



(18922) SUBOXONE, Indivior Schweiz AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. November 2017

1 Zulassung Swissmedic

SUBOXONE wurde von Swissmedic per 10. Mai 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychologischer Massnahmen. Mit dem Naloxon-Bestandteil soll ein intravenöser Missbrauch verhindert werden. Die Substitutionstherapie ist zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren bestimmt, die einer Suchtbehandlung zugestimmt haben.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1

Comer SD et al. Abuse liability of intravenous buprenorphine/naloxone and buprenorphine alone in buprenorphine-maintained intravenous heroin abusers. *Addiction* 105.4 (2010): 709-718.

In der randomisierten, doppelblinden, cross-over Studie wurde das intravenöse Missbrauchspotential von Buprenorphin/Naloxon im Vergleich zu Buprenorphin bei mit Buprenorphin behandelten heroinabhängigen Patienten untersucht. Die eingeschlossenen Patienten wurden während einer zwei Wochen dauernden Stabilisierung auf 2 mg/d Buprenorphin eingestellt. Die experimentelle Phase bestand aus einer Stabilisierungsphase mit Buprenorphin in je einer von drei verschiedenen Dosierungen (2 mg, 8 mg, 24 mg) in der ersten Woche und aus einer doppelblinden Testphase mit intravenösen Dosen von entweder Buprenorphin/Naloxon, Buprenorphin oder einer Kontrolle (Placebo, Naloxon oder Heroin) in der zweiten Woche. Der primäre Endpunkt war der Vergleich des verstärkenden Effekts auf das Suchtverhalten zwischen intravenösem Buprenorphin/Naloxon und intravenösem Buprenorphin unter Verwendung einer Geld-versus-Droge-Entscheidungsstrategie.

Die Selbst-Administration von Buprenorphin/Naloxon war signifikant seltener als von Buprenorphin bzw. Heroin ($p < 0.0005$). Die subjektive Beurteilung des "Substanz-Mögens" und des "Verlangen nach Einnahme der Substanz" war signifikant geringer für Buprenorphin/Naloxon als für Buprenorphin bzw. Heroin ($p = 0.0001$). Die Studienteilnehmer berichteten, dass sie für Buprenorphin/Naloxon signifikant weniger Geld bezahlen würden als für Buprenorphin bzw. Heroin ($p < 0.05$).

Studie 2

Degenhardt L et al. Injection of medications used in opioid substitution treatment in Australia after the introduction of a mixed partial agonist-antagonist formulation. *The Medical Journal of Australia* 191.3 (2009): 161-165.

In dieser nicht-interventionellen Studie wurde die Häufigkeit von missbräuchlichen Injektionen von Buprenorphin/Naloxon im Vergleich zu Buprenorphin und Methadon in Australien untersucht. Es wurden strukturierte Interviews mit injizierende Drogenkonsumenten ohne Substitutionsbehandlung ($n = 513$) und mit Substitutionspatienten ($n = 399$) durchgeführt.

In den vorangegangenen 6 Monaten wurde sowohl bei den injizierenden Drogenkonsumenten ohne Substitutionsbehandlung als auch bei den Substitutionspatienten verglichen mit Buprenorphin und Methadon weniger Buprenorphin/Naloxon missbräuchlich intravenös injiziert.

Studie 3

Fudala PJ et al. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. New England Journal of Medicine 349.10 (2003): 949-958.

In der prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit in einer doppelblinden Phase während 4 Wochen und anschliessend die Sicherheit in einer offenen Phase während 48 Wochen von Buprenorphin/Naloxon im Vergleich zu Buprenorphin und zu Placebo bei 326 Opiat-abhängigen Patienten untersucht. Die Patienten wurden randomisiert zu einer Behandlung mit entweder Buprenorphin 16 mg/d und Naloxon 4 mg/d, Buprenorphin 16 mg/d oder Placebo. Die Patienten suchten von Montag bis Freitag die Klinik auf um ihre Dosis zu erhalten und um Wirksamkeitsbeurteilungen durchzuführen. Für die Wochenenden wurden Take-Home-Dosen zur Verfügung gestellt.

Die co-primären Endpunkte waren die Anzahl Opiat-negativer Urinproben und das von den Patienten beurteilte Craving für Opiate gemessen anhand einer visuellen Analogskala.

Die Anzahl Opiat-negativer Urinproben war mit 17.8% in der Buprenorphin/Naloxon-Gruppe und mit 20.7% in der Buprenorphin-Gruppe signifikant höher als in der Placebo-Gruppe mit 5.8% ($p < 0.001$). In beiden aktiven Behandlungsgruppen war das Craving für Opiate signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe ($p < 0.001$).

Sicherheit/Verträglichkeit:

Die häufigsten therapiebedingten unerwünschten Wirkungen, die im Rahmen zulassungsrelevanter klinischer Studien beschrieben wurden, waren Obstipation und Symptome, die im Allgemeinen mit einem Drogenentzug verbunden sind (d.h. Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hyperhidrosis und Schmerzen). Bestimmte berichtete Fälle von Krampfanfällen, Erbrechen, Diarrhöe und erhöhten Werten bei Leberfunktionstests wurden als schwerwiegend eingestuft.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Die empfohlene Initialdosis beträgt ein bis zwei 2 mg/0.5 mg Sublingualtabletten. Ein bis zwei weitere 2 mg/0.5 mg Sublingualtabletten können abhängig vom individuellen Bedarf des Patienten am ersten Tag verabreicht werden. Die Dosis ist entsprechend der klinischen Wirkung beim einzelnen Patienten zu erhöhen, darf aber eine maximale tägliche Einzeldosis von 24 mg Buprenorphin nicht überschreiten. Nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisation kann die Dosierungshäufigkeit auf ein 2-Tage-sintervall herabgesetzt werden, bei welcher der Patient alternierend die doppelte individuell titrierte Tagesdosis an SUBOXONE erhält. In einigen Fällen kann die Häufigkeit der Anwendung von SUBOXONE nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisation auf eine 3-mal wöchentliche Gabe reduziert werden. Mit den angebotenen Dosisstärken und Packungsgrössen kann sowohl der Bedarf für die Initialtherapie als auch für die Erhaltungstherapie abgedeckt werden.

Medizinischer Bedarf

Opioidabhängigkeit wird als chronische Erkrankung angesehen, nur eine Minderheit der Abhängigen erreicht eine dauerhafte Abstinenz. Die substitutionsgestützte Behandlung hat sich in zahlreichen wissenschaftlichen Studien als wirksam erwiesen und gehört heute zu den Standardansätzen bei Opioidabhängigkeit.

Das Kombinationspräparat SUBOXONE wurde entwickelt um den nicht bestimmungsgemässen Gebrauch und den Handel auf dem Schwarzmarkt zu verhindern. Bei sublingualer Einnahme von SUBOXONE hat Naloxon keine pharmakologische Wirkung, jedoch wirkt Naloxon bei intravenöser oder nasaler Verabreichung antagonistisch auf die Opioidrezeptoren und führt zu Entzugssymptomen. Dadurch soll die missbräuchliche Verwendung verhindert werden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
Gemäss Anhang 1 zur KLV (SR 832.112.31), vgl. Ziffer 8, Psychiatrie, Substitutionsbehandlung bei Opiatabhängigkeit.
- Aufgrund des therapeutischen Quervergleiches (TQV) mit SEVRE-LONG und SUBUTEX auf der Grundlage der Tagestherapiekosten. Der TQV beträgt Fr. 14.13.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Aufgrund der durchschnittlichen Fabrikabgabepreise der Referenzländer von Fr. 7.96 / Fr. 30.71 / Fr. 23.18 / Fr. 93.32.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
7 Sublingualtabletten, 2 mg / 0.5 mg	Fr. 7.41	Fr. 16.70
28 Sublingualtabletten, 2 mg / 0.5 mg	Fr. 26.44	Fr. 46.85
7 Sublingualtabletten, 8 mg / 2 mg	Fr. 25.86	Fr. 46.10
28 Sublingualtabletten, 8 mg / 2 mg	Fr. 95.33	Fr. 125.85