21
Buvidal	96 mg	Förfylld spruta, 1 st	4 011,73	4 138,21
Buvidal	64 mg	Förfylld spruta, 1 st	4 011,73	4 138,21
Buvidal	32 mg	Förfylld spruta, 1 st	943,81	1 008,94
Buvidal	24 mg	Förfylld spruta, 1 st	943,81	1 008,94
Buvidal	16 mg	Förfylld spruta, 1 st	943,81	1 008,94
Buvidal	8 mg	Förfylld spruta, 1 st	943,81	1 008,94

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Tobias Karlberg (medicinsk utredare), Louise Lindström (hälsoekonom), Konstantin Macheridis (hälsoekonom) och Åsa Levin (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Stefan Borg docent och läkare inom psykiatri. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 3469/2019

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

¹Avser all försäljning på apotek för medel vid opioidberoende (ATC-kod: No7BC) under de senaste tolv månaderna till och med mars 2020.

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: **Begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras endast för patienter vid opioidberoende när behandling med sublingual läkemedelsbehandling inte bedöms lämplig eller gett avsedd effekt.

Villkorstext

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

- Buvidal är indicerat för behandling av opioidberoende.
- Opioidberoende är en allvarlig, kronisk sjukdom med hög risk för återfall. Beroendet påverkar alla delar av en persons liv och medför en förhöjd risk att dö av överdos.
- Buvidal är en depåberedning med substansen buprenorfin som ges subkutant en gång i veckan alternativt en gång i månaden.
- Buprenorfin binder till opioida receptorer i hjärnan, vilket kan minska drogbehovet hos patienter med ett opioidberoende.
- TLV bedömer att sublinguallt buprenorfin i generisk form är det relevanta jämförelsealternativet eftersom det används i störst utsträckning och har lägst kostnad.
- Buvidal har i en klinisk studie visats ha en minst lika bra effekt som sublinguallt buprenorfin/naloxon och en liknande biverkningsprofil.
- Det är rimligt att anta att sublinguallt buprenorfin och buprenorfin/naloxon har en jämförbar effekt eftersom de innehåller samma verksamma substans.
- TLV bedömer att Buvidal och jämförelsealternativet sublinguallt buprenorfin har en jämförbar effekt.
- Läkemedelskostnad för Buvidal uppgår till mellan cirka 49 700 – 52 600 kronor per år (ansökt AUP).
- TLV presenterar resultat från en kostnadsmineringsanalys som jämför *Buvidal* med *sublinguallt buprenorfin*.
 - Den hälsoekonomiska modellen följer en patient med opioidmissbruk och som sätts in på LARO-behandling (läkemedelsassisterad rehabilitering vid opioidberoende).
 - TLV gör andra antaganden än företaget rörande *relativ effekt, extra vårdbesök för nyinsatta patienter och för patienter som återfaller i missbruk*. TLV har använt genomsnittligt pris av periodens vara under de senaste tre månaderna för att uppskatta läkemedelskostnad för sublinguallt buprenorfin.
- TLV uppskattar, baserat på företagets hälsoekonomisk analys, att kostnaderna för behandling med Buvidal är cirka 9 900 kronor lägre än kostnaderna för behandling med sublinguallt buprenorfin för en genomsnittspatient.
- Osäkerheten i resultaten är höga. Detta beror främst på osäkerheter kring antal vårdbesök, hur länge patienter står på behandling, relativ behandlingseffekt och värdering av indirekta kostnader.
- Patienter som är välfungerande på sublinguallt buprenorfin kan administrera läkemedlet själva. För dessa patienter bedöms inte kostnaden för användning av Buvidal

som rimlig eftersom Buvidal har en högre läkemedelskostnad än sublinguallt buprenorfin. TLV finner sammantaget därför skäl att begränsa subventionen.

- Begränsningen innebär att läkemedlet enbart ska användas för patienter när sublingual läkemedelsbehandling vid opioidberoende inte bedöms vara lämplig eller har gett avsedd effekt. De patienter som då är aktuella för Buvidal antas i högre grad återfalla i missbruk och ha större behov av vårdkontakter.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Buvidal ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning och villkor.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Opioidberoende	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
3	Hälsoekonomi	14
3.1	Effektmått	16
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	19
4	Resultat	26
4.1	Företagets grundscenario.....	26
4.2	TLV:s grundscenario	27
4.3	Budgetpåverkan.....	30
4.4	Samlad bedömning av resultaten	31
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	31
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	31
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	32
6	Regler och praxis.....	33
6.1	Den etiska plattformen	33
6.2	Författningstext m.m.	33
7	Synpunkter från externa parter.....	33
7.1	Synpunkter från regionerna	33
8	Sammanvägning.....	33
Bilagor		36
Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.		36

1 Bakgrund

Företaget har tidigare ansökt om pris och subvention för Buvidal i mars 2019 (dnr. 700/2019). I ansökan ansåg företaget att sublinguala tabletter innehållande buprenorfin/naloxon var relevant jämförelsealternativ. TLV bedömde däremot att sublinguallt buprenorfin var relevant jämförelsealternativ. Företaget ansåg också att Buvidal hade bättre effekt än jämförelsealternativet. Med utgångspunkt av den kliniska studien och på hur behandling av opioidberoende ser ut i svensk klinisk vardag [-----].

Nedan sammanfattas de viktigaste punkterna som är nya i företagets ansökan relativt den tidigare ansökan.

- Företaget har kommit in med en uppföljningsstudie (DEBUT) som primärt utvärderar patientrapporterade effektmått vid behandling med Buvidal jämfört med sublingual tablettbehandling med buprenorfin eller buprenorfin/naloxon.
- Företaget har kommit in med en kostnadsminimeringsanalys eftersom ingen skillnad i effekt mellan behandlingarna antas i analysen.
- Företaget antar i sin nuvarande ansökan inga extra vårdbesök förutom läkemedelsadministrering vid behandling med Buvidal jämfört med sublingual tablettbehandling.
- Företaget antar samma kostnad för läkemedelsadministrering av Buvidal och sublinguallt buprenorfin/naloxon. Denna kostnad antas uppgå till 300 kronor.
- Företaget inkluderar i sin modell kostnader för förlorad arbetstid eller fritid och kostnader för resor i samband med administreringsbesöken.
- Företaget har kommit in med nya beräkningar gällande indirekta kostnader för läkemedelsläckage av sublinguallt buprenorfin och sublinguallt buprenorfin/naloxon.

Företaget har som tillägg till ovan även kommit in med ytterligare uttalanden från totalt fyra kliniska experter verksamma i Sverige som konsulterats inom ramen för ansökan. Inom ramen för denna ansökan har TLV även anlitat och konsulterat en klinisk expert.

2 Medicinskt underlag

2.1 Opioidberoende

Begreppet opioider inkluderar både illegala droger som heroin och receptbelagda läkemedel så som opioidanalgetika (smärtstillande läkemedel). Exempel på opioider är heroin, morfin, opium, metadon, buprenorfin och fentanyl. Opioider är narkotikaklassade och har beroendeframkallande egenskaper eftersom de aktiverar opioidreceptorer, vilket kan leda till missbruk och beroende. Opioidberoende (det vill säga beroende av heroin, läkemedel som innehåller opioider eller motsvarande preparat) är ett kroniskt tillstånd som kräver behandling.

Opioider är den skadligaste typen av narkotika mätt i hälsotermer på individnivå såsom hög sjuklighet och dödlighet. Globalt uppskattas att sjukdomsburden för narkotikamissbruk till 70 procent kan relateras till opioidbruk.

Ur ett kliniskt perspektiv är det relevant att bedöma beroendets svårighetsgrad och ta hänsyn till eventuellt injektionsmissbruk. Användning av andra droger och social stabilitet är också viktigt vid en klinisk bedömning. Opioidberoende med fokus på heroin medför praktiskt taget alltid en mycket svår social problematik. Kriminalitet och prostitution är vanliga sätt att finansiera missbruket. Injektionsmissbruk av opioider i form av till exempel heroin med användande av orena verktyg leder till spridning av infektionssjukdomar. Gruppen som är beroende av opi-

oidanalgetika är sannolikt mer heterogen när det gäller sjuklighet och dödlighet, grad av beroende och social situation, jämfört med den grupp som är beroende av heroin. Personer med primärt beroende av opioidanalgetika tycks på gruppnivå ha högre grad av social stabilitet samt lägre grad av annan droganvändning och intravenöst missbruk, vilket är faktorer som anses gynnsamma vid eventuell behandling. Vid allt opioidberoende finns dock risk för fysisk och psykisk skada samt död till följd av överdos.

Ovanstående är hämtat från Socialstyrelsens nationella riktlinjer från 2019² och remissversionen av Socialstyrelsens kunskapsstöd för läkemedelsassisterad behandling av opioidberoende från 2019.³

2.2 Läkemedlet

Buvidal innehåller den aktiva substansen buprenorfin och är en depålösning för injektion som frisätts under en längre tid (under en veckas eller en månads tid).

Läkemedlet godkändes av den Europeiska kommissionen den 20 november 2018 i en centraliserad procedur.

2.2.1 Indikation

Behandling vid opioidberoende inom ramen för medicinsk, social och psykologisk behandling. Behandlingen är avsedd för användning hos vuxna och ungdomar i åldern 16 år och äldre.

2.2.2 Verkningsmekanism

Buprenorfin är en partiell opioidagonist/antagonist som binder till receptorerna μ (μ) och κ (κ) i hjärnan. Dess verkan som opioid underhållsbehandling tillskrivs den långsamma reversibla kopplingen till μ -opioida receptorer, som under en längre period kan minimera drogbehovet hos patienter med ett opioidberoende.

2.2.3 Dosering/administrering

Buvidal får endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal.

Inledande av behandling hos patienter som inte redan får buprenorfin

Patienter som inte fått buprenorfin tidigare ska få en dos med sublinguallt (tablett som tas under tungan) buprenorfin på 4 mg och observeras under en timme för att bekräfta att buprenorfin tolereras. Därefter kan den första administreringen av Buvidal veckodos ske.

Den rekommenderade startdosen med Buvidal är 16 mg, med en eller två ytterligare 8 mg-doser med minst 1 dags mellanrum, för att uppnå en måldos på 24 mg eller 32 mg under den första behandlingsveckan. Den rekommenderade dosen för den andra behandlingsveckan är den totala dos som administrerades under den inledande veckan.

Månadsbehandling med Buvidal kan påbörjas efter inledande behandling med veckodos av Buvidal, i enlighet med dosomvandlingen i tabell 1 och när patienter har stabiliserats på veckobehandling (efter fyra veckor eller mer, när detta är möjligt).

² Socialstyrelsen, Nationella riktlinjer för vård och stöd vid missbruk och beroende, artikelnummer 2019-1-16

³ Socialstyrelsen, Läkemedelsassisterad behandling vid opioidberoende Kunskapsstöd – i hälso- och sjukvård och socialtjänst, artikelnummer 2019-6-14

Tabell 1. Dagliga behandlingsdoser med sublinguallt buprenorfin och rekommenderade motsvarande vecko- och månadsdoser av Buvidal

Dos med dagligt sublinguallt buprenorfin	Veckodos av Buvidal	Månadsdos av Buvidal
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

Byte från sublinguala buprenorfinläkemedel till Buvidal

Patienter som behandlats med sublinguallt buprenorfin kan övergå direkt till veckodoser eller månadsdosering av Buvidal, med början dagen efter den sista sublinguala behandlingsdosen med dagligt buprenorfin. Noggrannare övervakning av patienter rekommenderas under doseringsperioden efter bytet.

Underhållsbehandling och dosjusteringar

Buvidal kan administreras varje vecka eller varje månad. Dosen kan ökas eller minskas och patienten kan byta mellan veckodos och månadsdos av läkemedlet enligt patientens individuella behov och den behandlande läkarens kliniska bedömning. Efter byte kan patienter behöva noggrannare övervakning.

Extrados

Högst en extra dos med Buvidal på 8 mg får administreras vid ett oplanerat besök mellan ordinarie regelbundna vecko- och månadsdoser, beroende på den individuella patientens tillfälliga behov.

Den maximala dosen per vecka för patienter som står på veckobehandling med Buvidal är 32 mg, med en ytterligare dos på 8 mg. Den maximala dosen per månad för patienter som står på månadsbehandling med Buvidal är 128 mg, med en ytterligare dos på 8 mg.

Missade doser

För att undvika missade doser kan veckodosen administreras upp till 2 dagar före eller efter tidpunkten för veckodoser, och månadsdosen kan administreras upp till 1 vecka innan eller efter tidpunkten för månadsdosering. Om en dos missas ska nästa dos administreras så snart som det är praktiskt möjligt.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård och stöd vid missbruk och beroende från 2019⁴ bör patienter med opioidberoende eller beroende av opioidanalgetika erbjudas läkemedelsassisterad behandling vid opioidberoende (LARO). Detta är en integrerad behandling som kombinerar behandling med läkemedel som utgör narkotika och som har godkänts för behandling av opioidberoende, med psykologisk, eller psykosocial behandling eller psykosocialt stöd.⁵ LARO kan förebygga återfall, förbättra social funktion och minska medicinska komplikationer och dödlighet.

Läkemedel som erbjuds inom ramen för LARO och som inkluderas i riktlinjerna är metadon, buprenorfin och kombinationen buprenorfin/naloxon. Metadon (full agonist) och buprenorfin (partiell agonist) binder till och stimulerar opioidreceptorer med en mindre potens än heroin.⁶ Effekten blir att suget efter heroin minskas och därmed minskas också risken för återfall. Dessa preparat blockerar också heroineuforin om heroin ändå intas. Kombinationsberedningen av

⁴ Socialstyrelsen, Nationella riktlinjer för vård och stöd vid missbruk och beroende, artikelnummer 2019-1-16

⁵ Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om läkemedelsassisterad behandling vid opioidberoende, HSLF-FS 2016:1

⁶ Läkemedelsboken om opioider https://lakemedelsboken.se/kapitel/beroendetilstand/narkotika.html#t3_22

buprenorfin och opioidantagonisten naloxon har tagits fram för att minska risken för intravenöst missbruk av buprenorfin. Vid intravenöst missbruk kommer naloxon att tas upp tillsammans med buprenorfin och blockera dess euforigivande effekt, vilket minskar incitamentet för missbruk. Vid korrekt medicinsk användning (då kombinationsberedningen intas under tungan) är naloxontillsatsen överksam.

Enligt de nationella riktlinjerna⁴ bör hälso- och sjukvården och socialtjänsten erbjuda personer med opioidberoende läkemedelsassisterad behandling med kombinationen buprenorfin/naloxon (prioritet 1) eller metadon (prioritet 2). Hälso- och sjukvården och socialtjänsten kan erbjuda personer med opioidberoende läkemedelsassisterad behandling med buprenorfin (prioritet 4). Anledningen till att metadon rekommenderas efter buprenorfin/naloxon är att metadon har fler biverkningar, varav den allvarligaste är hämning av andningen. Anledningen till att buprenorfin rekommenderas efter buprenorfin/naloxon är att monoberedningen i tablettform har större risk för felanvändning.

Vid beroende av opioidanalgetika bör hälso- och sjukvården och socialtjänsten erbjuda nedtrappning (prioritet 3) eller läkemedelsassisterad behandling med buprenorfin/naloxon (prioritet 3).

När en läkemedelsassisterad behandling vid opioidberoende påbörjas ska läkemedlen under de tre första månaderna av behandlingen iordningställas och överlämnas av hälso- och sjukvårdspersonal på den vårdenhets där behandlingen har inletts. Patienten ska inta läkemedlen under uppsikt av hälso- och sjukvårdspersonal på samma enhet.⁴ Om resultatet av den läkemedelsassisterade behandlingen vid opioidberoende har varit stabilt under behandlingens tre första månader, får läkaren därefter successivt överlåta till patienten att själv hantera sina läkemedel. Innan dess ska läkaren bedöma om det finns risk för att patienten överlåter läkemedlet till någon annan person eller hanterar det på ett otillbörligt sätt.⁷

I Socialstyrelsens kunskapsstöd för läkemedelsassisterad behandling vid opioidberoende⁸ framgår att ”återfall innebär en ökad risk för patienten, en ökad risk för att andra av misstag kan få tillgång till läkemedlen och vidareförmedling av läkemedlen”. Vid återfall bör därför ”planen för hämtningstillfällen utvärderas och dagliga övervakade intag av läkemedel återinföras tills stabilitet har uppnåtts”. LARO är en långsiktig behandling som kan pågå i många år, ibland livslång. Patienterna kan kvarstå i en viss fas av behandlingen eller pendla fram och tillbaka.⁷ Avslutande av behandling kan bli aktuellt för ett mindre antal patienter som själva önskar det och som varit stabila under en längre tid.

I Sverige behandlas idag cirka 4 000 patienter inom ett LARO-program.⁷ De finns dock ett större behov hos patientgruppen av behandling än vad som det idag finns kapacitet för. I de kliniska nyttovärderingar som gjorts av två regioner för TLV:s räkning framkommer att väntetiderna kan vara långa, ibland över ett år och att det finns en bristande behandlarkapacitet. Även i de nationella riktlinjerna framgår att andelen patienter med opioidberoende som erbjuds LARO-behandling varierar i olika delar av landet.⁹ I de kliniska nyttovärderingarna lyfts också att Buvidal har möjlighet att öka tillgängligheten på behandlingspersonal och därmed kan fler patienter erbjudas vård. Samtidigt lyfts att det finns en risk att eventuella återfall i missbruk blir svårare att upptäcka i tid.

TLV:s diskussion

Det finns en begränsad erfarenhet av behandling med Buvidal i Sverige. TLV:s expert anger att det är rimligt att anta både behandlingsnaiva, icke-stabila och stabila patienter som aktuella för behandling. För gruppen icke-stabila som ofta har en samsjuklighet, beroendeproblematik

⁷ Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om läkemedelsassisterad behandling vid opioidberoende, HSLF-FS 2016:1

⁸ Socialstyrelsen, Läkemedelsassisterad behandling vid opioidberoende Kunskapsstöd – i hälso- och sjukvård och socialtjänst, artikelnummer 2019-6-14

⁹ Socialstyrelsen, Nationella riktlinjer för vård och stöd vid missbruk och beroende, artikelnummer 2019-1-16

med andra substanser eller kriminell belastning har Buvidal potential att underlätta behandling där följsamhet generellt sett är lägre än i andra grupper. TLV:s expert anger att denna grupp utgör cirka 50 – 75 procent av alla patienter inom LARO behandling. För gruppen stabila patienter som hämtar ut buprenorfin eller buprenorfin/naloxon tabletter på apotek så anger TLV:s expert att denna patientgrupp troligtvis inte är så intresserade att gå över till Buvidal injektionsbehandling. Även ur ett behandlarperspektiv är det rimligt att anta att patienter kvarstår på en fungerande behandling.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att Buvidal ska jämföras med sublinguallt buprenorfin/naloxon, med motiveringen att denna substans har rekommenderats i första hand i Socialstyrelsens nationella riktlinjer. Vidare anser företaget att både Buvidal och sublinguallt buprenorfin/naloxon är ämnade att förebygga läkemedelsläckage och har angett att missbruket är större av sublinguallt buprenorfin jämfört med sublinguallt buprenorfin/naloxon. I en studie som företaget hänvisar till och baserad på intervjuer av patienter inom LARO i Sverige angav 80,5 procent att de någon gång missbrukat sublinguallt buprenorfin och 50,6 procent att de någon gång missbrukat sublinguallt buprenorfin/naloxon.¹⁰

TLV:s diskussion

Buvidal innehåller enbart substansen buprenorfin i likhet med sublinguallt buprenorfin som finns i generisk form. Även för sublingual kombinationsbehandling med buprenorfin/naloxon är den aktiva substansen buprenorfin, eftersom naloxon då det administreras sublinguallt inte har någon verkan i kroppen.¹¹ Kombinationspreparatet buprenorfin/naloxon har en högre prioritet än buprenorfin monobehandling i de nationella riktlinjerna eftersom risken för felanvändning är mindre med detta preparat än med sublinguala buprenorfintabletter. Trots detta är det en större andel patienter i Sverige som behandlas med buprenorfin i monobehandling för sitt opioidberoende. Sublinguallt buprenorfin som monobehandling har en lägre kostnad än sublinguallt buprenorfin/naloxon. TLV har tidigare i ärendet Espranor (dnr 1905/2017) som enbart innehåller buprenorfin gjort bedömningen att generiskt buprenorfin är det mest relevanta jämförelsealternativet.

TLV:s bedömning: Sublinguallt buprenorfin/naloxon rekommenderas före monobehandling med buprenorfin, men buprenorfin som monobehandling används i större utsträckning i patientgruppen än sublinguallt buprenorfin/naloxon. Sublinguallt buprenorfin i generisk form har dessutom lägst kostnad. TLV bedömer utifrån detta att sublinguallt buprenorfin som generika är det mest relevanta jämförelsealternativet till Buvidal.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: Konsekvensen av opioidberoende har stora negativa effekter på patientens hälsa med både en avsevärt högre dödlighet och sjuklighet än i befolkningen i stort. Sjukdomens svårighetsgrad bedöms vara hög. (Jämför med Espranor; dnr 1905/2017, där svårighetsgraden bedömdes vara hög, på en fyrgradig skala med nivåerna låg, medelhög, hög samt mycket hög.)

¹⁰ Johnsson B, Richert T. Non-prescribed use of methadone and buprenorphine prior to opioid substitution treatment: lifetime prevalence, motives, and drug sources among people with opioid dependence in five Swedish cities. Harm Reduction Journal. 2019;16:31.

¹¹ Läkemedelsboken om opioider https://lakemedelsboken.se/kapitel/beroendetillstand/narkotika.html#t3_22

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

I tabellen nedan beskrivs de fas III studier som gjorts. I detta stycke kommer Buvidal att benämnas SC BPN (subkutant buprenorfin) och jämförelsealternativen SL BPN (sublinguallt buprenorfin) och SL BPN/NX (sublinguallt buprenorfin/naloxon).

Tabell 2. Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
HS-11-421 (Lofwall et al) ¹²	Randomiserad dubbelblindad fas III studie på 24 veckor	SL BPN/NX	Obehandlade patienter med opioidberoende SC BPN (n=213) SL BPN/NX (n=215)	SC BPN har minst lika bra effekt som SL BPN/NX för det primära effektmåttet, andel opioid-negativa urinprov
HS-14-499 (Frost et al) ¹³	Öppen okontrollerad studie på 48 veckor som primärt utvärderade säkerhet och tolerabilitet	Inget	Patienter med opioidberoende som antingen stod på sublinguallt buprenorfin eller inte gjorde det vid studiestart (n=227)	Säkerhetsprofilen liknade den för sublingual administration av buprenorfin
HS-17-585 (DEBUT) ¹⁴	Randomiserad studie i RWD på 24 veckor som primärt utvärderade patienters nöjsamhet	SL BPN eller SL BPN/NX	Patienter med opioidberoende som antingen stod på behandling eller inte gjorde det vid studiestart. SC BPN n=60, SL BPN eller SL BPN/NX n=59	Statistiskt signifikant på primära effektmåttet TSQM global nöjsamhet

Studie HS-11-421

Metod

Den pivotala fas III studien HS-11-421 var en dubbelblindad, randomiserad studie på 24 veckor som genomfördes i USA. Studien utvärderade både veckovis och månadsvis behandling med SC BPN (subkutant buprenorfin, Buvidal) jämfört med daglig SL BPN/NX (sublinguallt buprenorfin/naloxon) behandling. Efter 24 veckors behandling följde 4 veckors uppföljning då patienterna fick standardbehandling med sublinguallt buprenorfin.

Inkluderade i studien var patienter som diagnosticerats som måttliga till svåra opioidmissbrukare, var mellan 18 och 65 år och som av läkaren ansågs vara bra kandidater för buprenorfinbehandling utifrån medicinsk och social historia. Patienter som hade fått läkemedelsbehandling mot opioidmissbruk de senaste 60 dagarna exkluderades från studien. Andra exklusionskriterier var bland annat måttligt till svårt missbruk av andra substanser än opioider samt kronisk smärta som kräver behandling med opioider. Ingen stratifiering till de olika behandlingsgrupperna gjordes. Patienterna fick betalt för varje besök de kom på för att täcka resekostnader (i medeltal 50 amerikanska dollar per besök).

Patienterna som behandlades med SC BPN fick veckovis behandling de första 12 veckorna (fas I) och därefter månadsvis behandling under de följande 12 veckorna (fas II). Patienterna i SC BPN gruppen fick dagliga sublinguala placebotabletter och patienterna i SL BPN/NX gruppen

¹² Lofwall MR, Walsh SL, Nunes EV, Bailey GL, Sigmon SC, Kampman KM, et al. Weekly and monthly subcutaneous buprenorphine depot formulations vs daily sublingual buprenorphine with naloxone for treatment of opioid use disorder. *JAMA Internal Medicine*. 2018; 178:764-773.

¹³ Frost M, Bailey GL, Lintzeris N, Strang J, Dunlop A, Nunes EV, et al. Long-term safety of a weekly and monthly subcutaneous buprenorphine depot (CAM2038) in the treatment of adult out-patients with opioid use disorder. *Addiction*. 2019; 114:1416-1426.

¹⁴ The Depot Evaluation - Buprenorphine Utilization Trial (DEBUT).

fick veckovisa respektive månadsvisa injektioner av placebo. Injektionerna med SC BPN alternativt placebo skedde vid besök hos vårdinrättning. Efter den första veckans behandling fick patienterna ut en veckas tablettbehandling med SL BPN/NX alternativt placebo åt gången under fas I och fyra veckors tablettbehandling åt gången under fas II. Doseringen av SC BPN den första veckan var 24 mg och därefter var doseringen flexibel utifrån patientens behov upp till 32 mg per vecka. Månadsdoseringen kunde vara 64, 96, 128 eller 160 mg. För patienterna som behandlades med SL BPN/NX var måldosen 16 mg/dag vecka ett och därefter 16 till 24 mg/dag under fas I. Den maximala dosen under fas II var 32 mg/dag av SL BPN/NX.

Studien hade två primära effektmått, ett för EMA och ett för FDA. För EMA var det att visa en minst lika bra effekt (non-inferiority) jämfört med SL BPN/NX för procent negativa urinprover för olagliga opioider¹⁵ under vecka 1 till 24. Totalt 18 urinprover togs under denna tid och gränsen för non-inferiority var 11 procents skillnad. Om ett urinprov saknades antogs provet vara positivt i denna analys. För FDA var det att visa non-inferiority i jämförelse med SL BPN/NX vad gäller andel som svarade på behandling (responder rate)¹⁶ som baserades på negativa urinprov och självrapporterat opioidanvändande. De sekundära effektmåtten analyserades i en viss ordning för att utvärdera om SC BPN hade en bättre effekt än SL BPN/NX. Det första sekundära effektmåttet som testades var medeltalet procent opioidnegativa urinprov mellan vecka 4 och 24 (av totalt 15 prover) analyserat genom den kumulativa fördelningsfunktionen (CDF). Det andra sekundära effektmåttet som utvärderades för att testa om SC BPN var bättre än SL BPN/NX var andel som svarade på behandlingen (det vill säga FDA:s primära effektmått testat för superiority). Andel patienter som stannar kvar i studien (retention rate) var också ett sekundärt effektmått liksom tid till ihållande avhållsamhet från olaglig opioidanvändning. En mängd undersökande analyser gjordes också, t ex skillnader i andel opioidnegativ urinprov vid olika faser eller analystillfällen i studien samt mått på opioidbegär hos patienterna under studien.

Resultat

Totalt 428 patienter randomiserades i studien och medelåldern var 38,4 år. Det var en något större andel män i SL BPN/NX armen än i SC BPN armen (66,0 % mot 56,8 %) men det var ingen statistiskt signifikant skillnad. Majoriteten av patienterna som inkluderades i studien (281 patienter) hade aldrig tidigare behandlats med LARO. För övriga var det mer än 60 dagar (n=16) eller mer än 90 dagar (n=131) sedan de behandlats inom LARO. Andelarna med eller utan tidigare LARO-behandling i de olika behandlingsarmarna var ungefär lika stora.

Cirka 70 procent hade tidigare använt heroin som primär opioid för missbruk och resterande hade använt förskrivna opioidanalgetika. Cirka hälften av patienterna administrerade opioider genom injektion. Cirka 70 procent använde även icke-opioida droger vid screeningen. Inga statistiskt signifikanta skillnader vad gäller droganvändande vid start av studien rapporterades. Under studien tog 25,1 procent i SL BPN/NX gruppen och 19,2 procent i SC BPN gruppen opioider som läkemedel. Detta intag skedde dock hos majoriteten av patienterna enbart i den uppföljande delen av studien då patienterna gått tillbaka till standardbehandling.

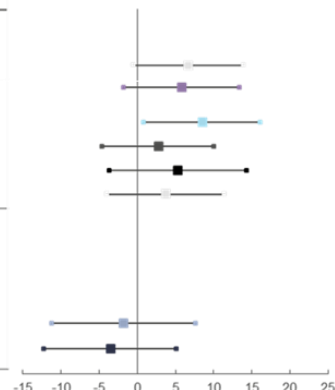
Procent opioidnegativa urinprov (EMA:s primära effektmått) vid behandling med SC BPN (35,1 %) visade sig vara noninferior ($p < 0,001$) jämfört med behandling med SL BPN/NX (28,4 %). Skillnaden var 6,7 procentenheter (95 % konfidensintervall: -0,1 till 13,6 %-enheter). Även analys av FDA:s primära effektmått, andel som klassades som responders, visade att det inte förelåg någon skillnad mellan behandlingsgrupperna (noninferior, $p < 0,001$) (se tabell 3).

¹⁵ I urinen mättes dihydrokodein bitartrat, kodein, morfin sulfat, hydrokodon, oxikodon hydroklorid, oxymorfon hydroklorid, fentanyl, norfentanyl, metadon samt en metabolit till metadon.

¹⁶ Responder rate definierades som inget användande av olagliga droger vid vecka 12 och för minst 2 av 3 mätningar vecka 9-11 i fas I samt minst 5 av 6 mätningar vecka 12 till 24 och inga positiva prover i månad 6 (vecka 24) i fas II.

Tabell 3. Sammanfattning av resultat från studie HS-11-421 (modifierat från företagets dokument för förmånsansökan).

Outcome	SL BPN/NX Group (n = 215)	CAM2038 Group (n = 213)	Treatment Difference (95% CI) ¹	Favors SL BPN/NX	Favors SC BPN	P value
Primary outcomes						
EMA: Opioid-negative urine samples (wk 1-24), LSMean (SE)	28.4 (2.5)	35.1 (2.5)	6.7 (-0.1 to 13.6)			<0.001 (NI) ^{3, 5}
Weeks 1-12 (phase 1)	29.9 (2.6)	35.8 (2.6)	5.9 (-1.3 to 13.1)			0.110
Weeks 13-24 (phase 2)	25.4 (2.6)	33.9 (2.6)	8.5 (1.2 to 15.7)			0.023
FDA: No. (%) of responders ²	31 (14.4)	37 (17.4)	3 (-4.0 to 9.9)			<0.001 (NI) ⁴
Weeks 1-12 (phase 1)	54 (25.1)	65 (30.5)	5.4 (-3.1 to 13.9)			0.212
Weeks 13-24 (phase 2)	35 (16.3)	43 (20.2)	3.9 (-3.4 to 11.2)			0.295
Secondary outcomes						
EMA: Weeks 4-24 opioid-negative urine samples without self-report, CDF, %	6.7	26.7	N/A			0.008 ^{5, 6}
Study retention, No. (%)						
Week 28 (incl 4 week follow-up)	126 (58.6)	121 (56.8)	-1.8 (-11.2 to 7.6)			0.006 (NI) ^{6, 5}
Week 24 (treatment phase)	156 (72.6)	147 (69.0)	-3.5 (-12.2 to 5.1)			0.009 (NI) ⁶



CAM2038=SC BPN

² opioidnegativa urinprover samt självrapportering av inget opioidanvändande

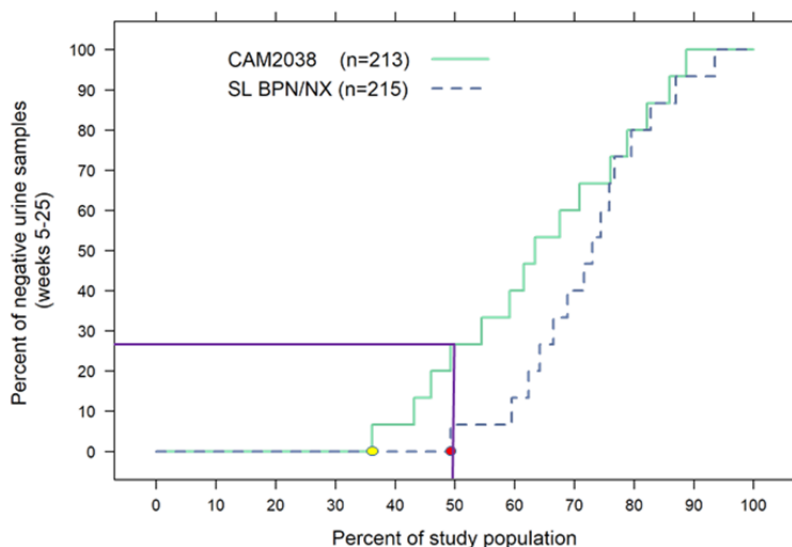
³ non-inferior marginal på 11%

⁴ non-inferior marginal på 10%

⁵ med Wilcoxon rank sum test

⁶ non-inferior marginal på 15 %

Det sekundära effektmåttet andel opioidnegativa urinprover för opioider mellan vecka 4 och 24 mätt genom kumulativ fördelningsfunktion (CDF), rapporterades som medianvärden och en statistisk analys med Wilcoxon rank sum test. För gruppen som behandlades med SC BPN var medianvärdet 26,7 procent och för de som behandlades med SL BPN/NX 6,7 procent. Skillnaden var statistiskt signifikant ($p=0,008$). Resultatet för analysen visas i figur 1 som redovisar hur fördelningen av behandlingssvar såg ut i de båda grupperna genom att visa hur stor andel patienter som uppvisar en viss procent negativa urinprov eller lägre vid varje punkt i grafen. Ur figuren kan man utläsa att cirka hälften av patienterna i gruppen som behandlades med SL BPN/NX inte hade några opioidnegativa urinprov medan 37 procent i gruppen som fick SC BPN inte hade några opioidnegativa prover. Från figuren kan man också utläsa att 20 procent av patienterna i båda grupperna hade minst 80 procent opioidnegativa prover.



Figur 1. Kumulativ distributionsfunktion av procent opioidnegativa urinprov mellan vecka 4 och 24. Den gula och röda punkten visar hur stor andel patienter som inte hade några negativa urinprov av patienter behandlade med SC BPN respektive SL BPN/NX. Figur från Lofwall et al 2018.

Analys av andel som svarade på behandling för att undersöka om SC BPN var bättre än SL BPN/NX (FDA:s primära effektmått analyserat för superiority) visade inte på någon statistiskt

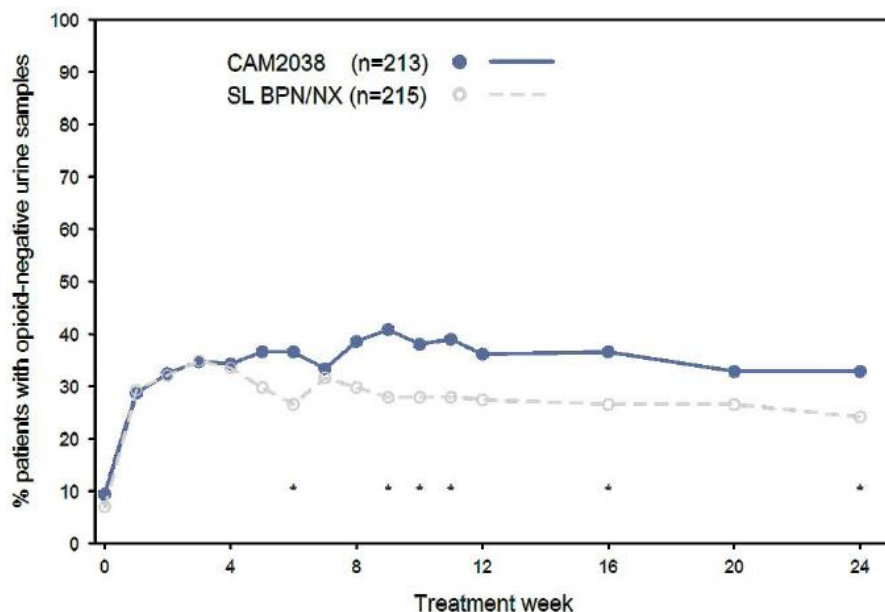
signifikant skillnad. Då andel opioidnegativa urinprover (EMA:s primära effektmått) analyserades för att se om SC BPN var bättre än SL BPN/NX gränsade resultatet till statistiskt signifikant ($p=0,056$).

Kvarstannande i behandling (retention rate) var också ett sekundärt effektmått. Totalt 156 av 215 (72,6%) patienter slutförde 24 veckors behandling med SL BPN/NX och 147 av 213 patienter (69 %) slutförde 24 veckors behandling med SC BPN. Det var ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna vad gäller kvarstannande i behandling (se tabell 3). Det var ingen statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna i tid till ihållande avhållsamhet från opioidanvändande.

[-----

 -----].

Då andel med opioidnegativa urinprover i de olika faserna av behandlingen analyserades separat, fann man att det inte var någon statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna i fas I (vecka 1-12) då patienterna fick veckovis behandling (5,9 % skillnad till fördel för SC BPN ($p=0,11$)). I fas II (vecka 12-24) då patienterna fick månadsvis behandling fann man dock en statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna (8,5% skillnad till fördel för SC BPN ($p=0,023$)). Analyser av andel med opioidnegativa urinprover vid varje analystillfälle visar att SC BPN var bättre än SL BPN/NX vid vecka 7, 10, 11, 12, 17 och 25 (se figur 2).



Figur 2. Andel patienter med opioidnegativa urinprover vid varje analystillfälle. CAM2039 = SC BPN, * $p<0,05$. Figur från Lofwall et al 2018.

Opioidbegär analyserades med ett flertal skalor¹⁷ och analyserna visade att opioidbegäret minskade i båda grupperna från baslinjen då behandlingen inleddes. Det var ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna vad gäller opioidbegär under studien.

¹⁷ VAS-skala (Visual Analogue Scale) för opioidbegär, COWS score (Clinical Opiate Withdrawal Scale Over time) samt SOWS score (Subjective Opiate Withdrawal Scale)

Studie HS-14-499

Metod

Studie HS-14-499 var en oblindad observationsstudie på 48 veckor som utvärderade säkerheten vid administrering av SC BPN som veckodos eller månadsdos. Inklusions- och exklusionskriterierna var i stort sett desamma som i studie HS-11-421 förutom att patienter som inkluderades i studie HS-14-499 antingen stod på behandling med SL BPN eller sökte för att börja behandling med SC BPN. Patienterna hade inte behandlats med SC BPN de senaste 60 dagarna. De som var nya på behandling med SC BPN behandlades till en början med veckodos SC BPN medan de som redan stod på behandling med SL BPN började med vecko- eller månadsdos med SC BPN. Doserna justerades individuellt av läkare efter patientens behov och byte från vecko- till månadsdos eller vice versa kunde göras utifrån en klinisk bedömning. Det primära syftet med studien var att utvärdera säkerhet och tolerabilitet. Utöver det studerades även andel som stannade kvar på behandling, användande av opioider baserat på urinprover samt självrapporterat användande och opioidbegär.

Resultat

Totalt 227 patienter påbörjade behandling med SC BPN i studien. De flesta patienterna gick över från behandling med SL BPN till SC BPN (84%, n=190) medan 16 procent (n=37) var nya på behandling med SC BPN. Samtliga patienter i gruppen som var nya på behandling använde heroin som primära drog, medan cirka 50 procent i gruppen som bytte från SL BPN behandling hade använt heroin. Andra droger som använts var opioidanalgetika, buprenorfin som säljs på gatan och metadon.

Säkerhetsprofilen för SC BPN i studien liknade den för SL BPN. Andel som kvarstannade på behandling var efter 24 veckor 82,8 procent (188 av 227) och efter 48 veckor 73,6 procent (167 av 227). Andel patienter med opioidnegativt urinprov samt inget självrapporterat användande ökade i gruppen som påbörjade behandling med SC BPN från noll procent vid behandlingsstart till 63 procent (17 av 37) i slutet av behandlingsperioden. Motsvarande siffror i gruppen som gick över från behandling med SL BPN var 78,4 procent vid behandlingsstart och 82,8 procent i slutet av behandlingsperioden.

Studie DEBUT

Metod

DEBUT var en öppen randomiserad studie på 24 veckor som primärt utvärderade patientrapporterade effektmått vid administrering av SC BPN jämfört med SL BPN eller SL BPN/NX. Sekundära effektmått som inkluderades i studien var bland annat patientskattning med VAS (Visual Analogue Scale), EQ-5D, behandlingsbörda, andel som stannade kvar på behandling och användande av opioider baserat på urinprover samt självrapporterat användande.

[-----

-----].

TSQM används för att skatta patienters nöjsamhet med behandling. Syftet kan vara att visa värde ur ett patientperspektiv. TSQM (version 1.4) består av 14 punkter som inkluderar fyra områden med fokus på effektivitet (3 punkter), biverkningar (5 punkter), bekvämlighet (3 punkter) och total nöjsamhet (3 punkter) av läkemedelsbehandling. Förutom punkt 4 (förekomst av biverkningar där svaret är ja eller nej) har alla punkter en 5 eller 7-gradig skala, poäng från 1 (minst nöjda) till 5 eller 7 (mest nöjda). Den globala nöjsamhetspoängen varierar från 0 till 100, där högre poäng indikerar högre nöjsamhet.

Resultat

[-----

-----].

[-----

-----].

Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna av buprenorfin är huvudvärk, illamående, överdriven svettning, sömnlöshet, abstinensbesvär och smärta.¹⁸ För Buvidal har även reaktioner på injektionsstället så som smärta, svullnad, klåda och erytem rapporterats.

TLV:s diskussion

I studien som jämförde SC BPN med SL BPN/NX fick patienterna de sublinguala tabletterna för en vecka eller en månad åt gången från andra veckan av behandlingen. För patienter som påbörjar behandling inom LARO i Sverige ska intag av sublinguala tablett ske övervakat de första tre månaderna och därefter får patienterna hämta ut tablett med olika tidsintervaller om läkaren bedömer att patienten kan hantera det. Om patienterna som behandlades med SL BPN/NX i den kliniska studien hade övervakats vid intag av tabletterna eller besökt vårdinrättning med tätare intervaller så som är klinisk praxis i Sverige är det möjligt att resultatet för denna grupp hade sett ut på ett annat sätt än i den kliniska studien. Detta gör att det är svårt att överföra resultatet från den kliniska studien och utifrån den uttala sig om en eventuell skillnad i effekt mellan SC BPN och SL BPN/NX vid LARO behandling i Sverige. Patienterna i studien fick också betalt för att komma på besök vilket kan ha påverkat andelen som kvarstannat i behandling.

Företaget har i sin dialog med TLV i samband med tidigare ärende (dnr 700/2019) angett att övervakad behandling inte är associerat med bättre behandlingseffekt än oövervakad behandling och refererar till en reviewartikel samt en rapport från WHO.^{19,20} Evidensen för de ingående studierna i reviewartikeln och från WHO rapporten bedömdes vara låg och författarna konkluderar att inga slutsatser kan dras om vilken typ av behandling som är mest effektiv. TLV bedömer att det utifrån dessa studier inte går att dra slutsatsen att övervakad behandling inte skulle ha någon effekt förutom att minska läckage.

En mängd olika analyser har gjorts för att jämföra SC BPN med SL BPN/NX. Både det primära effektmåttet för EMA och FDA visade att subkutant buprenorfin inte var sämre i effekt (non-inferior) än SL BPN/NX. Det förelåg inte någon statistiskt signifikant skillnad till fördel för SC BPN för de primära effektmåtten, även om resultatet för EMA:s primära effektmått gränsade till signifikant ($p=0,056$). Det sekundära effektmåttet kumulativ fördelningsfunktion (CDF) av andel opioidnegativa urinprov som använts för att utvärdera om SC BPN är bättre än SL BPN/NX visar på en statistiskt signifikant skillnad. Det är osäkert på vilket sätt en statistiskt signifikant skillnad i medianvärden för den kumulativa distributionsfunktionen visar att det föreligger en kliniskt relevant skillnad mellan behandlingsarmarna. Företaget hävdar att resultatet för CDF kan tolkas som att den största behandlingsskillnaden sågs för de patienter som hade en stor andel opioidpositiva urinprov. CDF för andel opioidnegativa urinprov har

¹⁸ Produktresumén för Buvidal

¹⁹ Saulle R, Vecchi S, Gowing L. Supervised dosing with a long-acting opioid medication in the management of opioid dependence (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017;4.

²⁰ Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. World Health Organization; 2009.

tidigare använts som primärt effektmått för att visa bättre effekt jämfört med placebo för en annan depåberedning av buprenorfin.²¹ Det sekundära effektmåttet, kvarstannande i behandling, har i studien visats vara jämförbart mellan de olika behandlingsgrupperna.

Studien har således med säkerhet visat att SC BPN har en minst lika bra effekt som SL BPN/NX eftersom SC BPN var minst lika bra som SL BPN/NX vad gäller andel opioidnegativa urinprov, andel som svarade på behandling och andel som kvarstannade i behandling. Det är dock osäkert om SC BPN har en bättre effekt än SL BPN/NX eftersom statistisk signifikans endast visats för andelen opioidnegativa urinprov analyserade genom kumulativ fördelningsfunktion. Även australiensiska PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) bedömde att resultatet från den kumulativa fördelningsfunktionen (CDF) var svår att tolka och att det är oklart vilken klinisk nytta som det tillför.²²

DEBUT är en uppföljningsstudie gjord i Australien och är baserad på patientskattningsmått. Studien inkluderade både behandlingsnaiva patienter och patienter som stod på behandling med buprenorfin. Studien visar en statistisk signifikant skillnad till fördel för Buvidal avseende total nöjsamhet, livskvalitet och behandlingsbörda. TLV bedömer det svårt att dra slutsats om kliniskt relevant effektskillnad baserad på en patientskattningsstudie.

TLV:s bedömning: Eftersom intag av SL BPN/NX inte övervakades så som är vedertaget inom svensk LARO-behandling är det inte möjligt att helt och hållet överföra resultatet från den kliniska studien till hur resultatet skulle ha sett ut då behandling sker i enlighet med svensk klinisk praxis. Detta gäller speciellt frågan om en eventuell effektskillnad mellan SC BPN och SL BPN/NX behandling.

TLV bedömer att det är visat att SC BPN har en minst lika bra effekt som SL BPN/NX, gällande retention och återfall i missbruk. Det är dock inte tillräckligt visat att SC BPN har en kliniskt bättre effekt än SL BPN/NX och TLV antar därmed att effekten är jämförbar. Säkerhetsprofilen för SC BPN liknar den för SL BPN/NX.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Företaget har inte inkommit med någon indirekt jämförelse mellan jämförelsealternativet sublinguallt buprenorfin (SL BPN) och sublinguallt buprenorfin/naloxon (SL BPN/NX) som studerats i den kliniska fas III studien. Detta för att man anser att effekten av SL BPN kan likställas med SL BPN/NX eftersom den enda verksamma substansen i kombinationsbehandlingen är buprenorfin.

Företaget anser att den statistiskt signifikanta skillnaden mellan SC BPN och SL BPN/NX vad gäller det sekundära effektmåttet CDF visar att SC BPN har en bättre effekt än SL BPN/NX samt SL BPN.

TLV:s diskussion

TLV instämmer med företaget i att den verksamma substansen i SL BPN är densamma som i SL BPN/NX. Det framgår i produktresumén för SL BPN/NX att efter sublingual administrering av buprenorfin/naloxon uppvisar naloxon små eller inga farmakologiska effekter och plasmakoncentrationen av naloxon är låg och sjunker snabbt på grund av dess nästan totala förstapassagemetabolism.²³ TLV har tagit del av en klinisk nyttovärdering från Region Östergötland och i denna kliniska nyttovärdering framgår att SL BPN/NX kan upplevas ha mer biverkningar än enbart SL BPN och att det är en anledning till att en stor del av de som behandlas med buprenorfin inom LARO-behandlingen får monobehandling med buprenorfin istället för kombinationsbehandlingen. Dock framgår det i EMA:s utvärdering av Suboxone (innehåller

²¹ Rosenthal, Ling, Casadonte et al, Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: randomized comparison to placebo and sublingual buprenorfin/naloxone. *Addiction*, 2013.

²² Public summary document – November 2018 PBAC meeting

²³ Produktresumén för Suboxone

buprenorfin och naloxon) från 2006 att ingen skillnad i biverkningar mellan monobehandling med buprenorfin och kombinationen buprenorfin/naloxon hade setts i kliniska studier eller i data efter marknadsgodkännande i USA.²⁴ TLV har vid utredningen av förmånsansökan för Suboxone bedömt att buprenorfin i monobehandling och buprenorfin/naloxon kombinationen har samma effekt och biverkningar.²⁵

TLV:s bedömning: Det är rimligt att anta att SL BPN och SL BPN/NX har en jämförbar effekt eftersom de innehåller samma verksamma substans och biverkningsprofilen inte verkar skilja sig åt. Utifrån detta bedömer TLV att jämförelsealternativet SL BPN i likhet med SL BPN/NX har en jämförbar effekt med SC BPN.

²⁴ Scientific discussion, EPAR, Suboxone, 2006

²⁵ Beslut Suboxone dnr 1544/2006

3 Hälsoekonomi

För att studera skillnader i behandlingstkostnad mellan Buvidal och jämförelsealternativet har företaget kommit in med en kostnadsminimeringsanalys. Företaget har i sitt grundscenari jämfört Buvidal mot *sublinguallt buprenorfin/naloxon* för patienter som är aktuella för opioidersättande läkemedelsbehandling.

I Sverige kan patienter med opioidberoende behandlas inom LARO (LäkemedelsAssisterad Rehabilitering vid Opioidberoende). LARO kan förebygga återfall, förbättra social funktion och minska medicinska komplikationer och dödlighet.

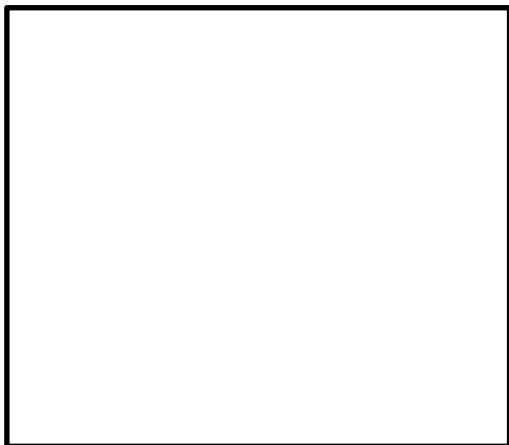
I dagsläget finns flera läkemedelsalternativ inom LARO för den aktuella patientgruppen, bland annat metadon, buprenorfin och kombinationen buprenorfin/naloxon. Buvidal är en långtidsverkande buprenorfinberedning. I dagsläget saknas långtidsverkande buprenorfinberedningar inom läkemedelsförmånerna. Övriga läkemedelsalternativ inom LARO administreras initialt dagligen för att sedan förskrivas på recept. Behandlingen är dock individuell och för den enskilda patienten kan behovet av övervakade administreringar variera. Buvidal ska enbart administreras av vårdpersonal. Företaget har lyft att behandling med Buvidal kan medföra att läckage av substansen buprenorfin i samhället minskar, vilket kan leda till ett minskat olovligt bruk av substansen buprenorfin och därmed minskade samhällskostnader. Buvidal kan även minska risken för att minderåriga exponeras för buprenorfin och minska risken för annan felanvändning.

I den hälsoekonomiska analysen antas att patienter antingen kan behandlas med opioidersättande läkemedel (som Buvidal och sublinguallt buprenorfin/naloxon) eller avbryta behandling. Behandling med opioidersättande läkemedel antas medföra minskad risk för återfall i missbruk. Återfall i missbruk är förknippat med en ökad dödlighet och försämrad livskvalitet.

Den hälsoekonomiska modellen består av fem tillstånd. Fyra av dessa tillstånd anger om patienten står på behandling och om patienten missbrukar opioider. Det sista tillståndet motsvarar död.

Nedan anges definitionerna av tillstånden i den hälsoekonomiska modellen, vilka även redovisas i figur 3.

- [-----]
- Patienten står på [-----] och [-----].
- [-----]
- Patienten står på [-----] och [-----] (delas in i om patienten [-----]).
- [-----]
- Patienten står [-----] och [-----] opioider.
- [-----]
- Patienten står [-----] och [-----] opioider (delas in i om patienten [-----]).



Figur 3. Företagets hälsoekonomiska modell. OST: Opioid Substitute Treatment – motsvarar svenska LARO. Pilarna visar hur patienter kan förflyttas mellan olika hälsostadier.

I kostnadsminimeringsanalysen antas lika många kvarstå på behandling över tid oavsett behandlingsarm. Analysen skiljer inte heller på risk för återfall i missbruk mellan behandlingsarmarna. Företaget har i sitt grundscenari antagit fem års tidshorisont och en cykel i modellen motsvarar en vecka.

Företagets analys utgår från resultatet för hela den studerade populationen i den kliniska studien, men anger att det är sannolikt att en mindre andel i Sverige missbrukar förskrivna opioider än i den kliniska studien baserat på uppgifter från företagets kliniska experter. Företaget antar därutöver att [-----].

TLV:s diskussion

TLV anser att stödet för företagets val av tidshorisont är svagt eftersom behandling ofta kan vara mer långvarig än fem år. TLV har tagit del av en klinisk nyttovärdering från Region Östergötland där det framgår att behandling är kontinuerlig och att patienter bör vara stabila i sin sjukdom under cirka två år innan det kan bedömas rimligt att försöka avsluta behandling. Därutöver har TLV tagit del av en klinisk nyttovärdering från Region Västerbotten där det bedöms att de flesta behöver långvarig behandling, samt att en del kommer att behöva en livslång behandling. Företagets hälsoekonomiska analys tillåter som [-----]. TLV anser att en längre tidshorisont än fem år kan vara relevant och varierar detta i känslighetsanalyser.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Buvidal är sublinguall buprenorfin (se avsnitt 2.3.2 *Jämförelsealternativ*). TLV presenterar därför enbart resultat från denna jämförelse i sitt grundscenari.

TLV bedömer att antagandet om lika effekt mellan behandlingsarmarna är rimligt och att kostnadsminimeringsanalyser som utgår från jämförbar behandlingseffekt är en lämplig analysmetod.

TLV bedömer i likhet med företaget att det är rimligt att utgå från data för hela populationen i den kliniska studien i sin analys främst eftersom det inte går att utesluta att det även finns patienter som missbrukar receptbelagda opioider i Sverige. Enligt TLV:s kliniska expert är även denna patientgrupp tillgänglig för behandling med Buvidal.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste effektmåtten i företagets analys är sannolikheten att patienter kvarstår på behandling (retention rate) och uppskattningar av den andel som återfaller i missbruk av opioider (med och utan opioidersättande läkemedelsbehandling). Data för dessa effektmått kommer från den kliniska fas III-studien HS-11-421. I analysen är det däremot ingen skillnad i andelen som kvarstår på behandling eller andelen som återfaller i missbruk mellan behandlingsarmarna.

Retention (kvarstannande i behandling)

Företaget har modellerat andelen som kvarstår på behandling med data från den kliniska fas III-studien HS-11-421 [-----]. [-----] som kvarstår på behandling mellan behandlingsalternativen i den kliniska studien.

Företaget har tagit fram kurvor som utgör företagets uppskattningar av andelen som kvarstår på behandling över tid. Dessa kurvor har tagits fram genom att anpassa data från den kliniska studien till olika parametriska sannolikhetsfördelningar för att modellen även ska kunna uppskatta andelen som kvarstår på behandling efter uppföljningstiden i den kliniska studien (24 veckor). Företaget har testat tre olika sannolikhetsfördelningar (Exponentiell, Weibull och Gompertz) och har i sitt grundscenario valt att modellera med en [-----]. Detta baserar företaget bland annat på resultat från de statistiska testerna AIC (Akaikes informationskriterium) och BIC (Bayensiansk informationskriterium). I sitt grundscenario har företaget justerat sin extrapolering så att [--] procent kvarstår på behandling efter tolv månader.



Figur 4. Företagets extrapolering av andel som står på behandling (Weibull) från behandlingsstart till och med vecka 52 som bygger på data från den kliniska fas III-studien HS-11-421 (24 veckor). [-----]. Antagande om att [--] procent kvarstår på behandling efter 12 månader.

TLV:s diskussion

De statistiska testerna som företaget använt (AIC och BIC) studerar enbart passform över den tid data från kliniska studier finns att tillgå. Därför är det vanligt att undersöka om det finns data från exempelvis tidigare studier som redovisar utfall (i detta fall följsamhet till behandling) på längre sikt för att utvärdera om modelleringen är rimlig.

Det är svårt att utifrån de handlingar som kommit in under utredningen bedöma rimligheten i företagets modellering av andel som kvarstår på behandling över tid. Företaget har bland

annat hänvisat till svenska rapporter^{26,27} och utlåtande från kliniska experter inom området som tyder på att runt 80 procent kvarstår på behandling efter tolv månader. Företaget har även hänvisat till en artikel som angett att andelen som kvarstår på behandling brukar vara mellan 50-84 procent²⁸. TLV:s kliniska expert uppskattar att andel som kvarstår på behandling efter ett år ligger mellan 60 och 80 procent. TLV anser att det, baserat på det underlag som tillförts ärendet, kan vara rimligt att anta [--] procent följsamhet efter tolv månader. Extrapoleringen innebär dock att cirka [--] procent står på behandling även efter fem år.

TLV anser att en förbättring av andel som kvarstår på behandling skulle kunna innebära minskade kostnader ur ett samhällsperspektiv och detta är i enlighet med företagets redogörelse. I dagsläget saknas dock robust stöd för att behandling med Buvidal kan bidra till att fler kvarstår på behandling.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets extrapolering av andel som kvarstår på behandling är förknippad med hög osäkerhet. TLV testar för olika antaganden kring andel som kvarstår på behandling i känslighetsanalyser.

Andel som missbrukar opioider givet att patienten står på behandling

Företaget har med data från den kliniska fas III-studien HS-11-421 extrapolerat andelen med opioidnegativa urinprover. Detta har företaget använt som ett mått på huruvida patienter återfaller i opioidmissbruk. Extrapolering har gjorts med en [-----]. I den kliniska studien har urinprov samlats in veckovis under de första tolv veckorna och sedan månadsvis under de sista tolv veckorna tillsammans med tre slumpmässiga insamlingar mellan de schemalagda.

I sitt grundscenario gör företaget ingen skillnad på antalet som återfaller i missbruk mellan behandlingsarmarna. Effekten baseras på andelen opioidnegativa urinprov, där positiva urinprov representerar återfall i missbruk. Vidare antas att andelen rena urinprover är densamma över hela modellens tidshorisont från vecka [-----]. Företaget antar att sannolikheten för opioidnegativa urinprover är konstant bortom denna tidsperiod ([-----]). Företaget har angett att data från förlängningsstudien (HS-14-499) visar att andelen opioidnegativa urinprover var [-----] efter cirka [-----]. Andelen opioidnegativa urinprov efter [-----].

Nedanstående figur visar företagets extrapolering av andel opioidnegativa urinprover för respektive behandlingsarm tillsammans med data från den kliniska studien (bygger på den subgrupp som företagets analys är baserad på). Företaget har angett att resultaten i den [-----] avseende opioidnegativa urinprover är [-----].

²⁶ Andersson L, Johnson B. Valfrihet och egenmakt - En utvärdering av Region Skånes vårdval för LARO. Malmö Universitet; 2018. Report No.: FoU-rapport 2018:1.

²⁷ Braback M, Ekstrom L, Troberg K, Nilsson S, Isendahl P, Bradvik L, et al. Malmö Treatment Referral and Intervention Study- High 12-Month Retention Rates in Patients Referred from Syringe Exchange to Methadone or Buprenorphine/Naloxone Treatment. *Frontiers in psychiatry*. 2017;8:161.

²⁸ Hoffmann, O., Frisell, F., Ljungberg, T. Bättre effekt av buprenorfin och metadon vid opiatberoende. *Läkartidningen*. 2014;111:CML7.



Figur 5. Företagets extrapolering av andel rena urinprover. [-----].

TLV:s diskussion

TLV anser att företagets extrapolering av opiooidnegativa urinprover efter [-----] är förknippad med osäkerheter. Genom att anta att det senaste observationsvärdet från [-----] förblir oförändrat över året förutsätter företaget att andelen patienter som vid [-----] har positiva urinprover kommer fortsätta ha det oavsett hur länge patienterna står på läkemedelsbehandling. I dialog med klinisk expert inom ramen för detta ärende har det framkommit att det är rimligt att anta att en stor andel patienter på LARO återfaller i missbruk, motsvarande cirka hälften av patienterna.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets extrapolering av andel opiooidnegativa urinprover är förknippad med osäkerhet. Ingen skillnad i återfall i missbruk mellan behandlingsarmarna antas dock i analysen.

Mortalitet

Företaget antar i sina beräkningar att patientgruppen som är aktuell för behandling med Buvival har en förhöjd mortalitetsrisk. Företaget antar vidare att patienter som inte står på behandling med opioidersättande terapier, så som Buvival och buprenorfin/naloxon, har en förhöjd mortalitetsrisk. De antaganden som företaget utgår ifrån i sin modell redogörs för i nedanstående tabell. Exempelvis innebär företagets antagande att 32 dödsfall sker per 1 000 patientår²⁹ under de första fyra veckorna för patienter som återfaller i missbruk, vilket i modellen omvandlats till en sannolikhet per modellcykel (motsvarande en vecka).

Tabell 4. Mortalitetsrisk i företagets hälsoekonomiska modell (per 1 000 patientår).

	Genomsnitt (95% KI)	Källa
På opioidersättande läkemedel, första fyra veckorna	4,5 (1,2-16,8)	Sordo et al (2017) ³⁰
På opioidersättande läkemedel, efter första fyra veckorna	4,5 (3,2-6,2)	Sordo et al (2017) ²⁹
Inte på opioidersättande läkemedel, första fyra veckorna	32 (13,2-77,5)	Sordo et al (2017) ²⁹
Inte på opioidersättande läkemedel, efter första fyra veckorna	10,9 (8,5-13,9)	Sordo et al (2017) ²⁹

KI, konfidensintervall

TLV:s diskussion

TLV anser att det är rimligt att utgå ifrån att missbruk av opioider är förknippat med en ökad mortalitetsrisk. Behandling med opioidersättande terapier kan bidra till att färre patienter

²⁹ Ett patientår motsvarar en patient som använder läkemedlet i ett år.

³⁰ 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*. 2017; 357: j1550.

missbrukar opioider. Inget som tillförts ärendet stödjer att mortalitetsrisken skiljer sig mellan Buvidal och de inkluderade jämförelsealternativen. Detta är i enlighet med företagets antaganden i sitt grundscenario. TLV har av den anledningen inte vidare granskat antagandena kring mortalitetsrisk i detalj.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Eftersom företagets grundscenario är en kostnadsminimeringsanalys antas likvärdig effekt mellan behandlingarna och därmed ingen skillnad i hälsorelaterad livskvalitet.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Läkemedelskostnaden för Buvidal vid veckodosering (mellan 8 till 32 mg) uppgår till 1 009 kronor. Läkemedelskostnaden för Buvidal vid månadsdosering (mellan 64 – 128 mg) uppgår till 4 138 kronor med ansökt AUP. Detta ger en läkemedelskostnad per dag för Buvidal som uppgår till mellan 136 – 144 kronor och en läkemedelskostnad per år på motsvarande 49 652 – 52 639 kronor (ansökt AUP). Företaget tillämpar samma pris för samtliga styrkor av veckodoser respektive månadsdoser. Se tabell 1 för en fullständig beskrivning av de olika doseringarna.

För sublinguallt buprenorfin och buprenorfin/naloxon finns generisk konkurrens vilket innebär att de ingår i periodens vara-systemet. Företaget har därför antagit en genomsnittlig läkemedelskostnad under oktober, november och december 2019 för utsedd periodens vara. Beräkningarna nedan antar en dosering på [----] buprenorfin per dag, vilket är den genomsnittliga doseringen beräknat utifrån data från den kliniska studien. Denna dosering kan jämföras med SBU:s rapporterade buprenorfinanvändning i Sverige³¹, vilken uppgår till 21 mg för män och 18 mg för kvinnor.

Läkemedelskostnaden för Buvidal, sublinguallt buprenorfin och sublinguallt buprenorfin/naloxon baserat på senaste tillgängliga periodens vara-priserna framkommer i tabell 5.

Tabell 5. Läkemedelskostnader för Buvidal, buprenorfin och buprenorfin/naloxon (AUP). Priser på sublinguallt buprenorfin och sublinguallt buprenorfin/naloxon bygger på ett genomsnitt från periodens vara mellan mars - maj 2020.

Läkemedel (mg/tablett)	Dosering (mg buprenorfin)	Kostnad per dag	Kostnad per månad	Kostnad per år
Buvidal	Veckodos*	144 kr	4 387 kr	52 639 kr
Buvidal	Månadsdos**	136 kr	4 138 kr	49 652 kr
Buprenorfin (8 mg)	[---] mg***	37 kr	1 119 kr	13 425 kr
Buprenorfin/naloxon (8 mg)	[---] mg***	78 kr	2 372 kr	28 462 kr

*Veckodos avser Buvidal innehållandes buprenorfin 8-32 mg som är avsedda för veckodosering. **Månadsdos avser Buvidal innehållande buprenorfin 64-124 mg som är avsedda för månadsdosering. ***Dosering i den hälsoekonomiska modellen baseras på uppgifter från den kliniska studien för Buvidal.

TLV:s diskussion

Läkemedelspriset på generiskt buprenorfin är ett genomsnitt av de tre senaste månadernas periodens vara-priser. Vid tidpunkten för företagets ansökan var detta oktober, november och december 2019. TLV använder priser för generiskt buprenorfin för månaderna mars, april och maj.

³¹ SBU, SBU kommenterar: Behandling av opioidmissbruk med metadon och buprenorfin (Subutex). 2009.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att antagandet om en genomsnittlig dos på [-----] buprenorfin i företagets analys är rimligt.

TLV bedömer att det är rimligt att beräkna läkemedelskostnaden för ett läkemedel som ingår i det generiska utbytet genom att ta genomsnittet för de tre senaste månadernas utsedda periodens vara.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget inkluderar i sin hälsoekonomiska analys kostnader för administrering av läkemedlet på beroendeklinik.

Kostnaden per administrering av Buvidal i företagets grundscenario uppgår till 300 kronor, vilket motsvarar kostnaden för besök med medicinhämtning (administrering) enligt LARO-prislista från Region Skåne³². För sublingual läkemedelsbehandling antar företaget samma administreringskostnad på 300 kronor. Företaget har även kommit in med analyser när kostnader för administrering baseras på prislista från Region Stockholm (motsvarande 831 kronor och avser besök hos sjuksköterska).

Företaget antar att samtliga patienter som behandlas med Buvidal initialt administreras veckodosen, vilket innebär en administrering per vecka. Därefter antar företaget att en större andel över tid administreras månadsvis. Företagets antaganden om andel vecko- respektive månadsdoser baseras huvudsakligen på expertyttranden snarare än data från den kliniska studien och bygger på att patienter ska anses vara stabila på veckodosering innan de övergår till månadsdosering. Patienter som återgår i missbruk under behandlingstiden antas få [-----], något som baseras på företagets egna expertyttranden. En högre dos påverkar däremot inte läkemedelskostnaden eftersom samtliga månadsdoser har samma pris.

Patienter som behandlas med sublingualt buprenorfin antas besöka beroendekliniken dagligen för övervakad administrering under de första [-----]. Därefter minskar besöksfrekvensen gradvis för att successivt ersättas av att patienter själva hämtar ut läkemedlet på apotek och administrerar oövervakat. Företaget antar att [-----] alla patienter som får sublingualt buprenorfin är stabila nog att hämta själva på apotek efter [---] år. Detta speglas i modellen genom att låta besöksfrekvensen vara [---] efter [---] år, där den [-----] av patienterna som inte hämtar på apotek själva besöker kliniken en gång [-----]. För patienter som återgår till missbruk under behandlingstiden antas behandlingsfrekvensen ändras till dagliga besök.

Företaget har inhämtat flera expertutlåtanden och redogjort för behandlingsriktlinjer som stöd för sitt antagande om administreringar av vårdpersonal per vecka. De olika administreringsfrekvenserna presenteras i tabell 6 nedan.

³² Förfrågningsunderlag och Avtal för LARO-mottagning i Vårdval Skåne gällande för år 2019, Region Skåne, Beslutade i Hälso- och sjukvårdsnämnden 2018-12-14.

Tabell 6. Företagets antaganden om administreringsfrekvenser för Buvidal och sublinguallt buprenorfin/naloxon i kostnadsminimeringsanalysen.

	Buvidal		SL BPN/NX
	Antal patienter på veckodosering	Antal patienter på månadsdosering	Antal besök per vecka
Månad 1	[---]	[---]	[---]
Månad 2	[---]	[---]	[---]
Månad 3	[---]	[---]	[---]
Månad 4	[---]	[---]	[---]
Månad 5	[---]	[---]	[---]
Månad 6	[---]	[---]	[---]
Månad 7+	[---]	[---]	[---]
Månad 13+	[---]	[---]	[---]

SL BPN/NX, sublinguallt buprenorfin/naloxon

[-----]
-----]

TLV:s diskussion

TLV anser att osäkerhet föreligger gällande antal administreringsbesök vid sublingual läkemedelsbehandling i företagets hälsoekonomiska analys.

Modellen prognosticerar cirka [--] besök per månad för läkemedelsadministrering av sublingual behandling (för jämförelsealternativet). Uppgifter från företaget gällande antal besök för läkemedelsadministrering i klinisk praxis tyder på mellan [-----] besök per månad baserat på data från [-----] ³³. Företaget har bland annat lyft att denna data inkluderar patienter som är stabila på behandling över lång tid och att modellen följer behandlingsnaiva patienter över [---] års tidshorisont. Företaget har även presenterat data från Socialstyrelsen som tyder på att en del patienter kan stå på behandling under en lång tid. Företagets beräkningar, baserat på uppgifter från svenska regioner, visar att om man tar bort stabila patienter som hämtar ut läkemedel på apotek besöker genomsnittspatienten vårdinrättning för läkemedelsadministrering mellan [-----] gånger per månad. Dessa uppgifter är enligt företaget mer representativa för patientpopulationen i företagets hälsoekonomiska modell för patienter aktuella för behandling med Buvidal. TLV presenterar i känslighetsanalyser beräkningar som visar hur många administreringsbesök som krävs på vårdinrättning för att Buvidal ska vara förenat med lägre kostnader än sublinguallt buprenorfin.

Det bör noteras att den data företaget tagit fram avseende antalet besök i klinisk vardag inte är fullständig och innefattar osäkerheter. Företaget har inom ramen för detta ärende bland annat hänvisat till behandlingsriktlinjer gällande sina antaganden om antal besök över tid. TLV:s kliniska expert har dessutom bedömt att det skulle kunna vara rimligt att återgå till övervakad administrering vid återfall.

Enligt TLV:s kliniska expert såväl som företagets experter är både dosering och besöksfrekvens i högsta grad individuellt vilket gör det svårt att spegla klinisk praxis, varför antaganden istället måste göras. I vanliga fall är det relevant att även studera utfall baserat på data från den kliniska studien. I den kliniska fas III-studien för Buvidal var dock inte administreringen övervakad för sublinguallt buprenorfin/naloxon. Doseringen av Buvidal var veckovis första tolv veckorna och därefter månadsvis. Av dessa anledningar kan inte den kliniska studien användas för antaganden om antal övervakade administreringar. Generellt ses en tätare besöksfrekvens i början av behandlingen för att sedan tunnna ut allt eftersom patienter stabiliseras. Vid instabila perioder återgår patienten oftast till en tätare besöksfrekvens, eftersom en tät vårdkontakt är förknippad med lägre återfallsrisker.

³³ Data från [-----]

På grund av den osäkerhet som finns kring besöksfrekvens har TLV begärt kompletterande analyser där ett extrabesök för Buvidal patienter inkluderas. Se 3.2.3 *Övriga direkta kostnader*.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att för den enskilda patienten kan behovet av övervakade administreringar av sublinguallt buprenorfin variera, och därmed även kostnadseffektiviteten för Buvidal. De hälsoekonomiska resultaten drivs nämligen i hög grad av de antaganden som görs gällande denna parameter.

En del patienter kan hämta ut sublinguallt buprenorfin på apotek och behöver inte besöka vårdinrättning för läkemedelsadministrering i någon större utsträckning.

Kostnad per besök

TLV känner inte till någon LARO-prislista där enhetskostnad för administrering av Buvidal framkommer. TLV redovisar därför känslighetsanalys med antagande om 700 kronor i kostnad för läkemedelsadministrering av Buvidal. Det är svårt att bedöma vilken tid det tar att administrera de olika behandlingarna. Utifrån dialog med TLV:s kliniska expert framkommer att det kan vara rimligt att anta att det inte föreligger någon större skillnad mellan behandlingarna. Företaget har uppskattat att [-----] eller [-----] att administrera Buvidal relativt sublingualt läkemedelsbehandling.

3.2.3 Övriga direkta kostnader

I företagets analys antas inga ytterligare vårdbesök utöver läkemedelsadministrering. Företaget baserar detta antagande på intervjuer med företagets kliniska experter.

Företaget har, på begäran av TLV, kommit in med kompletterande analyser där ett extrabesök mellan läkemedelsadministreringsbesök inkluderas för patienter som står på Buvidal vid nyinsättning samt vid återfall. Det extra vårdbesöket antas pågå under de sex första behandlingsmånaderna och sätts in mellan varje administreringsbesök, i syfte att hålla en tätare vårdkontakt i början. För patienter som återfaller i missbruk antas ett extra vårdbesök sättas in för de som återgår till veckodosering för att uppnå en tätare kontroll. Kostnaden för ett extra vårdbesök antas uppgå till 700 kr baserat på Region Skånes prislista för LARO-mottagning; *Besök annan vårdpersonal*.

TLV:s diskussion

I vilken utsträckning extra vårdbesök kommer sättas in, dels vid behandlingsstart och dels vid återfall i missbruk, för patienter på Buvidal är svårt att bedöma. TLV har tagit del av yttranden från både företagets kliniska experter och TLV:s kliniska expert i frågan. Det finns å ena sidan en vilja från behandlande vårdpersonal att träffa patienter oftare i början av en behandling, medan det å andra sidan finns möjligheter att använda de frigjorda resurserna som skapas till annat, exempelvis att ta in fler patienter som står i kö till LARO. TLV:s kliniska expert anger vidare att det kommer att finnas ett behov av extrabesök mellan besöken för läkemedelsadministrering vid behandling med Buvidal men det är svårt att uppskatta i vilken utsträckning dessa besök kommer behövas. Behovet av besök kan beskrivas med en fallande skala där behovet är som allra störst i början av behandlingen för att sedan minska över tid. Med tanke på denna osäkerhet anser TLV att det är rimligt att inkludera ett extra vårdbesök i analyserna. I känslighetsanalyser varierar hur länge extrabesöken vid nyinsättning sker mellan tre till nio månader.

Likaså är det svårt att bedöma andelen som återgår till veckodosering och antalet extrabesök vid återfall eftersom det finns en begränsad klinisk erfarenhet av Buvidal. TLV:s kliniska expert har uttryckt vikten av att en tät vårdkontakt innebär större sannolikhet för kvarstannande i behandling och minskad risk för återfall. För de patienter som behandlas med sublinguallt buprenorfin och återfaller i missbruk antas en återgång till daglig övervakad läkemedelsadministrering, det vill säga att vårdkontakt sker sju dagar i veckan. TLV:s kliniska expert anger att

eftersom det innebär att patienterna får komma oftare till mottagningen för att få sitt underhållsläkemedel får man en mycket hög följsamhet vilket också hjälper till att minska risken att återfallet eskalerar till behandlingssammanbrott. Det kan vara rimligt att anta att en andel patienter inte kommer återgå till veckodos även vid återfall. Det är dock svårt att bedöma hur stor denna andel är och i beräkningarna antas enbart ett extra besök per månad vid återfall för dessa patienter, vilket kan jämföras med patienter som återfaller och besöker vårdinrättning dagligen för övervakad administrering vid sublingual behandling. Sammantaget anser TLV att det är rimligt att anta att en tätare vårdkontakt sker vid återfall även för patienter som behandlas med Buvidal. Andelen som kommer att återgå till veckodosering vid återfall är svår att förutspå och varierar därför i känslighetsanalyser.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det föreligger stor osäkerhet i antal extrabesök som sätts in för patienter på Buvidal i syfte att få en tätare vårdkontakt, både vid behandlingsstart och vid återfall. TLV bedömer att det är rimligt att anta att det görs en insats för att få en tätare vårdkontakt i början av behandlingen och vid återfall i missbruk, och att detta innefattar extrabesök de första sex månaderna vid behandlingsstart samt att patienter som återfaller återgår till veckodosering. TLV antar efter ett år att 75 procent av patienterna som återfaller återgår till veckodosering. TLV bedömer vidare att det är rimligt att anta att patienter som återfaller i missbruk erbjuds extra vårdbesök mellan läkemedelsadministreringarna.

3.2.4 Indirekta kostnader

Företaget har inkluderat indirekta kostnader i sitt grundscenari som innefattar transportkostnad, kostnad för bortfall av produktion och fritid samt kostnad för olovlig spridning av läkemedel i samhället.

Kostnader för resor i samband med klinikbesök

Företaget antar att för varje besök patienten gör till kliniken tillkommer en kostnad för resa till och från med kollektivtrafik. Den genomsnittliga kostnaden per sträcka beräknas vara 30 kronor enligt 2018 års prislista från Trafikanalys³⁴, vilket ger att resa till kliniken kostar 60 kronor för varje besök.

Kostnader för förlorad tid

Företaget antar att varje besök tar totalt [---] timmar, inklusive transport till och från kliniken. Ifall ett besök sker under de timmar som räknas till arbetstid, antas de [-----] besöket tar utgöra en kostnad i form av produktivitetstorfall. Denna kostnad beräknas utifrån en genomsnittlig månadslön för 2018 (34 600 kronor³⁵), före skatteavdrag och sociala avgifter och uppgår till 194 kronor per timme.

Ifall ett besök till kliniken sker under patientens fritid, beräknad istället värdet av de två timmar besöket ta utifrån samma genomsnittliga lön som i föregående fall, efter skatteavdrag. Denna kostnad uppgår till 96 kronor per timme.

Företaget anger att de antar det mest konservativa alternativet där samtliga patienter är arbetslösa eller kan besöka kliniken utanför arbetstid. Värdet av ett besök på [-----] uppgår därmed till [---] kronor per patient.

Olovlig spridning av läkemedel i samhället

I sitt grundscenari inkluderar företaget kostnaden för läckage av sublinguallt buprenorfin. Företaget antar att Buvidal kommer eliminera risken för spridning av läkemedlet genom att det injiceras i patienten istället för att det tas i tablettform. I sin ansökan beskriver företaget tre olika metoder att uppskatta samhällskostnaden för läckage, varav en metod används i grundscenariot och de andra två tillämpas i känslighetsanalyser. Metoderna är sammanfattade nedan och i tabell 7.

³⁴ Trafikanalys (2020), "Gör ditt eget statistikurval", URL: <https://www.trafa.se/kollektivtrafik/kollektivtrafik/?cw=1&q=t1203>
³⁵ Statistiska Centralbyrån (SCB)

Metod 1

Baserat på ett genomsnitt av [-----] i Sverige uppskattar företaget att antalet LARO-besök som sker utan läkemedelsadministrering för patienter på sublinguall buprenorfin uppgår till [---] besök årligen. Dessa besök används som ett mått på den [-----] [-----]. [-----] [-----]³⁶ sprider i genomsnitt [-----] [-----]. [-----]. Detta beräknas uppgå till [-----] baserat på Södra regionens prislista för besök³⁷. Företaget antar vidare att betalningsviljan [-----]. Kostnadsskillnaden mellan de två alternativen utgör [-----], det vill säga [-----] per år eller [-----] per dag.

Metod 2

Det främsta argumentet för att använda sublinguall buprenorfin i kombination med naloxon jämfört med sublinguall buprenorfin i monobehandling är att kombinationen med naloxon minskar risken för olovlig spridning av läkemedlet. Därför anser företaget att det är rimligt att anta att betalningsviljan för den minskade spridningsrisken som uppstår [-----] [-----]³⁵ uppskattar i sin rapport att [-----]. Vid antagande [-----] kan en riskreduktion från [-----] med Buvidal beräknas till [-----] per år, eller [-----] per dag. På samma vis kan en riskreduktion från [-----] beräknas till [-----] per år, eller [-----] per dag. Eftersom företaget jämför Buvidal med SL BPN/NX är det den sistnämnda uträkningen som tillämpas i grundscenariot.

Metod 3

I denna metod görs antagandet att sublinguall buprenorfin som spridits bidrar till kostnaden som samhället bär för personer i missbruk. Den [-----]³⁶ doser SL BPN såväl som SL BPN/NX som olovligen sprids varje år [-----], vilket uppgår till [-----] årligen för SL BPN/NX och [-----] för SL BPN.

Tabell 7. Olika metoder för att uppskatta samhällets betalningsvilja för minskad spridning av buprenorfin. I företagets grundscenariot används metod 2, övriga metoder testas i känslighetsanalyser.

	Tillämpning i modellen	Per år (SEK)	Per dag (SEK)
Metod 1			
Betalningsvilja för att uppnå kontroll av olovlig spridning av läkemedel, [-----]	Känslighetsanalys	[-----]	[-----]
Metod 2			
Betalningsvilja för att uppnå kontroll av olovlig spridning av läkemedel [-----]	Grundscenariot	[-----]	[-----]
Betalningsvilja för att uppnå kontroll av olovlig spridning [-----]	Känslighetsanalys	[-----]	[-----]
Metod 3			
Samhällskostnaden för olovlig spridning av SL BPN/NX	Känslighetsanalys	[-----]	[-----]
Samhällskostnaden för olovlig spridning av SL BPN	Känslighetsanalys	[-----]	[-----]

³⁶ [-----]

³⁷ [-----]

TLV:s diskussion

Företagets beräkningar gällande indirekta kostnader för läkemedelsläckage av sublinguallt buprenorfin och sublinguallt buprenorfin/naloxon är förenade med mycket hög osäkerhet, vilket i hög grad kan förklaras av brist på data. TLV håller med om att läckage är ett stort samhällsproblem och att Buvidal har potential att minska läckaget. TLV anser vidare att tveksamhet råder kring om den kostnadsbesparing som antas är realistisk.

Företagets beräkning bygger på antagandet att genom att minska olovlig spridning av en mängd buprenorfin som motsvarar en missbrukares årsanvändning, kommer en person mindre att missbruka opioider det året. TLV anser att det är detta antagande inte är rimligt. Många missbrukare kommer förmodligen att hitta andra droger eller buprenorfin från andra länder.

Vidare är det svårt för TLV att bedöma om de samhällskostnader för missbruk som antas i beräkningarna återspeglar samhällskostnaderna för missbruk av sublinguallt buprenorfin.

TLV anser sammantaget att det är rimligt att anta att behandling med Buvidal kan minska läckage av buprenorfin, men att denna aspekt är svår att värdera och bidrar endast med osäkerheter till analysen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att anta att en användning av Buvidal kan innebära ett minskat läkemedelsläckage av buprenorfin. TLV bedömer dock att företagets uppskattningar av samhällskostnader för läkemedelsläckage är förknippade med osäkerheter och inte bör ligga till grund för beslutsfattande.

4 Resultat

Enligt TLV:s uppskattning, baserat på det underlag företaget kommit in med, är att kostnaden för användning av Buvidal är lägre än kostnaden för användning av sublinguallt buprenorfin.

För en del patienter som är stabila på behandling och hämtar ut sublinguallt buprenorfin på recept kan kostnaden för användning av Buvidal vara högre än kostnaden för användning av sublinguallt buprenorfin, vilket illustreras i känslighetsanalyser.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 4.1 med tillhörande känslighetsanalyser i stycke 4.1.3. TLV:s grundscenario skiljer sig från företagets i ett par aspekter som redovisas under stycke 4.2. *TLV:s grundscenario*.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Nedan listas de viktigaste antagandena i företagets grundscenario. Resterande antaganden diskuteras löpande i avsnitt 3 *Hälsoekonomi*.

- Hela populationen som är tillgänglig för Buvidal inkluderas, det vill säga patienter som missbrukar heroin, illegalt buprenorfin samt förskrivna narkotikaläkemedel
- Ingen effektskillnad antas i den hälsoekonomiska analysen mellan Buvidal och sublinguallt buprenorfin/naloxon
- Andel som återfaller i missbruk antas vad densamma som i den kliniska fas III-studien
- Andel som kvarstår på behandling efter [-----] procent baserat på en justering från resultatet i den kliniska fas III-studien
- Inga extrabesök utöver administreringsbesök antas sättas in för patienter som behandlas med Buvidal
- Användning av Buvidal minskar den olovliga spridningen av buprenorfin i samhället och innebär därmed en besparing av samhällskostnader

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets resultat är behandling med Buvidal förknippat med lägre kostnader jämfört med sublinguallt buprenorfin/naloxon. Detta beror på att behandling med Buvidal innebär färre antal administreringstillfällen och upptar därmed mindre vårdresurser. Färre administreringstillfällen innebär även en minskning av den tid som patienten lägger på att åka till och från kliniken, vilken istället kan användas till arbete eller fritid. Resultatet i företagets grundscenario redovisas i tabell 8.

[-----]. Nedan resultat är framtagna baserade på [-----].

Tabell 8. Företagets grundscenario.

	Buvidal	Sublinguallt buprenorfin /naloxon	Skillnad
Läkemedelskostnader (AUP)	[-----]	[-----]	[-----]
Administreringskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Indirekta kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har kommit in med ett antal olika scenarier utöver grundscenariot med varierande parametrar. Dessa känslighetsanalyser bygger på samma typ av analys, en kostnadsminimeringsanalys, och visar i samtliga fall att Buvidal är förknippat med lägre kostnader. Företaget anger att analyserna är robusta och att den största påverkansfaktorn är den genomsnittliga dagliga dosen av sublinguallt buprenorfin/nalaxon. De olika scenarierna redovisas i tabell 9.

Tabell 9. Företagets känslighetsanalyser.

Scenario	Totalkostnad Buvidal	Totalkostnad jämförelsealternativ	Resultat (kostnadsskillnad)
Grundscenario	[-----]	[-----]	[-----]
SL BPN som jämförelsealternativ	[-----]	[-----]	[-----]
Lägre andel patienter som injicerar ([---])	[-----]	[-----]	[-----]
Extrapolering av retentionskurvorna ([-----])	[-----]	[-----]	[-----]
Extrapolering av rena urinprov ([-----] regressionsanalys)	[-----]	[-----]	[-----]
Retention baserat på den kliniska fas III-studien	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad för administreringsbesök baserat på Region Stockholms prislista (831 kr)	[-----]	[-----]	[-----]
Alternativt sätt att räkna ut värdet av minskat läkemedelsläckage (Metod 1)	[-----]	[-----]	[-----]
Alternativt sätt att räkna ut värdet av minskat läkemedelsläckage (Metod 3)	[-----]	[-----]	[-----]
Värdet av minskat läkemedelsläckage exkluderat	[-----]	[-----]	[-----]
Odiskonterade kostnader	[-----]	[-----]	[-----]

4.2 TLV:s grundscenario

TLV presenterar resultat från kostnadsminimeringsanalyser där Buvidal jämförs mot sublinguallt buprenorfin monobehandling. I TLV:s analyser uppskattas kostnaden för användning av Buvidal inte överstiga kostnaden för användning av sublinguallt buprenorfin, resultatet presenteras i 4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario.

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

TLV gör flera antaganden i sin analys. De antaganden som skiljer sig från företagets listas nedan.

- Hela populationen som är tillgänglig för Buvidal inkluderas, det vill säga patienter som missbrukar heroin, illegalt buprenorfin samt förskrivna narkotikaläkemedel.
- Jämförelsealternativ är sublinguallt buprenorfin i monobehandling.
- Extrabesök mellan varje inbokat administreringsbesök antas tillkomma de första sex månaderna som patienter behandlas med Buvidal. Kostnaden för detta extrabesök uppgår till 700 kronor.
- Patienter på Buvidal som återfaller i missbruk antas återgå till veckodosering och ett extrabesök mellan administreringsbesöken tillkommer. Efter ett år antas 75 procent återgå till veckodos vid återfall.
- För sublinguallt buprenorfin används det genomsnittliga priset för de tre senaste tillgängliga månaderna inom periodens vara-systemet; februari, mars och april.
- Kostnader för förlorad tid och resor till och från klinik inkluderas inte.
- Värdet av minskat läkemedelsläckage inkluderas inte.

4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

Enligt TLV:s grundscenario, baserat på företagets hälsoekonomiska modell, är kostnaden för användning av Buvidal lägre än kostnaden för användning av sublinguallt buprenorfin. Resultatet tyder på cirka 9 900 kronor lägre kostnad per patient över fem års tidshorisont.

Det är framförallt antaganden gällande antal besök på vårdmottagning samt läkemedelskostnaden som driver resultatet.

Tabell 10. TLV:s grundscenario.

		Buvidal	Sublinguallt buprenorfin	Skillnad
Läkemedelskostnader (AUP)		177 729 kr	46 455 kr	131 274 kr
Administreringskostnader		103 247 kr	244 434 kr	-141 187 kr
Indirekta kostnader	Minskat läckage	-	-	0 kr
	Produktionsbortfall/fritid	-	-	0 kr
Kostnader, totalt		280 976 kr	290 889 kr	- 9 913 kr

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalyser utgår från TLV:s grundscenario där bland annat indirekta kostnader för läkemedelsläckage och produktionsbortfall exkluderats. I en majoritet av TLV:s känslighetsanalyser är behandling med Buvidal förknippat med lägre kostnader än sublinguallt buprenorfin.

Resultaten drivs av läkemedelskostnaden, kostnad för läkemedelsadministrering och den kostnad för extra vårdbesök som inkluderas i beräkningarna för Buvidal men inte för sublinguallt buprenorfin. I tabell 11 presenteras olika scenarier där antaganden som är förknippade med osäkerheter har varierats. Resultatet visar att analysen är känslig för vissa antaganden, där val av jämförelsealternativ, andel som återgår till veckodos vid återfall, samt prishöjning av generiskt buprenorfin innebär att behandling med Buvidal i vissa fall är förknippat med lägre kostnader.

Läkemedelskostnaden för sublinguallt buprenorfin och sublinguallt buprenorfin/naloxon varierar månadsvis baserat på prisuppgifter för periodens vara. Olika antaganden om läkemedelskostnad för sublinguallt buprenorfin testas därför för i känslighetsanalyserna.

Tabell 11. TLV:s känslighetsanalyser som är baserade på TLV:s grundscenario. Resultatet visar den kostnadsbesparing alternativt merkostnad som tillkommer per patient över en tidshorisont på fem år.

Scenario		Totalkostnad Buvidal	Totalkostnad jämförelsealternativ	Resultat (kostnadsskillnad)
Jämförelsealternativ SL BPN/NX		280 976 kr	342 924 kr	-61 948 kr
Tidshorisont 10 år		465 497 kr	478 839 kr	-13 342 kr
Endast subgruppen som missbrukar heroin/gatudroger		266 453 kr	254 204 kr	12 249 kr
Administreringskostnad	500 kr	304 425 kr	453 845 kr	-149 420 kr
	Buvidal: 700 kr, Sublinguallt buprenorfin: 300 kr	327 875 kr	290 889 kr	36 986 kr
Andel som återgår till veckodos för Buvidal vid återfall efter 12 månader	25%	248 106 kr	290 889 kr	-42 783 kr
	50%	264 541 kr	290 889 kr	-26 348 kr
	100%	297 411 kr	290 889 kr	6 522 kr
Extrabesök inkluderas i början av behandling med Buvidal	Första 3 månaderna	279 567 kr	290 889 kr	-11 322 kr
	Första 9 månaderna	281 938 kr	290 889 kr	-8 951 kr
Retention	Ojusterade kurvor, ca [-]% kvarstår efter 1 år	129 426 kr	136 107 kr	-6 681 kr
	90% kvarstår efter 1 år	330 846 kr	341 827 kr	-10 981 kr
Läkemedelskostnad SL BPN	+50%	280 976 kr	314 117 kr	-33 141 kr
	-50%	280 976 kr	267 661 kr	13 314 kr

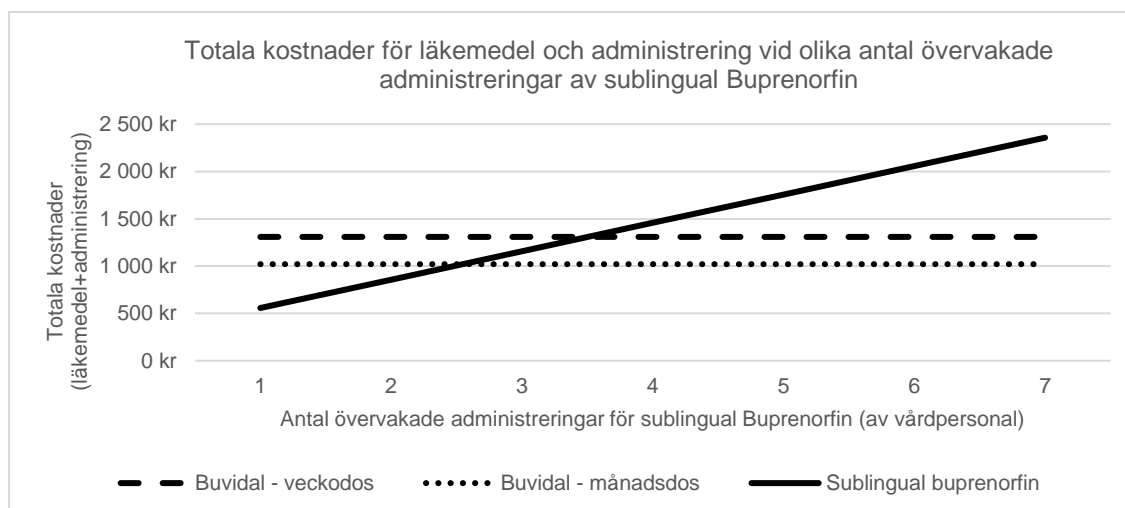
	Genomsnittligt PV-senaste 12 månaderna* (i grundscenariot antas senaste tre månaderna)	280 976 kr	281 661 kr	-685 kr
--	----------------------------------------------------------------------------------------	------------	------------	---------

*Avser genomsnittligt pris för Periodens Vara (PV) från maj 2019 – april 2020

Figur 6 illustrerar brytpunkten när behandling med Buvidal är förknippad med lägre kostnader än behandling med sublinguall buprenorfin generika när enbart kostnad för läkemedelsadministrering och läkemedel inkluderas. Figuren utgår från 300 kronor i kostnad för övervakad administrering för både sublinguall buprenorfin och Buvidal.

Baserat på uppskattningar som företaget kommit in med är [-----] för samtliga patienter. Vid dessa antal besök [-----] med Buvidal behandlingskostnaden för sublinguall buprenorfin, vilket figur 6 visar.

Kostnaden för användning av sublinguall buprenorfin är däremot högre än kostnaden för användning av Buvidal när fler än cirka tre övervakade administreringar sker per vecka. Detta scenario är sannolikt för patienter vid behandlingsstart samt eventuellt vid återfall, där en tätare besöksfrekvens är förväntad. Om kostnaden sublinguall buprenorfin/naloxon används i beräkningarna går brytpunkten vid cirka två vårdbesök per vecka.



Figur 6. Kostnad för övervakad administrering och läkemedel för Buvidal och sublinguall buprenorfin uppdelat på antal övervakade administreringstillfällen för sublinguall buprenorfin. Antagande om kostnad för övervakad administrering på 300 kronor oavsett behandlingsarm.

4.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV:s samlade bedömning är att osäkerheterna i resultaten är höga. Detta beror på osäkerheter i följande faktorer:

Antagande om hur länge patienter står på behandling och tidshorisont

TLV bedömer att det finns en osäkerhet kring huvuvida modellen korrekt återger andelen som kvarstår på behandling över tid. Generellt är följsamhet till behandling högre i kliniska studier jämfört med verkligheten. Det finns incitament för patienter att besöka kliniken för att få sitt läkemedel vilket innebär att retentionen trots allt kan antas vara hög. Det finns dessutom osäkerhet kring om den tidshorisont som antas återspeglar hela den period det föreligger en skillnad i kostnad mellan behandlingsalternativen, varför denna parameter testas i känslighetsanalyser.

Administreringskostnader vid behandling med Buvidal respektive sublingual läkemedelsbehandling

TLV bedömer att det finns en osäkerhet kring den kostnad för övervakad administrering som antas i analyserna. I detta fall är dessa kostnadsuppgifter drivande i de hälsoekonomiska analyserna. Det finns även en osäkerhet kring om modellen korrekt återspeglar antalet övervakade administreringar, vilket i hög grad driver de hälsoekonomiska resultaten. I detta fall går det inte att utgå från exempelvis uppgifter från den kliniska studien rörande detta, främst eftersom patienterna fick medicin utskriven och detta är inte i enlighet med hur patienter behandlas i Sverige.

Osäkerheten i ovan parametrar bedöms vara hög.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget har hänvisat till [-----]³⁸ [-----]. Av dessa estimerar företaget att [--] procent kan vara tillgängliga för Buvidal, det vill säga [---] patienter.

Baserat på en genomsnittlig läkemedelskostnad för patienter på både vecko- och månadsdosering uppgår företagets estimerade fullskaleförsäljning till cirka [-----], baserat på försäljningsvolym under [-----].

TLV:s diskussion

Företagets uppskattning av antalet patienter som kommer behandlas med Buvidal [-----]. TLV har fått ta del av en klinisk nyttovärdering från Region Östergötland där antalet patienter som är aktuella för behandling uppskattas i Sverige till mellan 2 000 och 3 000. I en klinisk nyttovärdering från Region Västerbotten uppskattas cirka 1 100 patienter vara aktuella för Buvidal. TLV:s kliniska expert uppskattar att cirka 1 000 patienter kan vara aktuella för behandling. TLV har även tagit fram data som tyder på att 1 672 patienter hämtat ut sublinguallt buprenorfin minst en gång på recept under år 2018 inom läkemedelsförmånen och under samma period hämtade 935 patienter ut sublinguallt buprenorfin/naloxon. Dessa data inkluderar inte användning av sublinguala läkemedelsbehandlingar utanför läkemedelsförmånen.

TLV anser att det utifrån detta kan vara rimligt att anta att ett stort antal patienter kan vara aktuella för behandling med Buvidal. I en försäljningsprognos kan det vara rimligt att anta att uppemot 3 000 patienter som mest kan komma att behandlas med Buvidal årligen. Detta skulle innebära en total försäljning på upp till mellan 149 till 158 miljoner kronor (AUP). Beror om om patienter går över till Buvidal som idag behandlas med sublinguallt buprenorfin eller sublinguallt buprenorfin/naloxon skiljer sig den ytterligare budgetpåverkan avseende enbart de läkemedelskostnader som kan uppstå. Vid ett antagande om att 3 000 patienter behandlas med Buvidal istället för sublinguallt buprenorfin uppgår den totala ytterligare budgetpåverkan till mellan cirka 109 och 118 miljoner kronor (baserat på fastställt AUP senaste tre månaderna för sublinguallt buprenorfin) sett till enbart läkemedelskostnader. Den totala budgetpåverkan är troligtvis lägre än så. Detta beror på att en andel av patienterna som är aktuella för Buvidal idag exempelvis behandlas med sublinguallt buprenorfin/naloxon som kostar mer än sublinguallt buprenorfin (sett till läkemedelskostnader).

Med hänsyn tagen till den föreslagna begränsningen är det rimligt att anta att färre än 3 000 patienter kommer att behandlas med Buvidal. Ett antagande om 1 000 patienter per år skulle innebära en årlig total försäljning av Buvidal motsvarande cirka 50 till 53 miljoner kronor (AUP).

³⁸ [-----]

TLV:s hälsoekonomiska resultat tyder dock på att behandling med Buvidal kan vara kostnadsbesparande ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv om hänsyn även tas till att Buvidal kan innebära ett minskat behov av ytterligare vårdkontakter.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets uppskattning av antal patienter som kommer behandlas med Buvidal i klinisk praxis [-----].

4.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV har i sitt grundscenario presenterat resultat från en hälsoekonomisk analys där Buvidal jämförs mot sublinguall buprenorfin. TLV:s grundscenario visar att kostnaderna vid behandling med Buvidal är lägre än kostnaderna vid behandling med sublinguall buprenorfin.

TLV presenterar även flera olika känslighetsanalyser som bland annat illustrerar när kostnaderna vid behandling med Buvidal överstiger kostnaderna vid behandling med sublinguall buprenorfin. Det underlag som kommit in i ärendet tyder på att patienter initialt har ett större behov av övervakade administreringar och för dessa patienter kan behandling med Buvidal vara förknippat med lägre kostnader än jämförelsealternativet. I de fall patienter har ett mindre behov av övervakade administreringar av sublinguall buprenorfin är dock behandling med Buvidal förknippat med högre kostnader. Givet de osäkerheter som föreligger i ärendet är det viktigt att i en sammanfattande bedömning både ta hänsyn till resultat i grundscenariot och i känslighetsanalyser.

Det finns även fördelar med behandling med Buvidal som är svåra att värdera. Detta inkluderar bland annat en minskad risk för läckage av sublinguall buprenorfin i samhället.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Australiensiska PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) har utvärderat Buvidal³⁹. Den australiensiska utvärderingskommittén anger bland annat att det är svårt att tolka resultaten från den kumulativa distributionsfunktionen och att den kliniska relevansen av resultaten är oklar. PBAC har utgått ifrån en kostnadsminimeringsanalys med sublinguall buprenorfin/naloxon som jämförelsealternativ.

Norska Legemiddelverket⁴⁰ har också utvärderat Buvidal och presenterar i sin huvudanalys resultat från en kostnadsminimeringsanalys. Enligt denna analys är behandling med Buvidal förknippat med högre kostnader än behandling med sublingual buprenorfin och sublinguall buprenorfin/naloxon. I utvärderingen lyfter man även fördelar med beredningsformen som exempelvis att behandlingen kan medföra att läckage av buprenorfin minskar.

SMC (Scottish Medicines Consortium) har utvärderat Buvidal och presenterar resultat från en kostnadsminimeringsanalys⁴¹. I utvärderingen presenteras både resultat mot sublinguall buprenorfin och sublinguall buprenorfin/naloxon. Även om Buvidal, i en jämförelse, kan vara förenat med ytterligare kostnader har man tagit hänsyn till att det kan finnas faktorer som inte fångas upp i den hälsoekonomiska analysen. Trots osäkerheterna bedömde man därför att kostnaden är rimlig. Beslutet förenades med en begränsning som bland annat innebär att läkemedlet enbart ska användas för patienter när behandling med metadon inte bedöms lämpligt.

³⁹ Public Summary Document – November 2018 PBAC Meeting.

⁴⁰ Hurtig metodevurering av legemidler finansiert i spesiellhelsetjenesten

⁴¹ Scottish Medicines Consortium, URL: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/buprenorphine-buvidal-full-smc2169/>

Kostnader för läkemedel, både för jämförelsealternativen och Buvidal, kan variera mellan olika länder. Resultaten för ett visst land är bland annat därför inte helt överförbara för en jämförelse med ett annat land.

5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 12. Företagets uppgifter om priser för Buvidal i andra länder

	[---]		[---]		
	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
[---]	[---]	[---]			[---]
[---]	[---]	[---]			[---]
[---]			[---]	[---]	[---]
[---]			[---]	[---]	[---]
[---]	[---]	[---]			[---]

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

6.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

7 Synpunkter från externa parter

7.1 Synpunkter från regionerna

Under utredningen har två kliniska nyttovärderingar från Region Västerbotten och Region Östergötland tillförts ärendet. Huvuddragen av vad som framkommit i dessa kliniska nyttovärderingar presenteras löpande i ovan text.

8 Sammanvägning

Beroende av opioider är en allvarlig, kronisk sjukdom med hög risk för återfall som påverkar alla delar av en persons liv, inklusive en förhöjd risk att avlida till följd av överdos. TLV bedömer att sjukdomens svårighetsgrad är hög.

Enligt TLV:s allmänna råd för ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2) bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ. TLV bedömer med hänvisning till TLV:s allmänna råd att relevant jämförelsealternativ till Buvidal är sublinguall buprenorfin. Detta baseras på att båda läkemedlen innehåller samma verksamma substans. Vidare är sublinguall buprenorfin det läkemedel som har störst användning i svensk klinisk praxis. Därutöver har sublinguall buprenorfin ett lägre pris jämfört med sublinguall buprenorfin/naloxon.

Intag av sublinguall buprenorfin/naloxon i ovan nämnda kliniska studie övervakades inte så som är vedertaget i den svenska LARO-behandlingen, läkemedelsassisterad rehabilitering vid opioidberoende. Detta medför att det är svårt att överföra resultatet från den studien gällande en eventuell effektskillnad mellan Buvidal och sublinguall buprenorfin/naloxon till hur det skulle ha sett ut då sublingual behandling sker i enlighet med svensk klinisk praxis. TLV bedömer sammantaget att det inte är visat att behandling med Buvidal är förknippad med en bättre effekt jämfört med sublinguall buprenorfin och antar därmed jämförbar effekt.

TLV bedömer att det är rimligt att studera skillnad i kostnad för användning av Buvidal jämfört med sublinguall buprenorfin i en kostnadsminimeringsanalys.

TLV inkluderar inte indirekta kostnader för läkemedelsläckage i sina beräkningar. TLV delar däremot företagets bedömning att Buvidal skulle kunna bidra till ett minskat läkemedelsläckage av sublinguall buprenorfin i samhället. Detta beror på att Buvidal enbart administreras av

vårdpersonal. TLV anser dock att det är svårt att värdera den påverkan Buvidal skulle kunna ha på ett potentiellt minskat läckage av sublinguallt buprenorfin. I enlighet med TLV:s praxis inkluderas inte heller indirekta kostnader för förlorad tid eller kostnader för resor i samband med vårdbesök. TLV inkluderar därmed endast kostnad för läkemedelsanvändning och vårdbesök i sin analys.

Då generiskt sublinguallt buprenorfin ingår i systemet för periodens vara jämförs kostnaden för Buvidal, till ansökt AUP, med genomsnittskostnaden över tre månader för periodens vara, inklusive besluts månaden, i enlighet med TLV:s praxis. TLV konstaterar att genomsnittspriset för periodens vara för relevant förpackning generisk buprenorfin under det senaste året har legat på en liknande nivå.

TLV bedömer att det är rimligt att anta tätare vårdkontakt i början av behandling med Buvidal och vid återfall i missbruk. En tät vårdkontakt kan innebära större sannolikhet för kvarstående i behandling och minska risken för återfall som eskalerar till behandlingssammanbrott.

Eftersom Buvidal administreras vecko- eller månadsvis antar TLV att ett extra vårdbesök sätts in mellan besöken för läkemedelsadministrering. Detta sker de första sex månaderna vid behandlingsstart samt vid återfall i missbruk. TLV antar att en majoritet av patienterna återgår till veckodos vid återfall. På grund av den begränsade kliniska erfarenheten av Buvidal är det dock svårt att bedöma hur stor denna andel är. TLV antar efter ett år att 75 procent av patienterna som återfaller i missbruk återgår från månadsdosering till veckodosering med Buvidal.

TLV antar, i enlighet med företaget, att patienter som behandlas med sublinguallt buprenorfin och återfaller i missbruk återgår till daglig övervakad läkemedelsadministrering, det vill säga att vårdkontakt sker sju dagar i veckan.

TLV uppskattar att det krävs ungefär tre eller fler övervakade administreringar per vecka av sublinguallt buprenorfin för att behandling med Buvidal ska vara förenat med lägre kostnader jämfört med sublinguallt buprenorfin. I denna beräkning inkluderas enbart läkemedelskostnad och kostnad för läkemedelsadministrering. För patienter som är nyinsatta på läkemedelsbehandling och vid återfall i missbruk kan det vara rimligt att anta att patienter i högre grad besöker vårdinrättning för läkemedelsadministrering av sublinguallt buprenorfin. För den enskilda patienten kan behovet av övervakade administreringar variera.

I TLV:s beräkningar antas färre besök på vårdinrättning för läkemedelsadministrering av Buvidal jämfört med sublinguallt buprenorfin vid behandlingsstart och när patienter återfaller i missbruk. Detta antagande bidrar i stor utsträckning till TLV:s bedömning att kostnaden för användning av Buvidal är lägre än kostnaden för användning av sublinguallt buprenorfin.

Det föreligger osäkerheter i de hälsoekonomiska beräkningar och de antaganden som görs gällande antal vårdbesök vid administrering av Buvidal respektive sublinguallt buprenorfin.

Osäkerheterna ska vägas mot det behov som finns av nya behandlingsalternativ inom området. Buvidal har en långtidsverkande beredningsform som kan vara fördelaktig för vissa patienter, exempelvis de som inte är stabila i sin behandling. Enligt klinisk praxis är följsamheten till behandling generellt sätt lägre för dem än för andra grupper. Dessutom kan Buvidal bidra till att minska risken för felaktig användning av narkotikaklassade läkemedel, vilket är möjligt med sublinguallt buprenorfin och sublinguallt buprenorfin/naloxon.

Patienter som är välfungerande på sublinguallt buprenorfin administrerar läkemedlet i stor utsträckning själva och då uppstår ingen kostnad för vårdbesök vid administreringstillfället. För dessa patienter bedöms inte kostnaden för användning av Buvidal som rimlig. Buvidal har en cirka fyra gånger högre läkemedelskostnad än sublinguallt buprenorfin och Buvidal administreras alltid av vårdpersonal. TLV finner därför skäl att begränsa subventionen.

Begränsningen innebär att läkemedlet enbart ska förskrivas till patienter när annan sublingual läkemedelsbehandling vid opioidberoende inte bedöms vara lämplig eller har gett avsedd effekt. De patienter som då är aktuella för Buvidal antas i högre grad återfalla i missbruk. I dagsläget är det rimligt att anta att dessa patienter står på läkemedelsbehandling mot opioidberoende så som exempelvis sublinguallt buprenorfin. Enligt behandlingsriktlinjer är det önskvärt att patienter i möjligaste mån kvarstår på behandling. För dessa patienter är Buvidal ett särskilt angeläget behandlingsalternativ som dessutom kan bidra till att minska behovet av vårdkontakter.

TLV bedömer sammantaget, med begränsning enligt ovan, att kostnaden för användning av Buvidal är rimlig.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med föreslagen begränsning och villkor.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.