

## **Buprenorfin (Probuphine)** **som underhållsbehandling för patienter med etablerat opioidberoende**

*En preliminär bedömning*

Datum för färdigställande av rapport: 2018-10-30

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatör (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

### **Rapport**

#### **Allmänt om substansen**

Buprenorfin är en semisyntetisk opioid och verkar som partiell agonist med hög affinitet på  $\mu$ -receptorer och är även en  $\kappa$ -receptorantagonist. Buprenorfin uppvisar en förhållandevis långsam reversibel receptorkoppling jämfört med andra opioidagonister och en takeffekt vid högre koncentrationer [1]. Egenskaperna gör buprenorfin lämpligt som substitutionsterapi vid opioidberoende. På grund av extensiv förstapassagemetabolism i levern vid per oral administration förskrivs buprenorfin idag som sublingualtablett i Sverige på ovanstående indikation. Buprenorfin är till 96 procent proteinbundet och genomgår N-dealkylering av CYP3A4 och glukuronkonjugering i levern. Eliminering sker till största del genom gallutsöndring av metaboliterna (69 procent) och i mindre uträkning genom njurarna. Halveringstiden från plasma baserat på studier på sublingualformuleringen ligger mellan 24-48 timmar [2].

Probuphine® (Titan Pharmaceuticals, i Europa marknadsförs i samarbete med Molteni Farmaceutici [3]) är ett mjukt, flexibelt och stavformat implantat med dimensionerna 2,5x26 mm innehållande en polymermatris bestående av EVA(ethylene-vinyl-acetat) och 74,2 mg buprenorfin (ekvivalent till 80 mg buprenorfinhydroklorid). En dos består av fyra separata implantat som under sterila förhållanden och lokal anestesi appliceras subdermalt på insidan av överarmen av personal med särskild utbildning<sup>1</sup> polikliniskt. Inom 24 timmar efter insättning av implantatet sker en pulslänkande läkemedelsutsöndring med median  $T_{max}$  efter 12h. Steady state nås efter 21 dagar med serumkoncentration mellan 0,5 till 1 ng/mL motsvarande max 8mg per dygn av sublingualt administrerad buprenorfin [2] [4]. Halveringstid efter avlägsnande av implantatet uppskattas till 9,7-32 timmar [4]. Implantatet är ämnad att sitta i 6 månader efter vilket en ny dos kan inopereras i andra armen för en ny 6 månaders behandlingsperiod. På grund av bristande erfarenhet och studier finns i nuläget inga rekommendationer för behandling över ett år [2].

Baserat på amerikanska produktbeskrivningen är Probuphine indikerat som underhållsbehandling för patienter med etablerat opioidberoende som uppnått klinisk stabilitet på låg till måttlig dos, d.v.s. ej överstigande 8 mg per dygn, av transmukosal buprenorfin.

<sup>1</sup> För mer information om krav på särskild utbildning var god se appendix 1.

Probuphine som läkemedelsterapi rekommenderas endast förskrivs inom ramen för en multidisciplinär behandlingsform kombinerad med regelbunden klinisk uppföljning och psykosocial terapi [2].

### **Förväntat godkännande**

Ansökan om marknadsföringsgodkännande skickades in till EMA i november 2017 och ett godkännande förväntas under sen höst 2018.

### **Kliniskt behov och patientpopulation**

I Europa 2015 uppskattades 0,4 procent av invånarna i åldrarna 15–64 år, motsvarande 1,3 miljoner individer, ha ett problematiskt bruk av opioider [5]. Det finns inga säkra siffror på antalet opioidmissbrukare i Sverige men antalet individer med intravenöst narkotikamissbruk har uppskattats till cirka 8 000 [6] [7] och äldre registerstudier har skattat prevalens av personer med tungt opiatmissbruk till cirka 7 500 personer [8]. Andelen opioidrelaterade dödsfall av de totala narkotikarelaterade dödsfallen har ökat från 60 till 90 procent det senaste decenniet i Sverige och 2016 registrerades 530 opioidrelaterade dödsfall [9]. Denna ökning ses i hela Europa [5].

En adekvat behandling med läkemedel i kombination av psykosociala insatser är den primära behandlingsformen idag för opioidmissbruk. År 2016 var 4 136 individer registrerade i läkemedelsregistret med ett recept för någon av de mediciner som används inom läkemedelsassisterad rehabilitering för opioidberoende, LARO [9]. Socialstyrelsens senaste uppföljning av LARO beskriver ett ökat antal inkluderade patienter och en ökande försäljning av buprenorfin [10].

Heroin är och har historiskt utgjort den största delen av missbrukade opioider i Sverige och i Europa men senare år har en ökning av lagliga syntetiska opioider bland annat buprenorfin noterats [5] [11]. I Finland rapporteras buprenorfin nu vara den mest missbrukade opioiden [5] [12]

### **Förskrivarkategori**

Läkare med specialistkompetens inom psykiatri eller beroendemedicin.

### **Rekommenderad behandling idag**

Buprenorfin har sedan 1999 haft marknadsgodkännande med indikation opioidberoende i Sverige [13] och har i studier vid detta tillstånd visat sig ha jämförbar effekt med metadon [14]. Tillsammans utgör de sedan 2005 de farmakoterapeutiska hörnstenarna i LARO. Buprenorfin kan administreras sublinguallt som monoprodukt eller i kombination med naloxon inom slutenvården eller på polikliniska mottagningar specialiserade på missbruk. Enligt nationella riktlinjer har läkemedelsassisterad behandling med kombinationsprodukten buprenorfin-naloxon den starkaste rekommendationsgraden [15]. Baserat på rådande indikation i USA skulle inte Probuphine ersätta den nuvarande rekommenderade behandlingen i Sverige utan erbjuda ett alternativ till patienter redan stabila på sublingual buprenorfin som långtidsbehandling.

I litteraturen beskrivs effekten av sublingual administration vara starkt avhängigt god följsamhet av patienten med täta doseringsintervaller och brist på detta leder till varierande serumkoncentrationer med risk för utsättningsymtom, drogbegär och återfall i missbruk som konsekvens. Även vid god compliance noteras fluktuerande serumkoncentrationer. Ytterligare finns det beskrivet i internationella studier ett ökande läckage av buprenorfin inom missbrukskretsar samt oavsiktliga förgiftningar hos barn [16]. I Sverige har brist på

tillgänglighet till LARO och läckage av läkemedel inom LARO beskrivits som en utmaning för sjukvården [17].

### **Klinisk effekt**

Effekten av Probuphine subdermalt implantat jämfört med den sublinguala formuleringen av buprenorfin har studerats i en aktiv-kontroll-studie, PRO-814 (Tabell 1). PRO-814 är en randomiserad, dubbelmaskerad, double-dummystudie som inkluderade 177 personer med opioidberoende på 21 centra i USA. Deltagarna skulle vara opioidtoleranta och inklusion i studien skulle föregås av minst 24 veckors missbruksbehandling på sublingualt buprenorfin och personen skulle ha varit kliniskt stabila på 8 mg eller mindre dagligen [18]. I den undersökta patientpopulationen angav mer än 74% förskrivna opioidbaserad smärtbehandling som sin primärt missbrukade drog och hade i genomsnitt stått på behandling med buprenorfin i 3,5 år. Demografiskt låg medelåldern på 39 år och 40,9% var kvinnor. Vita amerikaner med avklarad gymnasial utbildning och pågående heltidsjobb utgjorde en majoritet av studiedeltagarna [18].

Totalt 176 studiedeltagare randomiserades och erhöll Probuphine implantat och placebo sublingualtablett (n=87) eller placeboimplantat och sublingual buprenorfin (n=89). Under sex månader följdes deltagarna upp en gång i månaden med självutvärderingar och urinprov. Tillägg av sublingualt buprenorfin tilläts att ges när det var kliniskt motiverat. Primärt utfallsmått var skillnaden mellan proportionen deltagare som ansågs vara ”responders” i respektive behandlingsarm. Responders definierades som minst fyra av sex månaders avhållsamhet från olagliga opioider baserat på urintoxikologiska analyser och självrapportering. Analyserna på effektutfall baserades på en intention-to-treat population som bestod av alla randomiserade patienter som fick studiebehandlingen och levererade effektdata.

Resultatet av den primära analysen fann ett statistiskt signifikant non-inferiority samband för buprenorfinimplantat jämfört med sublingualt buprenorfin. 96,4 procent respektive 87,6 procent bedömdes som responders. Non-inferiority testades med definierad lägsta effektskillnad av 85 % konfidensintervall på -0,2 (1 sided;  $P < 0,025$ ) och resultatet av en sekundär analys visade på superiority ( $p = 0,034$ ). Som sekundärt utfall såg man att den kumulativa drogfriheten efter 6 månader med statistisk signifikans var 13,8 procent högre i implantatgruppen jämfört med i sublingualgruppen. Den statistiskt signifikanta skillnaden uppenbarade sig tredje månaden under behandling och upprätthölls under resterande behandlingstid vilket antyder en potentiell effektvinst över tid. En hypotes erbjuder förklaringen att efter steady state har nåtts orsakar frånvaron av toppar och dalar i buprenorfin-koncentrationen i serum en reducerad risk för återfall [19]. Ytterligare var tid till första användning av illegal opioid längre i implantatgruppen jämfört med i sublingualgruppen (HR 0,49; 95 % CI, 0,25–0,97;  $p = 0,04$ ). Alla deltagare hade möjlighet att få 2 mg open-label sublingual buprenorfin om behov bedömdes föreligga av ansvarig läkare. Gruppen med buprenorfinimplantat fick fler sublinguala supplement dock var detta ej statistiskt signifikant. Drogbegär och utsättningsymptom skilde sig inte signifikant från baslinjen eller mellan grupperna.

Den generellt höga andelen responders i kontrollgruppen (87,6 %) är anmärkningsvärd och med den demografiska profilen (samt mycket selekterade deltagarpopulationen) kan man ifrågasätta huruvida denna är representativ för den relevanta patientgruppen i Sverige. Det bör även tas i beaktande att studien baserades på ITT-population istället för per-protocol innebär en risk för påverkan till fördel för buprenorfinimplantatets non-inferiority när man bedömer resultatet.

Den ovanstående studien föregicks av två fas-III randomiserade och dubbelmaskerade multicenterstudier PRO-805 [20] och PRO-806 [21] med 287 respektive 163 deltagare (Tabell 2). Studierna undersökte effekten av buprenorfinimplantat jämfört med placeboimplantat. Det primära effektmåttet var andelen negativa urintoxikologiska prover under en 24- respektive 16-veckorsperiod. Resultatet från studierna visade en statistiskt signifikant högre andel negativ urintoxikologi i gruppen med buprenorfinimplantat jämfört med placebo på 31,2 procent och 40,4 procent respektive 13,4 procent och 28,3 procent. Resultaten talade för att buprenorfinimplantat är en effektiv behandling för opioidberoende för patienter som tolererar en dos 12–16mg/dag sublingual buprenorfin-naloxon jämfört med placebo. Sekundärt kunde man se statistiskt signifikant förbättrad behandlingsfullföljning, mindre utsättningsymptom och drogbe­gär.

En tredje studiearm med öppen sublingual buprenorfin-naloxon-behandling (12-16mg/d-QD) analyserades i PRO-806 och baserat på andelen negativa urinprover jämfört med den dubbelmaskerade gruppen som fått buprenorfinimplantat, fann man non-inferiority för implantatformuleringen jämfört med den sublinguala formen. Den fördefinierade lägsta effektskillnaden var -15 och med ett 95 % konfidensintervall kring medelskillnaden på -10,7 till 6,2 uppfyllde buprenorfinimplantatet kriterierna för non-inferiority. Avseende de sekundära utfallsmåtten fanns ingen statistisk signifikant skillnad mellan den dubbelmaskerade implantatgruppen och den öppna sublingualgruppen fränsett ökade utsättningsymtom enligt SOWS och COWS. Inga tecken på att detta skulle leda till ökat drogbruk framkom.

### **Kliniska observanda**

I de genomförda dubbelmaskerade fas III-studier som under 6 månader studerat säkerhetsprofilen av Probuphine inkluderades sammantaget 309 deltagare som erhö­ll implantat med buprenorfin och totalt 507 deltagare har kunnat studerats avseende det invasiva implantatinförandet och avlägsnandet. De substansrelaterade biverkningarna var i linje med tidigare dokumentation för buprenorfin och var tillsammans med de lokala implantatrelaterade biverkningarna överensstämmande i de tre studierna (se tabell 3-5). De vanligaste lokala implantatrelaterade biverkningarna var milda och ej behandlingskrävande. I tabell 3 sammanfattas dessa biverkningar.

Allvarliga biverkningar/händelser (SAE) rapporterades hos fem deltagare i PRO-814 [18] som bestod av konvulsioner, förvärrad bipolär sjukdom, gallkolik, kronisk cholecystit och bronkit. I samma studie rapporterades ett oavsiktligt tablettintag av barn som ledde till sjukhusvistelse. I PRO-806 [21] beskrivs 16 patienter haft en allvarlig biverkan men ingen dömdes vara sekundär till behandlingen. En patient i PRO-805 [20] under aktiv behandling med lungemboli i anamnesen och KOL fick en ny lungemboli och exacerbation av sin lungsjukdom. En annan i samma grupp drabbades av en brännskada. Själv­mordstankar, pneumoni, cellulit, andningssvikt och återfall i missbruk rapporterades från placebo­gruppen i samma studie. Inget försök till borttagande eller läckage av implantat sågs i någon av studierna.

Totalt fem deltagare avbröt studiedeltagande på grund av biverkningar varav tre var relaterade till implantatlokalen i form av smärta och infektion (två deltagare) samt lokal smärta (en deltagare). Samtliga tillhörde buprenorfinimplantatgruppen i den första studien som utfördes. Ytterligare en deltagare i samma grupp fick avbryta på grund av förhöjda levervärden och i studie 1 avbröt en deltagare behandlingen pga. muskelspasmer.

Kontraindikationen enligt amerikanska förskrivningsinformationen är överkänslighet mot buprenorfin eller annat ämne i Probuphine.

Två förlängda öppna studier, PRO-807(NCT00630201) [22] och PRO-811(NCT01262261) [23], har utförts på patienter som deltagit i PRO-805 respektive PRO-806 för att ytterligare undersöka säkerhetsprofilen. Totalt inkluderades 62 respektive 85 patienter som erhöll fyra buprenorfinimplantat för 24 veckors behandling. Antalet deltagare med avvikande händelse (adverse event) användes som primärt utfallsmått. Varken abstrakt eller studieresultat har funnits tillgängligt för PRO-807 inför denna rapport varför mer detaljerad information inte kan återges. Ett publicerat posterabstrakt från studie PRO-811 anger att inga avvikande händelser sekundära till Probuphine rapporterades och ingen avslutade behandlingen på grund av oönskade biverkningar [24].

Sammanfattningsvis har de tre publicerade dubbelmaskerade fas III-studier som involverat säkerhet- och biverkansrapportering för Probuphine visat en substansrelaterad säkerhetsprofil överensstämmande med tidigare godkända läkemedel innehållande buprenorfin. Den huvudsakliga säkerhetsfrågan som måste beaktas är således risken för biverkningar relaterade till implantatlokalen och de invasiva ingreppen vid in- och utsättning. I den amerikanska förskrivningsinformationen varnas för allvarliga lokala biverkningar i form av nervskador samt utdrivning, utskjutning och migration av implantatet. För att minska risken för komplikationer krävs att alla sjukvårdspersonal som ska förskriva eller utföra införande eller avlägsnande genomgår en kurs och certifieras enligt ”Probuphine REMS program” (Se appendix 1).

### **Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans**

Enligt [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) pågår det även studier med Probuphine vid olika typer av smärta (Appendix 2). En fas II-studie pågår som undersöker Probuphine hos patienter med icke-cancersmärta och samtidig användning av Subutex (NCT02710526). Det pågår även en fas III-studie som undersöker Probuphine vid kronisk ländryggsmärta (NCT02946073).

### **Andra substanser i pipeline för samma indikation**

Det finns flera företag som har depåberedningar av buprenorfin i pipeline och som förmodligen kommer att godkännas under 2018. Se tabell 6 för närmre beskrivning av produkterna och dess tidslinje.

### **Pris**

I USA går det att köpa en förpackning med fyra implantat för 6 månaders behandling. Denna förpackning kostar ca \$5200 vilket motsvarar ca 45 000 kronor [25]. Jämförelsevis är den aktuella halvårskostnaden för en beräknad daglig dos på 8mg buprenorfin med Suboxone 8 mg/2 mg (36,52 kr per sublingualtablett) eller Bunalict 2 mg/0,5 mg (23,12 kr per sublingualtablett) 6 664,9 respektive 16 831 kronor [26].

### **Kostnadmässiga och andra konsekvenser för vården**

#### **Kostnad**

Kvalificerad personal för införande, uppföljning och avlägsnande av det subdermala implantatet innebär en extra kostnad avseende utbildning och utförande av ingreppen. Under den nuvarande rekommenderade behandlingstiden på ett år minskas sannolikt antalet uppföljningar för den aktuella patientgruppen samt att det behov av observationstid på mottagningarna som krävs efter administrering av sublinguala tabletter uteblir. Ökade kostnader skulle utöver minskade mottagningsbesök kunna kompenseras om implantatformuleringen skulle innebära minskade vårdresurser sekundärt till förbättrad behandlingsföljsamhet, förlängd abstinens från missbrukad drog och minskad risk för läckage inom missbrukskretsar i den aktuella patientgruppen men mer studier på området efterfrågas.

Upphandling skulle ev. kunna bli aktuell om preparatet kommer att användas i tillräckligt stor utsträckning samt ges på sjukhus.

### **Riktlinjer/rutiner**

Rutiner utöver de redan rådande för andra buprenorfinläkemedel med samma indikation bör formuleras gällande införande, uppföljning och avlägsnande av implantat. Även riktlinjer kring vem som får utföra de invasiva ingreppen.

### **Utbildningsbehov**

I USA genomgår kvalificerad personal en utbildning i införande och borttagning av det subdermala implantatet (se appendix 1).

## **Uppföljningsmöjligheter**

### **Register**

En allt mindre patientandel hämtar ut recept på LARO-läkemedel på apoteket. Istället tillhandahålls dessa läkemedel direkt från sjukvårdsinrättningar som rekvisitionsläkemedel. Detta medför problem ur uppföljningssynpunkt då rekvisitionsläkemedel inte registreras i läkemedelsregistret och på så sätt försvårar uppföljning. Täckningsgraden för buprenorfin och buprenorfin i kombination med naloxon i läkemedelsregistret var 57 respektive 61 procent 2016 [10]. Det ter sig sannolikt att Probuphine till stor del skulle förskrivas som rekvisitionsläkemedel. I Socialstyrelsens senaste rapport utnämns den nyligen införda möjligheten till ATC-kod registrering i patientregistret för hälso- och sjukvårdspersonal inom den psykiatriska öppenvården till ett potentiellt nytt uppföljningsregister för läkemedel inom LARO [10].

### **Uppföljningsparametrar**

Enligt den amerikanska förskrivningsinformationen rekommenderas klinisk uppföljning minst en gång i månaden avseende risk för återfall, läckage, utsättningssymptom eller biverkningar. Urintoxikologisk screening tillhör sedvanlig uppföljning. Leverfunktionsprover rekommenderas att tas innan behandlingsstart som basvärde och bör sedan regelbundet följas under behandlingstiden. Insättningslokalen för implantatet ska genomgå klinisk kontroll en vecka efter ingreppet och tidigare vid behov [2].

### **Andra marknader**

Probuphine har varit godkänt av FDA som behandling vid opioidberoende i USA sedan maj 2016. I Kanada godkändes behandlingen i april 2018.

### **Troliga framtida försäljningsargument**

Tillverkaren hävdar att Probuphine potentiellt kan öka behandlingsfölsamheten, minska risk för spridning av läkemedlet inom missbrukskretsar samt att det kräver färre kliniska besök vilket exempelvis medför ökad möjlighet för resande [27]. Det skulle även kunna erbjuda fler patienter bosatta i områden med begränsad geografisk närhet till mottagningar som erbjuder substitutionsbehandling för opioidberoende en möjlighet till behandling som ej kräver täta mottagningsbesök eller observationsmoment [28].

### **Författare**

Pernilla Svanberg, ST-Läkare Klinisk Farmakologi Lund, Region Skåne.

Peter Höglund, Professor vid Avdelningen för klinisk kemi och farmakologi

Anna Bergkvist Christensen, Apotekare, Koordinator för Horizon Scanning - strategier för införande av nya läkemedel

**Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**  
Inga angivna.

**Tabell 1 – Studiebeskrivning Aktiv-kontroll studie**

	PRO-814 Studie [18] NCT02180659	
Studietyyp	Fas III, Multicenter, randomiserad aktiv-kontroll, dubbelmaskerad, double-dummy	
Antal patienter	177	
Inklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ålder 18-65 år</li> <li>– Uppfyllda diagnoskriterier för aktuellt opioidberoende enligt DSM-IV-TR.</li> <li>– Varit stabila på <math>\leq 8\text{mg/d}</math> sublinguallt buprenorfin i minst 24 veckor utan tecken på utsättningssymptom eller urinprovpositiva för olagliga opioider 90 dagar föregående studiens början.</li> </ul>	
Exklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Gravitet, aktuell eller planerad</li> <li>– Amning</li> <li>– AIDS</li> <li>– Missbruk av andra substanser än opioider eller nikotin</li> <li>– Smärttillstånd som kräver opioidbaserad smärtlindring</li> <li>– Trombocytopeni</li> <li>– ASAT och ALAT <math>\geq 3</math> gånger det övre referensvärdet</li> <li>– Kreatinin <math>\geq 1,5</math> gånger övre referensvärdet</li> <li>– Koagulopati de senaste 9 dagarna</li> <li>– Användning av starka P450 3A4-hämmare eller antikoagulantia</li> <li>– Risk för brottslig handling eller psykiskt tillstånd som riskerar dålig följsamhet eller inskränkt säkerhet</li> </ul>	
Jämförelsearmar inkl. dos	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fyra buprenorfinimplantat (BI) 80mg samt placebo sublingualtabletter</li> <li>– Fyra placeboimplantat och sublinguallt buprenorfin (BN) enligt tidigare dos</li> </ul>	
Uppföljningstid	Vecka 1-26	
Primär utfallsvariabel	Skillnaden i andelen responders mellan behandlingsgrupperna definierat som deltagare som minst fyra av sex månader ej använt sig av olagliga opioider baserat på urinprov och självrapportering.	
Urval av sekundära utfallsvariabler	Behandlingsretention, tid till första olagliga opioidintaget, kumulativ procent av positiv urintoxikologi efter 6 månader, drogbegär via VAS, utsättningssymtom via SOWS and COWS, andel supplementärt sublinguallt buprenorfin.	
Resultat Primärvariabel (%)	BI: 81 av 84 deltagare (96,4 %) BN: 78 av 89 deltagare (87,6 %), Skillnad 8,8 % 1-sided 97,5 % CI, 0.009 to $\infty$ ; $P < .001$ för non-inferiority; Chi-square test $p=0,03$ för superiority	
Resultat urval av sekundära utfallsvariabler	Kumulativ abstinens 6 månader	BI: 72 av 84 (85,7 %) BN: 64 av 89 (71,9 %) 95 % CI, 0,018-0,258; $P = .03$
	Andel supplementär sublinguallt buprenorfin	BI: 15 av 84 (17,9 %) BN: 13 av 89 (14,6 %) 95 % CI, 0,018 0,258; $P = .56$



**Tabell 2 – Studiebeskrivning Placebokontrollerade studier**

	PRO-806 [21] NCT01114308	PRO-805 [20] NCT00447564
Studietyper	Fas III, multicenter, randomiserad, dubbelmaskerad placebo-kontroll	Fas III, multicenter, randomiserad, placebo-kontroll
Antal patienter	287	163
Inklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ålder 18-65 år</li> <li>– Uppfyllda diagnoskriterier för aktuellt opioidberoende enligt DSM-IV-TR.</li> </ul>	
Exklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Graviditet</li> <li>– AIDS</li> <li>– Trombocytopeni</li> <li>– Missbruk av andra substanser än opioider eller nikotin</li> <li>– Smärttillstånd som kräver opioidbaserad smärtlindring</li> <li>– Intag av icke förskrivna bensodiazepiner</li> <li>– Behandling med metadon eller buprenorfin de senaste 90 dagarna</li> <li>– ASAT och ALAT <math>\geq 3</math> gånger det övre referensvärdet</li> <li>– Total bilirubin <math>\geq 1,5</math> gånger övre referensvärdet</li> <li>– Kreatinin <math>\geq 1,5</math> gånger övre referensvärdet</li> <li>– Uppvisande av väsentliga utsättningsymptom definierat <math>&gt;12</math> på COWS (Clinical Opiate Withdrawal Scale) eller opioidbegär definierat <math>&gt;20</math> mm på opioid craving VAS efter tre dagars induktionsfas med 12–16mg/dag sublingual Buprenorfin-Naloxon.</li> </ul>	
Jämförelsearmar inkl. dos	<ul style="list-style-type: none"> <li>– fyra buprenorfinimplantat (BI)</li> <li>– fyra placeboimplantat (PI)</li> <li>– 12-16 mg/d sublinguallt buprenorfin-naloxon (BNX) open-label</li> </ul> <p>Pat randomiserades enligt ratio: 2:1:2</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– fyra buprenorfinimplantat (BI) (80mg per implantat)</li> <li>– fyra placeboimplantat (PI)</li> </ul>
Uppföljningstid	Vecka 1-24	Vecka 1-24
Primär utfallsvariabel	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) CDF (cumulative distribution function) av procenten negativa urinprov vecka 1-24 (72 urinprov per deltagare) i de två implantatgrupperna</li> <li>2) CDF av procenten negativa urinprov vecka 1-24 med imputation baserat på självrapporterad opioidanvändning i de två implantatgrupperna</li> </ol>	Procent urinprov negativa för olagliga opioider vecka 1-16.
Sekundär utfallsvariabel	Non-inferiority jämförelse mellan BI och BNX baserat på primära utfallsvariabeln, CDF (cumulative distribution function) av antalen negativa urinprov vecka 1-16 och 17-24 i %, andelen deltagare som fullföljde studien, SOWS, COWS, VAS, CGI-S, CGI-I	Procent urinprov negativa för olagliga opioider vecka 17-24, andelen deltagare med fallerande behandling, andelen deltagare som fullföljde studien, SOWS, COWS, VAS, CGI-S, CGI-I
Resultat primär utfallsvariabel 1)	BI: 31,2% PI: 13,4%	BI: 40,4% PI: 28,3 %

	P-värde BI vs PI (p<0,0001) BNX: 33,5%	P=0,04
Resultat primär utfallsvariabel 2)	BI: 31,0 % PI: 12,8 % P-värde BI vs PI (p<0,0001) BNX: 33,1 %	x
Urval av sekundära utfallsvariabler: andelen deltagare som fullföljde studien	BI: 64 % PI: 25,9 % P-värde BI vs PI (p=0,002) BNX: 63,9 % P-värde BI vs BNX (p=0,62)	BI: 65,7 % PI: 30,9 % P<0,001

**Tabell 3 – Biverkningar relaterade till implantatlokalen som rapporterats i  $\geq 2\%$  av deltagarna i fas III studierna PRO-814, PRO-806 och PRO-805 [2]**

	PROBUPHINE N=309 n (%)	Placebo implantat N=198 n (%)	Total N=507 n (%)
Alla lokala implantatrelaterade biverkningar	115 (37)	54 (27)	169 (33)
Typ av lokal implantatrelaterad biverkan			
Smärta	39 (13)	18 (9)	57 (11)
Klåda	38 (12)	15 (8)	53 (11)
Rodnad	32 (10)	13 (7)	45 (9)
Hematom	20 (7)	15 (8)	35 (7)
Blödning	23 (7)	10 (5)	33 (7)
Svullnad	16 (5)	5 (3)	21 (4)

**Tabell 4 – Biverkningar Aktiv-kontroll studie**

PRO-814 [18] NCT02180659		Antalet deltagare (%)	
Resultat säkerhet		Buprenorfin implantat n=87	Sublingual buprenorfin n=89
Allvarliga biverkningar		2 (2,3) *	3 (3,4) **
Vanligaste biverkningarna ej relaterade till implantatlokalen	Huvudvärk	6 (6,9)	3 (3,4)
	Psykiatrisk sjukdom	8 (9,2)	5 (5,6)
	Depression	6 (6,9)	2 (2,2)
	Urinvägsinfektion	4 (4,6)	3 (3,4)
	Nasofaryngit	7 (8,0)	4 (4,5)
	Viral gastroenterit	4 (4,6)	3 (3,4)
	Förstoppning	4 (4,6)	0
Biverkan relaterad till implantatlokalen (hematom, smärta, rodnad, svullnad)		20 (23)	12 (13,5)
Studieavbrott		6 (6,9)	5 (5,6)
Avslutat pga biverkningar		1 (1,1) ***	0
Avslutat pga bristande effekt		0	0

\*konvulsioner, förvärrad bipolär sjukdom

\*\*gallkolik, kronisk cholecystit, bronkit

\*\*\*muskelspasmer

**Tabell 5 – Biverkningar Placebokontrollerade studier**

		Antalet deltagare (%)				
		PRO-806 [21] NTC01114308			PRO-805 [20] NCT00447564	
Resultat säkerhet		BI n=114	PI n=54	BNX n=119	BI n=108	PI n=55
Allvarliga biverkningar		6 (5,3) *	3 (5,6)	7 (5,9)	2 (1,9) **	4 (7,3)
Vanligaste biverkningarna ej relaterade till implantatlokalen	Huvudvärk	15 (13,2)	5 (9,3)	19 (1,0)	27 (25)	10 (18,2)
	Övre luftvägsinfektion	10 (8,8)	4 (7,4)	11 (9,2)	14 (13,0)	6 (10,9)
	Depression	10 (8,8)	3 (5,6)	4 (3,4)		
	Insomni	9 (7,9)	8 (14,8)	16 (13,4)	23 (21,3)	12 (21,8)
	Nasofaryngit	6 (5,3)	3 (5,6)	12 (10,1)	15 (13,9)	3 (5,5)
	Illamående	7 (6,1)	1 (1,9)	8 (6,7)	15 (13,9)	7 (12,7)
	Förstoppning	<5%	<5%	15 (13,9)	15 (13,9)	3 (5,5)
Biverkan relaterad till implantatlokalen (hematom, smärta, rodnad, svullnad)		31 (27,2)	14 (25,9)	x	61 (56,5)	29 (52,7)
Studieavbrott		41 (36)	40 (74,1)	43 (36,1)	37 (34,3)	38 (69,1)
Avslutat pga biverkningar		0	0	1 (0,84)	4 (3,7)	0
Avslutat pga bristande effekt		6 (5,3)	9 (16,7)	0	0	17 (30,9)

\*navelbräck, lunginflammation (n=2), bröstcancer, hypotension, tandabscess.

\*\*lungemboli och KOL-exacerbation, brännskada.

**Tabell 6 - Andra substanser i pipeline för samma indikation**

	Teknik	Dosering	Filat EMA	Ber pos op EMA	Ber gk
CAM-2038	a lipid-based liquid with a dissolved active ingredient <a href="https://www.camurus.com/technologies/">https://www.camurus.com/technologies/</a>	Finns i två olika doseringar; varje vecka och var fjärde vecka	2017-09-29	Juni 2018	November 2018
Probuphine	subdermal implant <a href="https://cadth.ca/dv/ieht/buprenorphine-implant-treatment-opioid-use-disorder">https://cadth.ca/dv/ieht/buprenorphine-implant-treatment-opioid-use-disorder</a>	Ges var 6:e månad, men än så länge endast gk att ges i två omgångar.	2017-11-28	Augusti 2018	November 2018
RBP-6000 (Sublocade)	ATRIGEL® delivery system Trögflytande vätska Kan opereras ut inom 14 dagar <a href="http://www.indivior.com/products/">http://www.indivior.com/products/</a>	En gång i månaden Ges subkutant av hälso- och sjukvårdspersonal	Filing planeras i Europa (feb 2018)	-	Tidigast 2019 Q4

## Appendix 1

Krav på personal med särskild utbildning för insättning och borttagande av Probuphine®. Utdrag från Produktbeskrivningen [2].

### 5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1. All Healthcare Providers must successfully complete a live training program on the insertion and removal procedures and become certified in the PROBUPHINE REMS program, prior to performing insertions or prescribing PROBUPHINE implants. There are additional requirements and prerequisites that must be met to become certified to insert PROBUPHINE implants. Only Healthcare Providers who have performed a surgical procedure in the last 3 months and demonstrate competency in the PROBUPHINE procedures at the live training can become certified to perform insertions. Patients must be monitored to ensure that PROBUPHINE is removed by a healthcare provider certified to insert PROBUPHINE implants. [see Warnings and Precautions (5.2)].

#### 5.2. PROBUPHINE REMS Program

PROBUPHINE is available only through a restricted program under a REMS, called the PROBUPHINE REMS Program, because of the risk of complications of migration, protrusion and

19

expulsion, and nerve damage associated with the insertion and removal of PROBUPHINE [see Warnings and Precautions (5.1)].

Notable requirements of the PROBUPHINE REMS Program include the following:

- Healthcare Providers who Prescribe PROBUPHINE must be certified with the program by enrolling and completing live training
- Healthcare Providers who Insert PROBUPHINE must
- meet the prerequisite requirements [see Dosage and Administration (2.1) and Warnings and Precautions (5.1)]
- be certified with the program by enrolling and completing live training, including demonstrating competency in PROBUPHINE procedures
- Patients must be monitored to ensure that PROBUPHINE is removed by a healthcare provider certified to insert PROBUPHINE implants
- PROBUPHINE will only be distributed to certified prescribers through a restricted distribution program

Further information is available at [www.PROBUPHINEREMS.com](http://www.PROBUPHINEREMS.com) or 1-844-859-6341.

## Referenser

- [1] P. K. S. M. C. E. B. G. Walsh SL, "Clinical pharmacology of buprenorphine: Ceiling effects at high doses," vol. 55, nr 5, pp. 569-80, 1994.
- [2] F. p. information, "Probuphine.com," [Online]. Available: [https://probuphine.com/wp-content/uploads/2018/02/NDA-204442\\_Probuphine\\_Package-Insert-02.2018.pdf](https://probuphine.com/wp-content/uploads/2018/02/NDA-204442_Probuphine_Package-Insert-02.2018.pdf).
- [3] I. Titan Pharmaceuticals, "SOUTH SAN FRANCISCO, Calif., Nov. 28, 2017 /PRNewswire," [Online]. Available: <https://www.titanpharm.com/news/press-releases/detail/186/titan-pharmaceuticals-partners-with-molteni-to-market>.
- [4] J. B. J. B. S. P. M. M. A. F. K. L. B. Jason White, "Open-label dose-finding trial of buprenorphine implants (Probuphine)® for". *Drug and Alcohol Dependence* 103 (2009) 37–43.
- [5] Europeiska centrumet för kontroll av narkotika och narkotikamissbruk (2018), "Europeisk narkotikarapport 2018: Trender och utveckling, Europeiska unionens publikationsbyrå, Luxemburg.," 06 2018. [Online]. Available: [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816\\_TDAT18001SVN\\_PDF.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816_TDAT18001SVN_PDF.pdf). [Använd 26 06 2018].
- [6] Folkhälsomyndigheten, "Hälsofrämjande och förebyggande arbete med hepatit och hiv för personer som injicerar droger : en vägledning.," Solna, 2018.
- [7] C. Centralförbundet för alkohol- och narkotikaupplysning, "Drogutvecklingen i Sverige 2017," 2017. [Online]. Available: <https://www.can.se/contentassets/8178f9b67d894d10a6438816b204afb5/drogutvecklingen-i-sverige-2017.pdf>. [Använd 26 06 2018].
- [8] S. folkhälsoinstitut, "Narkotikabruket i Sverige," 2010. [Online]. Available: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/785864a3fd7a468fb5a39ba03dc6387b/r2010-13-narkotikabruket-i-sverige.pdf>. [Använd 26 06 2018].
- [9] Folkhälsomyndigheten, "Narkotikasituationen – en översikt över rapporteringen till EU:s narkotikabyrå. Artikelnummer: 04155-2017," 2018. [Online]. Available: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/03e9cb13f3b94b4baade93ab671519cf/den-svenska-narkotikasituationen.pdf>. [Använd 26 06 2018].
- [10] Socialstyrelsen, "Uppföljning av föreskrifter och allmänna råd om läkemedelsassisterad behandling vid opioidberoende (LARO)," 12 2017. [Online]. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/publikationer2017/2017-12-44>. [Använd 26 06 2018].
- [11] J. B., "Metadon och buprenorfin – attraktiva på gatan och utanför vården.," *Läkartidningen*, nr 108, pp. 2309-11, 2011.
- [12] Z. N. G. T. R. J. Yokell MA, "Buprenorphine and Buprenorphine/Naloxone Diversion, Misuse, and Illicit Use: An International Review. Current drug abuse reviews.," *Current drug abuse reviews*, vol. 4, nr 1, pp. 28-41, 2011.
- [13] Läkemedelsverket, "Läkemedelsmonografi Subutex (buprenorfin)," 28 02 2000. [Online]. Available: <https://lakemedelsverket.se/Tpl/MonographyPage.aspx?id=598>. [Använd 26 16 2018].
- [14] K. J. B. C. D. M. Mattick RP, "Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence.," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. Issue 2, p. Art. No.: CD002207, 2008.

- [15] Socialstyrelsen, "NATIONELLA RIKTLINJER FÖR VÅRD OCH STÖD VID MISSBRUK OCH BEROENDE," 2017. [Online]. Available: [http://www.socialstyrelsen.se/nationellariklinjermisbrukochberoende/sokiriktlinjerna/opiatberoende4](http://www.socialstyrelsen.se/nationellariklinjermisbrukochberoende/sokiriktlinjern a/opiatberoende4). [Använd 20 2018].
- [16] D. S. M. S. R. A. M. T. S. A. Barnwal P, " Probuphine® (buprenorphine implant): a promising candidate in opioid dependence," *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, vol. 7, nr 3, pp. 119-134. , 2017.
- [17] H. A., "Vassare behandling behövs för dem med svårast opiatberoende," *Läkartidningen*, nr 111, p. CMWU, 2014.
- [18] L. M. K. S. e. a. Rosenthal RN, "Effect of Buprenorphine Implants on Illicit Opioid Use Among Abstinent Adults With Opioid Dependence Treated With Sublingual Buprenorphine: A Randomized Clinical Trial.," *JAMA*, vol. 316, nr 3, p. 282–290, 2016.
- [19] G. V. Rosenthal RN, "Advances in the delivery of buprenorphine for opioid dependence," *Drug Design, Development and Therapy.*, nr 11, pp. 2493-2505, 2017.
- [20] C. P. B. G. e. a. Ling W, "Buprenorphine Implants for Treatment of Opioid Dependence A Randomized Controlled Trial," *JAMA*, vol. 304, nr 14, p. 1576–1583, 2010.
- [21] L. W. C. P. e. a. Rosenthal RN, "Buprenorphine Implants for Treatment of Opioid Dependence: Randomized Comparison to Placebo and Sublingual Buprenorphine/Naloxone.," *Addiction (Abingdon, England)*, vol. 108, nr 12, pp. 2141-2149, 2013.
- [22] B. Pharmaceuticals, "Extension to Safety and Efficacy of Probuphine in the Treatment of Opioid Dependence (PRO-807)," *Clinicaltrials.gov*, 6 3 2008. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00630201>. [Använd 18 06 2018].
- [23] B. Pharmaceuticals, "Re-Treatment Study of Probuphine in Opioid Addiction," *clinicaltrials.gov*, 17 12 2010. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262261?term=01262261&rank=1>. [Använd 18 06 2018].
- [24] G. Bailey, "Twelve month outcomes with buprenorphine implants for opioid dependence.," *CNS Spectrums*, vol. 18, nr 6, p. 372, 2013.
- [25] Drugs.com, "Probuphine Prices, Coupons and Patient Assistance Programs," [Online]. Available: <https://www.drugs.com/price-guide/probuphine>. [Använd 28 06 2018].
- [26] TLV, "Periodens vara juni 2018," [Online]. Available: <https://tlv.se/>. [Använd 21 06 2018].
- [27] I. Titans Pharmaceuticals, "Product pipeline: Probuphine® for the treatment of Opioid Addiction," [Online]. Available: <https://www.titanpharm.com/pipeline/probuphine>. [Använd 25 06 2018].
- [28] V. N. Compton WM, "Improving Outcomes for Persons With Opioid Use Disorders: Buprenorphine Implants to Improve Adherence and Access to Care.," *JAMA*. 2016;316(3):277–279. doi:10.1001/jama.2016.8897.