



WAR CG notulen buprenorfine (Buvidal®)

buprenorfine (Buvidal®), eerste bespreking

26 april 2021

FT-rapport

Subcutaan buprenorfine is er voor de behandeling van een verslaving aan opioïden bij volwassenen en jongeren vanaf 16 jaar binnen het kader van medische, sociale en psychologische behandeling. De aanvraag wordt voor het eerst in de WAR besproken. De beoordelaar vat het FT-rapport samen.

Het Zorginstituut is tot de eindconclusie gekomen dat subcutaan buprenorfine bij de behandeling van een matige tot ernstige verslaving aan opioïden bij volwassenen vanaf 18 t/m 65 jaar voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en een gelijke waarde heeft ten opzichte van sublinguaal buprenorfine + naloxon.

Het Zorginstituut heeft bij het FT-rapport enkele vragen aan de WAR:

- Of de WAR zich erin kan vinden om cliënten met een verslaving aan opioïden op recept niet uit te sluiten voor de indicatie voor vergoeding;
- Of de WAR zich erin vinden dat cliënten jonger dan 18 jaar en ouder dan 65 jaar en cliënten met een lichte vorm van verslaving aan opioïden worden uitgesloten voor de indicatie voor vergoeding;
- Of de WAR zich kan vinden in de rapportage over de uitkomsten in de GRADE-tabel, de eindconclusie en het advies voor het Farmacotherapeutisch Kompas.

Referenten

- De referenten kunnen zich vinden in de eindconclusie en de rapportage over de uitkomsten in de GRADE tabel;
- De referenten kunnen zich erin vinden dat cliënten met een verslaving aan opioïden op recept niet worden uitgesloten voor de indicatie voor vergoeding;
- De referenten kunnen zich erin vinden dat cliënten met een lichte vorm van een verslaving aan opioïden worden uitgesloten voor de indicatie voor vergoeding;
- Het ligt niet voor de hand om patiënten van boven de 65 die reeds onder behandeling zijn uit te sluiten van vergoeding;
- De referenten kunnen zich vinden in het advies voor het Farmacotherapeutisch Kompas, maar daarbij moet wel opgemerkt dat niet is onderzocht of de stelling "deze middelen hebben het voordeel van een geringe dempende werking op cognitieve functies" ook van toepassing is op de subcutane toediening;
- Bij de substitutiebehandelingen ontbreekt het middel naltrexon dat gebruikt wordt voor abstinentie;
- In het rapport wordt niet duidelijk waarom de registratiehouder een meerwaarde aanvraagt;
- De EMA hanteert een non-inferioriteitsmarge van 11%. Dat percentage lijkt erg hoog en dient toegelicht te worden;

- Bij een non-inferioriteitsstudie is een per-protocolanalyse van belang. Het rapport dient naast de intention to treat analyse aangevuld te worden met de resultaten uit de per protocol analyses;
- Een post hoc subgroep analyse zou op basis van GRADE- een erg lage kwaliteit van bewijs hebben. De opmerking dat er in de praktijk rekening mee gehouden dient te worden dat het effect bij cliënten met een verslaving aan opioïden op recept inferieur zou kunnen zijn kan weg.

Zorginstituut Nederland
 Bedrijfsdiensten
 Automatisering
Onze referentie
 2021029615

Discussie:

- Uit het rapport wordt niet helemaal duidelijk waarom de subcutane toediening voordelen heeft ten opzichte van bestaande middelen. De voordelen dienen explicieter te worden vermeld;
- De WAR wil de leeftijdsgrens van 18 jaar handhaven, maar die van 65 jaar laten vervallen. De overweging om vergoeding boven deze leeftijd toe te kennen is in algemene zin afhankelijk van de vraag of het gaat om een besluit om een behandeling te continueren dan wel te initiëren. Bij deze specifieke behandeling is die overweging minder relevant, omdat patiënten de leeftijd van 65 jaar vaak niet halen.

De beoordelaar zal de opmerkingen verwerken in het rapport.

BIA

- In de BIA zijn twee scenario's doorgerekend, verschillend wat betreft het aantal patiënten. Het aantal patiënten dat zal overstappen naar Buvidal® is onzeker. Ook de behandelduur is onzeker. In de BIA wordt geconcludeerd dat de budgetimpact zal variëren tussen € 0,9 en € 2 miljoen, rekening houdend met substitutiekosten van het combinatiepreparaat. Er is geen FE uitgevoerd omdat er vrijstelling is verleend, want de jaarlijkse kosten zijn lager dan €10 miljoen.

Referenten

- In de aannames is duidelijk welk percentage van de patiënten doorgaat naar het derde jaar, maar in de rest van de tekst kan dat verder verhelderd worden;
- De kosten voor Buvidal® mogen niet hoger zijn dan de kosten van het combinatiepreparaat als er sprake is van een therapeutische gelijke waarde. Het gaat dan uitsluitend om kosten voor het farmaciebudget.

De beoordelaar verwerkt de opmerkingen van de WAR in het rapport.

buprenorfine (Buvidal®), tweede bespreking

31 mei 2021

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2021029615

FT-rapport

Subcutaan buprenorfine is bedoeld voor de behandeling van een matig tot ernstige verslaving aan opioïden bij volwassenen vanaf 18 jaar binnen het kader van medische, sociale en psychologische behandeling. In de vorige WAR-vergadering werd geconcludeerd dat sprake is van een gelijke waarde ten opzichte van sublinguaal buprenorfine + naloxon. Op basis daarvan zijn conceptrapporten aan partijen uitgestuurd. De cliëntenraad had geen commentaar op de rapporten. De VAV was het eens met de conceptconclusie van ZIN, maar noemde dat het gebruiksgemak van subcutaan buprenorfine minder groot is. De registratiehouder, enkele verslavingsartsen en de VVGN hebben aanvullende argumenten aangedragen om aan te geven waarom subcutaan buprenorfine een meerwaarde heeft ten opzichte van sublinguaal buprenorfine + naloxon. Op basis van deze reacties en een nieuw verschenen DEBUT-studie heeft ZIN de conceptconclusie bij de rapporten aangepast. Geconcludeerd wordt nu dat subcutaan buprenorfine een meerwaarde heeft ten opzichte van sublinguaal buprenorfine + naloxon.

Referenten

- De primaire uitkomstmaat van de studie die ter ondersteuning van de nieuwe conclusie is aangedragen is een non-inferioriteitsstudie. In deze studie zijn er geen verschillen gevonden in het aantal urinemonsters negatief voor illegale opioïden, de primaire uitkomstmaat. Wat betreft heroïnegebruikers is een post hoc-analyse gedaan. In de DEBUT studie was het aantal urinemonster negatief voor illegale opioïden ook niet significant verschillend, net als enkele andere uitkomstmaten, zoals bijvoorbeeld de EQ5D en SF36. Daarnaast is er geen correctie gedaan voor multiple testing. Daarmee is de evidentie van de aangeleverde extra informatie niet overtuigend voor een meerwaarde;
- Verslavingsartsen zeggen dat subcutaan buprenorfine minder stigmatiserend is, maar daar is geen bewijs voor en het is een lastig te wegen argument. Verslavingsartsen zeggen dat als er geen meerwaarde is, zij subcutaan buprenorfine dan niet tot hun beschikking zullen hebben. Dat is maar de vraag, mogelijk zal alleen de vergoeding lager zijn.
- Het begrip mediane cumulatieve distributiefunctie (MCDF) is complex en bovendien een secundair eindpunt. Vraag is hoe klinisch relevant deze uitkomstmaat is. Ook het grotere gebruiksgemak wordt aangevoerd, maar dat is slechts relevant bij een grotere effectiviteit. Die is niet aangetoond;
- De DEBUT-studie is een open label-studie, die daarmee erg gevoelig is voor bias. Het is niet helemaal duidelijk hoe de vragenlijsten zijn afgenomen. Bij de gebruikte testinstrumenten is een deel generiek en sommige dienen nog gevalideerd te worden. Om deze reden is het onduidelijk of ze meten wat ze beogen te meten. Ook is het onduidelijk wat het klinische relevante afkappunt is van deze testinstrumenten. Dat plaatst vraagtekens

wat betreft de betekenis van de DEBUT-studie.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering
Onze referentie
2021029615

Discussie

De overige WAR-leden zijn het met de referenten eens dat de nieuwe argumenten in de correspondentie van de verslavingsartsen weliswaar sympathiek zijn, maar geen argumenten bevatten. Ook de DEBUT-studie is niet erg sterk. Bovendien is gebruiksgemak alleen van belang als dit leidt tot een betere effectiviteit

Stigmatisering speelt over het algemeen in de ervaring van WAR-leden bij verslaafden geen grote rol, maar dat kan bij deze patiëntgroep anders zijn. Zij kunnen misschien wel last hebben van stigmatisering. Hoe dan ook is dit argument van de fabrikant moeilijk te wegen.

ZIN wordt gevraagd de DEBUT-studie toe te voegen aan de referentenlijst op pagina 53.

ZIN zal op pagina 30 (regels 32-36) kijken of de formulering "In de behandelarm die behandeld werd met subcutaan buprenorfine trad er bij 5 participanten (2,3%) een drugs overdosis op" gewijzigd moet worden in "In de behandelarm die behandeld werd met sublinguaal buprenorfine + naloxon [...]". De zin staat ook op pagina 3 in de brief aan de fabrikant.

De WAR besluit de conclusie in het FT-rapport niet te wijzigen, waarin gesteld werd dat subcutaan buprenorfine een gelijke waarde heeft ten opzichte van sublinguaal buprenorfine + naloxon.

De opsteller zal het FT-rapport aanpassen op basis van het bovenstaande.

BIA

De registratiehouder, enkele vooraanstaande verslavingsartsen en de VVGN hebben gereageerd op de concept-BIA. Op basis van de reactie van de registratiehouder is de dagelijkse dosering van sublinguaal buprenorfine + naloxon opgehoogd van 8 mg naar 16 mg per dag. Ook heeft de registratiehouder een betere onderbouwing geleverd voor de percentages van doorbehandeling met de middelen na het eerste en tweede jaar. De aanpassingen leiden tot een iets lagere budgetimpact van € 0,8 tot € 1,6 miljoen.

Referenten

- De referenten kunnen zich in de aanpassingen vinden;
- Extra substitutiekosten zijn wel vermeld, maar de berekening is niet navolgbaar. ZIN wordt gevraagd de onderliggende berekening toe te voegen.

De opsteller zal gevraagde berekening toevoegen. Voor het overige zijn geen aanpassingen nodig.