



(16626) KAPANOL, Lipomed AG

Vergütung einer neuen Indikation und Aufnahme einer neuen Packungsgrösse/Dosisstärke von KAPANOL per 1. August 2024

1 Zulassung Swissmedic

KAPANOL wurde von Swissmedic per 1. Oktober 2021 mit folgender neuer Indikation zugelassen:

„Orale Substitutionsbehandlung bei Opioidabhängigkeit, im Rahmen einer medizinischen, sozialen und psychologischen Behandlung.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Morphin ist ein Opioidrezeptoragonist mit hoher Affinität gegenüber den im ZNS liegenden supraspinalen μ -Rezeptoren und einer geringeren Affinität gegenüber den spinalen κ -Rezeptoren. Morphin wirkt neben vielen weiteren Wirkungen stark analgetisch.

KAPANOL Retardkapseln enthalten Morphin in retardierter Form. Mit einer einmal täglichen Einnahme erreicht man über 24 Stunden stabile Plasmaspiegel. Dies ist die Voraussetzung für den Einsatz von Morphin in der Substitutionstherapie.

Die verlängerte Freisetzung von Morphin führt zu einer kontinuierlichen Blockade der körpereigenen Opioidrezeptoren und somit zu einer Stabilisierung der neuroendokrinen Funktionen. Diese sind bei Opioidabhängigen aufgrund wiederholter Verabreichung von kurzwirksamen Opioidrezeptor-Agonisten gestört.

Standard of Care

Opioidabhängigkeit ist eine schwere, chronische Erkrankung. Nur eine Minderheit der Betroffenen erreicht eine beständige Abstinenz. In der Schweiz wird die Zahl der Personen mit Opioidabhängigkeit auf ca. 25'000 geschätzt (Beck et al. 2020, SSAM). Davon waren 2018 mehr als 70% in einer Opioidagonistentherapie bei Opioidabhängigkeit (OAT). Bei den Personen unter einer OAT erhielten 70% Methadon, 16.7% retardiertes orales Morphin, 9.7% Buprenorphin, 1.6% Levomethadon und die restlichen Personen erhielten eine Behandlung mit Diacetylmorphin. Die OAT bei Opioidabhängigkeit wird als «normale» medizinische Therapie betrachtet. Es handelt sich um eine Langzeittherapie, die zeitlich nicht limitiert werden soll. In der Schweiz ist die Substitutionstherapie mit Methadon, Buprenorphin oder Morphin als Standardtherapie der Opioidabhängigkeit anerkannt.

Aktuell werden in der Schweiz dafür die folgenden Substanzen (Arzneimittel) eingesetzt:

- Retardiertes Morphin (KAPANOL^o, SEVRE-LONG^{o*})
- Diacetylmorphin (DIAPHIN^{o*})

- Buprenorphin (BUVIDAL^o, BUPRENORPHIN-MEPHA^{o*}, SUBUTEX^{o*})
- Levomethadon (L-POLAMIDON^{o*} Lösung zum Einnehmen)
- Methadon* (Racemat) (ALT)

^oIn der Schweiz für die Substitutionstherapie zugelassen

*durch die OKP vergütet

Studie 1 - Broomhead, A. et al. (1997). Comparative Bioavailability of Sustained-Release Morphine Sulfate Capsules versus Pellets. Clin Drug Invest 14(2): 137-145.

Design

Randomisierte, offene, single-dose, Crossover Studie mit 24 gesunden Freiwilligen bei denen die Bioäquivalenz und die Pharmakokinetik von MXL-Kapseln (modified-release Kapseln) 60 mg mit Kapanol Kapseln 3x20 mg verglichen wurde.

Intervention

- 1 x 60 mg MXL Kps. nüchtern
- 3 x 20 mg KAPANOL Kps nüchtern
- 1 x 60 mg MXL nach Standard-Mahlzeit (fetthaltig)
- 3 x 20 mg KAPANOL Kps nach Standard-Mahlzeit (fetthaltig)

Insgesamt erhielten die Freiwilligen 4 Behandlungen mit 7 Tage Washout zwischen den Verabreichungen. Blutproben wurden vor der Verabreichung und jeweils 1.5, 3.0, 4.5, 6.0, 7.5, 9.0, 10.5, 12, 14, 16, 24, 32, 40 und 48 Stunden nach der Verabreichung genommen und die Morphinkonzentration im Blut gemessen. AUC, Cmax und Tmax wurden bestimmt.

Einschlusskriterien

- Zwischen 18-50 Jahre

Relevante Ausschlusskriterien

- Positiver Drogentest vor Studienbeginn
- Andere Medikamenteneinnahme
- Raucher
- Schwangerschaft
- Stillende Frauen
- Frauen ohne adäquate Kontrazeption

Primärer Endpunkt - Relative Bioäquivalenz und Pharmakokinetik

KAPANOL und MXL waren nach nüchterner Verabreichung bioäquivalent. Sie zeigten eine vergleichbare Cmax. Die Tmax von KAPANOL war signifikant länger als die Tmax von MXL. Bei Verabreichung nach einer Standardmahlzeit waren die Kriterien der Bioäquivalenz zwischen KAPANOL und MXL nicht erfüllt. Die Verabreichung nach einer Standardmahlzeit verlängerte die Tmax und reduzierte die Cmax und die AUC bei MXL. Somit war MXL unter den zwei verschiedenen Konditionen nicht bioäquivalent. Bei KAPANOL hatte die Verabreichung nach einer Standardmahlzeit keinen signifikanten Einfluss auf die AUC und Cmax. KAPANOL war somit unter den zwei verschiedenen Konditionen bioäquivalent, obwohl die Einnahme einer Mahlzeit die Aufnahme von Morphin und somit die Tmax signifikant verzögerte.

Die Absorption von Morphin aus KAPANOL scheint weniger durch die gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst zu werden als die aus MXL.

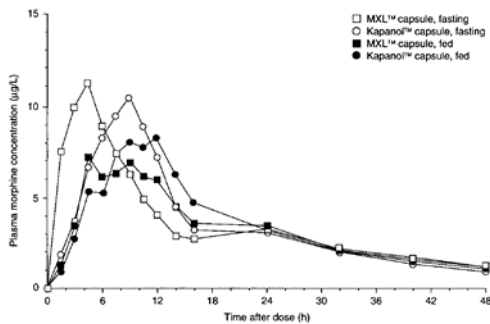


Fig. 1. Mean plasma morphine concentration-time profiles for Kapanol™ 60mg (fed and fasting) and MXL™ 60mg (fed and fasting).

Table I. Mean pharmacokinetic parameters for Kapanol™ 60mg (fed and fasting) and MXL™ 60mg (fed and fasting)

Parameters	Kapanol™ fasting	Kapanol™ fed	MXL™ fasting	MXL™ fed
AUC ₀₋₄₈ (µg/L•h) ^a	163.5 (6.1)	161.2 (6.1)	167.8 (6.5)	150.5 (6.6) ^c
AUC _{0-∞} (µg/L•h) ^a	185.2 (7.1)	182.5 (7.4)	193.6 (9.5)	176.4 (7.8) ^d
C _{max} (µg/L) ^a	10.9 (0.5)	9.8 (0.7)	12.2 (0.8)	8.7 (0.7) ^e
t _{max} (h) ^b	8.3 (1.8)	11.4 (3.5) ^g	4.0 (1.6) ^f	7.8 (3.3)
W ₅₀ (h) ^b	9.2 (2.2)	12.2 (5.4) ⁱ	7.5 (2.4)	12.7 (6.8) ^h
Cp12 (µg/L) ^b	7.2 (1.9)	8.3 (2.2) ^k	4.0 (1.4) ^j	6.0 (2.5)
Cp24 (µg/L) ^b	3.1 (0.9)	3.2 (1.3)	3.2 (0.7)	3.4 (1.3)
t _{1/2} (h) ^b	14.7 (4.5)	14.9 (4.1)	16.3 (5.5)	16.0 (5.0)

a Geometric mean (standard error of the mean).

b Arithmetic mean (standard deviation).

c *Significantly less than MXL™ fasting and Kapanol™ fed.

d *Significantly less than MXL™ fasting.

e *Significantly less than MXL™ fasting.

f *Significantly less than MXL™ fed and Kapanol™ fasting.

g *Significantly greater than MXL™ fed and Kapanol™ fasting.

h *Significantly greater than MXL™ fasting.

i *Significantly greater than Kapanol™ fasting.

j *Significantly less than MXL™ fed and Kapanol™ fasting.

k *Significantly greater than MXL™ fed and Kapanol™ fasting.

* Statistical comparison (ANOVA) between treatments indicated significant difference (p < 0.05).

Abbreviations: AUC₀₋₄₈ = area under plasma concentration-time curve from zero to 48 hours; AUC_{0-∞} = AUC extrapolated to infinity; C_{max} = maximum plasma concentration; Cp12, Cp24 = plasma morphine concentrations at 12 hours and 24 hours postdose, respectively; t_{max} = time at which C_{max} occurred; t_{1/2} = plasma elimination half-life; W₅₀ = duration of the plasma concentration was equal to or above 50% C_{max}.

Studie 2- Beck, T. et al. (2014). Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. Addiction 109: 617-626.

Design

Prospektive, randomisierte, offene Non-inferiority-Studie mit Cross-over-Design mit 276 Suchtpatienten, die zuvor an einer Methadon-Vortherapie teilnahmen. Die Studie dauerte 47 Wochen (Core-Phase 22 Wochen, Extensionphase 25 Wochen).

Intervention

Vergleich von oralem retardierten Morphin mit oralem Methadon.

- 1x tägliche orale Einnahme von retardiertem Morphin (SEVRE-LONG oder MUNDIDOL UNO). Maximale Tagesdosis 1200 mg, 11 Wochen
- 1x tägliche orale Einnahme von Methadonlösung (Defektur oder EPTADONE 5 mg/ml). Maximale Tagesdosis 200 mg, 11 Wochen.

ITT: n=276

PP: n=157

Die Patienten mussten mindestens seit 26 Wochen in einer Methadon-Therapie mit mind. 50 mg/Tag in einem der Studienzentren behandelt worden sein.

Jede Woche wurden zwei Urinproben gesammelt und auf 6-Monoacetylmorphin (6-MAM) ein Stoffwechselprodukt von Heroin und 6-Acetylcodein (6-A-cod), eine Verunreinigung von Strassenheroin), getestet.

Primärer Endpunkt - Anteil an positiven Urinproben bezüglich Heroin-Beikonsum pro Patient für jede der Behandlungsphasen

Der Anteil an positiven Urinproben bezüglich Heroin-Beikonsum war unter der oralen Morphin-Therapie numerisch grösser (20.2%) verglichen mit Methadon (15.1%). Da der obere Grenzwert des 95% CI mit 8.1% noch links vom prädefinierten Grenzwert von 10% lag, konnte die Nicht-Unterlegenheit von retardiertem oralem Morphin zu Methadon belegt werden in der PP. Die Nicht-Unterlegenheit konnte auch in der ITT-Population gezeigt werden.

Sekundäre Endpunkte

Es wurde gezeigt, dass mit steigender Morphindosis der Heroin-Beikonsum abnahm. Insgesamt führte die Therapie mit retardiertem oralem Morphin zu einer signifikant höherer Patientenzufriedenheit verglichen mit der Behandlung mit Methadon.

Studie 3 - Lehmann, K. (2021). Substitution treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: Retention rate, health status, and substance use after switching to morphine. J Substance Abuse Treatment 127:108350, 1-7

Design

Offene, prospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie über 1 Jahr.

Ziel: Langzeitwirkung und Verträglichkeit von retardiertem Morphin in der Substitutionstherapie bei opioidabhängigen Patienten.

ITT: n=180

PP: n=103

Intervention

SUBSTITOL bis max. 1200 mg/Tag

Primärer Endpunkt

Änderung der psychischen Gesundheit

Die psychische Gesundheit verbesserte sich unter der SROM (Slow-Release oral Morphine) Behandlung signifikant. Sowohl die Intention-to-Treat (ITT) als auch die Per-Protocol (PP) Analyse zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung ($p < 0.001$) des mittleren Global Severity Index (GSI) des BSI-18-Wertes um 20% (ITT) respektive 24% (PP).

Sekundäre Endpunkte

Retention-Rate nach 3, 6 und 12 Monaten

Nach 3 Monaten stoppten ca. 15% die Studie, nach 6 Monaten wurden noch 70% der Studienpatienten behandelt und nach 12 Monaten waren es noch 60.6% der Studienpatienten, die mit SROM behandelt wurden, was einer im Praxisalltag hohen Retentionsrate entspricht.

Körperliche Gesundheit analysiert gemäss des Opiate Treatment Index – Health Symptom Scale (OTI – HSS)

Die körperliche Gesundheit verbesserte sich ebenfalls, gemessen am OTI-HSS – Score.

Konsum von Alkohol und illegalen Drogen (Heroin, Kokain/Crack, Amphetamine, Cannabis und Benzodiazepine) durch Patientenrückmeldungen

Es gab keine statistisch signifikanten Veränderungen beim Konsum von Cannabis, Kokain, Amphetaminen und Beruhigungsmitteln, aber der Heroinkonsum, der intravenöse Konsum und die Zahl der Alkoholkonsumtage gingen deutlich zurück.

Table 4

Average number of days of alcohol and illegal drug use during past 30 days under SROM treatment.

Patient self-reports N = 113	Baseline Mean (SD)	1 month Mean (SD)	3 month Mean (SD)	6 month Mean (SD)	12 month Mean (SD)	Statistics P-S ^a
Heroin	4.9 (3.6)	1.6 (3.3)	1.6 (3.3)	1.5 (4.7)	1.4 (4.7)	P-S = 0.17 p < 0.001
Intravenous consumption	2.7 (6.7)	0.6 (2.2)	0.4 (1.4)	0.2 (0.9)	0.2 (0.9)	P-S = 0.14 p = 0.002
Cocaine	1.3 (3.9)	0.5 (1.6)	0.3 (3.2)	0.4 (1.5)	0.5 (2.0)	P-S = 0.07 p = 0.119
Amphetamines, methamphetamine, speed	0.5 (2.5)	0.3 (1.5)	0.2 (1.1)	0.2 (1.1)	0.2 (1.4)	P-S = 0.02 p = 0.772
Tranquillizers	3.3 (7.5)	1.7 (4.7)	1.6 (5.1)	1.4 (4.2)	2.1 (6.1)	P-S = 0.07 p = 0.092
Cannabis	5.9 (9.7)	5.4 (9.1)	5.4 (9.6)	6.1 (9.9)	5.7 (10.3)	P-S = 0.01 p = 0.357
Alcohol	6.4 (9.8)	4.9 (3.3)	5.0 (7.3)	4.3 (3.4)	4.0 (7.5)	P-S = 0.09 p = 0.044

^a P-S = Pillai's trace (general linear model).

Heroinverlangen (Patientenrückmeldung via visuelle analoge Skalen)

Das Heroinverlangen nahm signifikant ab.

Entzugssymptome (Patientenrückmeldungen mit dem 10-item Short Opiate Withdrawal Scale (SOWS))

Die Entzugssymptome nahmen signifikant ab.

Sicherheit/Verträglichkeit

In der aktuellen Fachinformation steht Folgendes zur Sicherheit und den unerwünschten Arzneimittelwirkungen:

Die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen ist abhängig von der Dosierung und der Toleranzentwicklung. In einer prospektiven, randomisierten, offenen Nichtunterlegenheitsstudie zur Substitutionsbehandlung opioidabhängiger Patienten waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen:

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Stimmungsschwankungen (12%)

Häufig: Agitiertheit, Depression, Schlafstörungen, Ruhelosigkeit.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen (19%).

Häufig: Schwindel.

Herzkrankungen

Häufig: Palpitationen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Mundtrockenheit (16%), Obstipation (16%), Übelkeit (16%), Erbrechen (10%).

Häufig: abdominale Schmerzen, Diarrhö.

Gelegentlich: Ileus.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Hyperhidrosis (20%).

Häufig: Pruritus.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Rückenschmerzen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Pollakisurie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: verminderte Libido.

Allgemeine Erkrankungen

Sehr häufig: Arzneimittelentzugssyndrom (11%).

Häufig: Müdigkeit

Bei Patienten, die von Methadon auf die Therapie mit retardiertem Morphin umgestellt wurden, konnte eine signifikante Abnahme der QTc-Zeit beobachtet werden. Die QTc-Verlängerung ist eine bekannte Nebenwirkung von Methadon und kann potenziell lebensgefährlich sein mit der Gefahr von ventrikulären Arrhythmien.

Medizinische Leitlinien

Beck T. et al. Medizinische Empfehlungen für Opioidagonistentherapie (OAT) bei Opioidabhängigkeits-Syndrom 2020. Schweizerische Gesellschaft für Suchtmedizin

Die SSAM empfiehlt Methadon, SROM, Buprenorphin und Diacetylmorphin als effiziente und effektive Behandlungen bei Opioidabhängigkeit als Therapieformen erster Wahl. Die erwähnten Substanzen sind vergleichbar wirksam.

Die Wahl hängt schliesslich neben den medizinischen Indikationskriterien wie z. B. die QTc-Verlängerung, Metabolisierungseinschränkungen (renal, hepatisch) und möglichen Medikamenteninteraktionen von der subjektiven Präferenz und Erfahrung des Patienten ab.

Folgende Empfehlungen werden zu den einzelnen Substanzen abgegeben:

Methadon (Racemat):

- Als absolute Kontraindikationen für Methadon gelten allergische Reaktionen auf die Wirksubstanz oder die im Präparat enthaltenen Zusatzstoffe. In folgenden Situationen ist zudem erhöhte Vorsicht geboten: erhöhter Hirndruck, ausgeprägte chronisch respiratorische Insuffizienz, Störung der Atemmechanik und des Gasaustausches der Lunge, akutes Abdomen, Leber- und Niereninsuffizienz, Hyperthyreose, akute hepatische Porphyrie, Gallenwegserkrankungen, Pankreatitis, obstruktive und entzündliche Darmerkrankungen (z.B. Colitis ulcerosa), Neuralgien, Migräne, Hypotension bei Hypovolämie, Prostatahypertrophie mit Restharnbildung, gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern (Wirkungsverstärkung; allerdings ist die Gefahr mit den in der Schweiz noch registrierten MAO-Hemmern mit Ausnahme von Rasagilin, einem als Antiparkinsonmittel verwendeten MAO-B-Hemmer, gering) [GCPP].

Levomethadon

- ➔ Besitzt ein geringeres Nebenwirkungspotential als das Racemat von Methadon.

Empfehlungen

- Bei Vorliegen eines erhöhten Risikos für durch QTc-Verlängerung induzierte Herzrhythmusstörungen soll eine Umstellung auf Levomethadon in Erwägung gezogen werden [A].
- Bei Hochdosierung von Methadon kann, auf Grund der Substanzbelastung, eine Einstellung auf Levomethadon indiziert sein [B].
- Liegen unter Methadon-Racemat Behandlung starke Nebenwirkungen vor, kann eine Umstellung auf Levomethadon eingeleitet werden [B].

Retardier-

retardiertes orales Morphin (SROM)

Empfehlungen

- Die Kontraindikationen sind die gleichen wie beim Methadon.
- Retardiertes orales Morphin (SROM) ist in der OAT eine weitere «first-line» Option. Vorsicht ist jedoch bei schwerer Niereninsuffizienz geboten. Leberaffektionen haben keinen Einfluss auf die OAT mit SROM, auch kommt es unter SROM nicht zur QTc-Verlängerung. [B].
- Bei QTc-Verlängerung unter Methadon kann eine Umstellung auf Morphin in Betracht gezogen werden [B].
- Bei der Umstellung von oralem Methadon auf orales retardiertes Morphin kann Methadon mit einer Äquivalenzdosis Morphin ersetzt werden. In der Regel, d.h. wenn Methadon «normal» verstoffwechselt wird («rapid metabolizer»), beträgt der Umrechnungsfaktor für eine äquivalente Morphindosis ca. 6-8, bei sehr schnellem Metabolismus von Methadon («ultra-rapid metabolizer») ist der Umrechnungsfaktor deutlich niedriger [GCPP].

Buprenorphin

Empfehlungen

- Als absolute Kontraindikationen für Buprenorphin gelten allergische Reaktionen auf die Wirksubstanz. Relative Vorsicht ist geboten bei ausgeprägter chronisch respiratorischer und schwerer hepatischer Insuffizienz [A].
- Buprenorphin steht generell in der OAT als Alternative zu den vollen MOR-Agonisten Methadon oder SROM zur Verfügung, insbesondere wenn Methadon oder SROM individuell ein ungünstiges Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil zeigt [B]. Es ist besonders geeignet, wenn die Patienten nicht die volle psychische «Opioid-Wirkung» zum Wohlbefinden benötigen [GCPP].
- Eine Kombinationsbehandlung mit reinen MOR-Agonisten ist prinzipiell möglich, jedoch ist die Wirkung des reinen Agonisten massiv eingeschränkt (kompetitive Hemmung am μ -Rezeptor). Von einer Kombination mit MAO-Hemmern wird abgeraten [GCPP].
- Bei gefährlicher QTc-Verlängerung unter Methadon kann eine Umstellung auf Buprenorphin in Betracht gezogen werden [B].
- Das Kombinationspräparat Buprenorphin/Naloxon hat angesichts widersprüchlicher Evidenz zum erwünschten Wirkmechanismus und vor allem bei fehlender Problemlast (i.v. Buprenorphinkonsum) in der Schweiz gegenüber dem reinen Buprenorphinpräparat nur in Ausnahmefällen eine Indikation.

Substitutionsgestützte Behandlung bei Opioidabhängigkeit

Empfehlungen Revision 2013 des Bundesamtes für Gesundheit (BAG), der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin (SSAM) und der Vereinigung der Kantonsärztinnen und Kantonsärzte Schweiz (VKS)

Die Empfehlungen von 2013 sehen in Methadon und Buprenorphin zwei gleichwertige Substitutionsmittel und empfehlen retardiertes Morphin bei Nebenwirkungen oder Misserfolg von Methadon und Buprenorphin.

LEITLINIE – QUALITÄTSSTANDARDS FÜR DIE OPIOID-SUBSTITUTIONSTHERAPIE der Österreichische Gesellschaft für arzneimittelgestützte Behandlung von Suchtkrankheit (ÖGABS), 2017

[...] Für eine reguläre orale OST stehen in Österreich derzeit vier verschiedene Substanzen zur Verfügung: razemisches (levo- und dextro-) Methadon, Levo-Methadon, Buprenorphin sowie **Morphin**. Alle diese Substanzen besitzen eine für die OST ausreichende Opioidrezeptorwirkung, unterschieden sich aber in ihrem Metabolismus, Rezeptorbindungseigenschaften sowie in ihrem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil. [...]

Die Initialdosis von Morphin in Retardform beträgt 120-200 mg und kann um 100-200 mg alle 3-4 Tage erhöht werden. Die meisten Patientinnen/Patienten in OST mit Morphin können mit Dosen zwischen 600 und 1000 mg pro Tag gut behandelt werden. Im Einzelfall können Patientinnen/Patienten weniger als 600 mg oder auch mehr als 1000 mg Morphin pro Tag benötigen. Die Durchschnittswerte basieren auf klinischen Studien und klinisch-praktischer Erfahrung. [...]

WHO-Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence, 2009

A6.2 Slow or sustained-release oral morphine

The limited evidence is inadequate to support any recommendations on slow or sustained-release oral morphine.

Recent formulations of morphine can be used in once-daily doses for the treatment of chronic pain^[288, 289, 290] and there have been a number of studies of these formulations in opioid dependence^[210, 291, 292, 293]. The results of these trials are promising, demonstrating a long duration of action of morphine and comparable levels of self-reported heroin use to methadone treatment. The use of morphine in the treatment of addiction is complicated by difficulties in assessing heroin use and supervising doses.

Da die Leitlinie von 2009 ist, wird die OPT mit retardiertem Morphin noch nicht in erster Linie empfohlen.

CRISM (Canadian Research Initiative in Substance Misuse) National Guideline for the Clinical Management of Opioid use disorder, Canada, 2018

*[...] Available clinical trial evidence suggests that **slow-release oral morphine** may provide similar benefits to methadone-based OAT. A 2013 Cochrane Review including three randomized trials (n=195) comparing slow-release oral morphine to methadone or buprenorphine/naloxone found no significant differences between treatments in retention, medication adherence, or non-medical opioid use.¹²⁶ However, due to the small number of trials that met inclusion criteria, the quality of this evidence was assessed as low (i.e., high likelihood that new evidence could change direction or magnitude of findings) and insufficient to make any conclusions regarding its use in clinical practice.¹²⁶ The authors also noted a higher incidence of adverse events for slow-release oral morphine compared to other opioid agonist treatments. [...]. Since the publication of the Cochrane review, an international multi-site randomized crossover trial has provided additional safety and efficacy evidence for slow-release oral morphine as an alternative to methadone treatment. In this study, 278 patients were assigned to receive methadone and slow-release oral morphine treatment in two 11-week blocks, with the order of treatment randomly assigned. Results showed no differences in retention rates, heroin use, or adverse events between treatments in either intention-to-treat or per-protocol analyses (n=157). Moreover, subsequent analyses found that slow-release oral morphine was superior to methadone in patient satisfaction and improvements in mental health, with no significant differences in overall physical health,¹²⁸ or alleviation of withdrawal symptoms and reduction of cravings. [...]*

In der Leitlinie von Kanada wird weiter erwähnt, dass der Einsatz von retardiertem Morphin in Kanada nur als off-Label-Use möglich ist.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

In der Schweiz wird SEVRE-LONG als retardiertes Morphin in der Substitutionstherapie eingesetzt. In der oben erwähnten Studie (Studie 1) konnte die 24-Stunden-Freisetzungskinetik von KAPANOL und die relative Bioäquivalenz zu MXL gezeigt werden. Wobei die in der Studie verwendete MXL-Formulierung identisch mit SEVRE-LONG (siehe Bridging Report) ist.

Die Therapie mit retardiertem Morphin wurde direkt mit der Methadontherapie verglichen (Studie 2). In der Studie konnte keine Unterlegenheit der Morphintherapie gegenüber der Methadontherapie gezeigt werden.

Es liegen keine Studiendaten zum Vergleich von Morphin mit Levomethadon oder Heroin vor.

In der Leitlinie der SSAM werden die Substanzen bezüglich ihrer Wirksamkeit wie folgt zusammengefasst:

	Methadon-Racemat	Levomethadon	Retardiertes orales Morphin (SR0M)	Buprenorphin	Buprenorphin/Naloxon	Diacetylmorphin
WIRKUNG						
Wirkung auf Konsum von Strassenheroin	Bei adäquater Dosierung ausreichend ¹⁻³	Bei adäquater Dosierung ausreichend ¹	Bei adäquater Dosierung Ausreichend ^{1,4}	- Bei adäquater Dosierung (>16mg) ausreichend ¹ - Falls volle agonistische μ -Rezeptor Wirkung benötigt wird, möglicherweise ungenügend ²	- Bei adäquater Dosierung ausreichend ³ - Falls volle agonistische μ -Rezeptor Wirkung benötigt wird, möglicherweise ungenügend ²	- Bei adäquater Dosierung ausreichend ⁶ - Möglicherweise den anderen Substanzen überlegen
Retention	Bei adäquater Dosierung Ausreichend ¹⁻³	Bei adäquater Dosierung ausreichend ¹	Bei adäquater Dosierung ausreichend ^{1,4}	- Bei adäquater Dosierung (>16mg) ausreichend ¹ - Möglicherweise etwas geringer in der Eindosierungsphase ²	- Bei adäquater Dosierung (>16mg) ausreichend ³ - Möglicherweise etwas geringer in der Eindosierungsphase ²	- Bei adäquater Dosierung ausreichend ⁶ - Möglicherweise den anderen Substanzen überlegen
Therapieresistente Patienten	Keine Vorteile beschrieben	Keine Vorteile beschrieben	Keine Vorteile beschrieben	Keine Vorteile beschrieben	Keine Vorteile beschrieben	Effektiv bei Patienten mit anhaltendem Beikonsum unter OAT mit anderen Opioidagonisten oder mit abgebrochenen Therapien ⁸
Antidepressive/Anxiolytische Wirkung	- Möglicherweise Nachteile gegenüber Morphin, Diacetylmorphin und Buprenorphin - Möglicherweise Vorteile gegenüber Levomethadon, Mechanismus unklar ⁷⁻¹⁰	Möglicherweise nachteilig, assoziiert mit geringeren BDNF-Spiegeln ^{7,11}	Mechanismus unklar, evtl. Vorteile gegenüber Methadon ^{8,9,12}	Mechanismus unklar, Kappa-Rezeptor-Antagonismus diskutiert ¹³ , evtl. Vorteile gegenüber Methadon ¹⁰	Mechanismus unklar, Kappa-Rezeptor-Antagonismus diskutiert ¹³ , evtl. Vorteile gegenüber Methadon ¹⁰	Vermutlich Vorteile gegenüber Methadon und Levomethadon ¹¹
BEHANDLUNG						
Galenik	p.o. (Trinklösung/Tabletten) ¹⁴ *	p.o. (in der CH nur Trinklösung) ¹⁴	Kapseln ⁴	Sublingualtabletten ⁵	Sublingualtabletten ¹	Ampullen, Tabletten IR/SR ²
Einnahmefrequenz	Mind. einmal täglich	Mind. einmal täglich	Mind. einmal täglich	Einmal täglich bis alle drei Tage	Einmal täglich bis alle drei Tage	Bei Monotherapie mind. zwei- bis dreimal täglich

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die relative Bioäquivalenz von KAPANOL mit MXL (Studie 1) wurde gezeigt. Im Weiteren wird im Bridging-Report beschrieben, dass das in der Studie verwendete MXL identisch zum Schweizer Referenzpräparat SEVRE-LONG und den Präparaten SUBSTITOL und MUNDIDOL UNO ist. Somit können die klinischen Daten aus Studien mit anderen retardierten Morphinen auf KAPANOL übertragen werden.

Retardiertes Morphin ist in der Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit Methadon nicht unterlegen. Die meisten klinischen Studien zeigen, dass Entzugssymptome, das Craving und der zusätzliche Drogenkonsum kontrolliert werden konnten oder abnahmen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

KAPANOL ist in der Schweiz in folgenden Packungsgrössen bereits auf dem Markt (SL):

- Blist., Retardkapseln 20 mg, 60 Stk
- Blist., Retardkapseln 50 mg, 60 Stk
- Flasche., Retardkapseln 50 mg, 100 Stk
- Flasche., Retardkapseln 100 mg, 50 Stk
- Blist., Retardkapseln 100 mg, 60 Stk

IND

Die Vergütung von KAPANOL in der Opioidsubstitutionstherapie wurde für die Dosierungen 50 mg, 100 mg und 200 mg beantragt (nicht für die 20 mg Packung).

APD

Die Vergütung von KAPANOL 200 mg mit 60 Stk in Blister und 200 mg mit 50 Stk. in einer HDPE-Flasche wurde beantragt.

Durch die Galenik der KAPANOL Retardkapseln ist eine 1x tägliche Einnahme möglich. Die Retardkapseln sind in 10er Alu-Blistern oder in HDPE-Flaschen verfügbar. Die Blister sind für die Take-home-Restriktionen nützlich, während die HDPE-Flaschen für Spitaleinrichtungen und Suchtzentren von Vorteil sind, da dort oft Einzeldosierungen an die Patienten abgegeben werden.

Die tägliche Durchschnittsdosis in der Substitutionstherapie beträgt 600mg. Eine 60-er Packung reicht somit für 10 Tage. Für die Dosiseinstellung muss diese am Anfang eintitriert werden. Diesbezüglich ist es hilfreich, zur Feineinstellung sowohl die 20 mg als auch die 50 mg Dosierung zur Verfügung zu haben.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

Swissmedic hat KAPANOL in der Indikation «orale Substitutionsbehandlung bei Opioidabhängigkeit, im Rahmen einer medizinischen, sozialen und psychologischen Behandlung» am 1. Oktober 2021 ohne Auflagen gutgeheissen.

EMA

Nicht zugelassen

FDA

Nicht zugelassen

Beurteilung durch ausländische Institute

Eine Beurteilung der Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit liegt einzig von **NICE** und **HAS** vor. Wobei NICE seine Guidelines seit 2007 nicht mehr aktualisiert. NICE sowie HAS erwähnen nur Methadon und Buprenorphin in der Leitlinie.

CADTH – Rapid response report: summary with critical appraisal

“Programs for the reduction or discontinuation of opioids or opioid substitution therapy: a review of the clinical effectiveness”, 2020

[...] Slow-release oral morphine versus methadone or sublingual buprenorphine

Pooled analyses of two cross-over RCTs (n = 340) showed no significant difference between slow-released oral morphine and methadone for retention in treatment in both periods of the cross-over. The quality of the evidence was moderate and low. No differences between treatments were observed with respect to: treatment satisfaction score (1 RCT, n = 157), quality of life score (1 RCT, n = 120), the use of illicit opioids determined by urinalysis (1 RCT, n = 276), the proportion of days of self-reported use of heroin per patient (1 RCT, n = 157), the use of illicit drugs (measured by urinalysis [1 RCT, n = 157] or self-report [3 RCTs, n = 341]), and in the incidence of at least one side effect (3 RCTs, n = 460). Serious adverse events were rare and no difference between treatments was observed (2 RCTs, n = 340). 11 The quality of the evidence was very low. None of the included studies reported on crime. [...] Overall, authors reported that the low quality evidence from a small number of studies (n = 6) limited their ability to make conclusions regarding the equivalence of efficacy and safety between slow-release oral morphine and methadone or between levomethadone and methadone for the treatment of opioid dependence. [...]

CADTH - Clinical Effectiveness of Opioid Substitution Treatment: CADTH Health Technology Review, 2022

*[...] Most of the evidence in this review describing **sustained-release oral morphine** versus methadone shows **no significant difference in measures of clinical effectiveness** for patients with opioid use disorder. [...]*

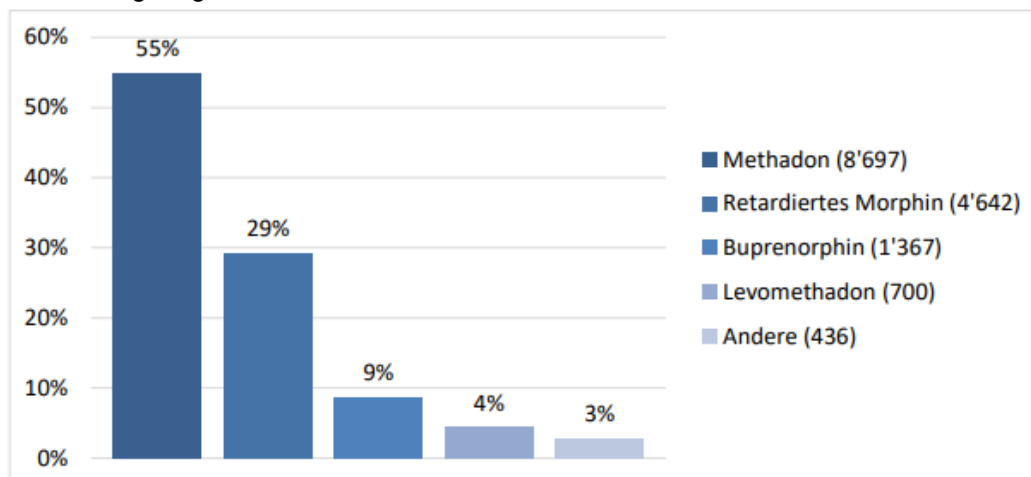
Medizinischer Bedarf

In der Schweiz ist die Anzahl neuer Opioidabhängiger (Inzidenz) stark rückläufig. Trotz sinkender Inzidenz und geringerer Prävalenz blieb die Anzahl der Personen in OAT stabil. Während Methadon im Jahr 2014 bei 83% aller Behandlungen verschrieben wurde, waren es im Jahr 2022 nur noch 55%.

Diesem Rückgang steht ein Anstieg anderer Opioiden gegenüber, insbesondere von retardiertem Morphin, das bei 29% aller Behandlungen und 36% der Behandlungsaufnahmen verschrieben wurde.

Untenstehende Abbildung zeigt die Verteilung der OAT nach Art der Substanz in der Schweiz. Auf nationaler Ebene wurde in 55% der Behandlungen Methadon verschrieben, gefolgt von retardiertem

Morphin (29%) und Buprenorphin (9%), während Levomethadon und andere Opiode (z.B. Oxycodon) einen sehr geringen Anteil ausmachten.¹



Anmerkung: Alle Kantone vertreten. Die Kategorie "Andere" umfasst Oxycodon und andere Opiode (z.B. Kodein).

Im Jahr 2022 wurden bei 4642 Personen retardiertes Morphin verschrieben. In der Schweiz sind für diese Therapie zurzeit SEVRE-LONG und KAPANOL zugelassen. SEVRE-LONG wird vergütet, KAPANOL (noch) nicht. Die Behandlung mit retardiertem Morphin ist der Behandlung mit Methadon nicht unterlegen und zeigt bezüglich Nebenwirkungsprofil für bestimmte Patientengruppen Vorteile.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel wurde mit der neuen Indikation und neu mit folgenden Bedingungen in der Spezialitätenliste (SL) aufgeführt:

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation (**neue Indikation**) «*orale Substitutionsbehandlung bei Opioidabhängigkeit, im Rahmen einer medizinischen, sozialen und psychologischen Behandlung*» mit KAPANOL 200mg, 60 Stk:

Arzneimittel (Wirkstoff)	Dosisstärke/ Packungsgrösse	FAP	Durchschnittliche Dosierung / Tag	Anz. Tabl. / Tag	TTK
Kapanol (Morphin)	200 mg, 60 Stk.		650 mg	3.24	Fr. 6.00
Subutex (Buprenorphin)	2 mg, 28 Stk.	Fr. 25.23	12 mg	6	Fr. 5.41
Sevre Long (Morphin)	200 mg, 30 Stk.	Fr. 60.92	650 mg	3.25	Fr. 6.60
TQV-Niveau					Fr. 6.0030
TQV-Preis (FAP)					Fr. 110.83

Der aktuelle FAP der im TQV berücksichtigten Packung beträgt gemäss den Berechnungen eines APD-Gesuches CHF 144.65, wohingegen der durchgeführte TQV in der neuen Indikation einen wirtschaftlichen FAP von CHF 110.83 ergeben hat. Es resultiert ein prozentualer Unterschied zwischen dem aktuellen FAP und dem FAP aufgrund des TQV in Höhe von 23.38%.

- ohne Innovationszuschlag,
- mit einem nicht überprüften TQV in der bestehenden Indikation «*Behandlung von mittelstarken bis starken prolongierten Schmerzen bzw. bei ungenügender Wirksamkeit nicht opioider Analgetika und/oder schwacher Opiode*»,
- ohne Berücksichtigung eines Auslandpreisvergleichs, da das Arzneimittel in keinem der Referenzländer vertrieben wird,

¹ Sucht Schweiz, Nationale Statistik der Opioid Agonisten-Therapie, 2022

- für die Hauptindikation wird der wirtschaftliche Preis ermittelt. Der wirtschaftliche Preis in der Nebenindikation darf dabei nicht höher liegen als der wirtschaftliche Preis in der Hauptindikation,
- bezüglich der FAP der anderen Packungen/Dosisstärken wird einmalig und in unpräjudizieller Weise aufgrund des oben ermittelten Senkungssatzes von 23.38% die Preisbildung durchgeführt,
- der Preis für die Packung «Flasche, Retardkapseln, 200 mg, 50 Stk» wurde anhand des mg-Preises der Packung «Blist., Retardkapseln, 200 mg, 60 Stk» berechnet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Blist., Retardkapseln, 20 mg, 60 Stk.	Fr. 19.35	Fr. 37.45
Blist., Retardkapseln, 50 mg, 60 Stk	Fr. 39.80	Fr. 59.70
Flasche, Retardkapseln, 50 mg, 100 Stk	Fr. 57.05	Fr. 78.45
Flasche, Retardkapseln, 100 mg, 50 Stk	Fr. 57.05	Fr. 78.45
Blist., Retardkapseln, 100 mg, 60 Stk	Fr. 67.58	Fr. 89.90
Flasche, Retardkapseln, 200 mg, 50 Stk	Fr. 92.36	Fr. 116.85
Blist., Retardkapseln, 200 mg, 60 Stk	Fr. 110.83	Fr. 136.95

- mit einer Limitierung:
*„Mittelstarke bis starke prolongierte Schmerzen bzw. bei ungenügender Wirksamkeit nicht-opioider Analgetika und/oder schwacher Opioide.
Orale Substitutionsbehandlung bei Opioidabhängigkeit gemäss Anhang 1 zur KLV (SR 832.112.31), vgl. Ziffer 8, Psychiatrie, Substitutionsbehandlung bei Opiatabhängigkeit.“*
- ohne Auflagen.