

Den 19. december 2023
Sagsnr.: 2019112261

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Endelig indstilling

Revurdering af tilskudsstatus for opioider

Baggrund

Lægemiddelstyrelsen har anmodet Medicintilskudsnet om at revurdere tilskudsstatus for opioider.

Denne indstilling omfatter alle opioider godkendt til behandling af smerter i ATC-gruppe N02A, N02BA75, N07BC02 og R05DA04, der er godkendt til markedsføring i Danmark, og som er eller har været markedsført per 11. december 2023.

Vores indstilling omfatter samtlige lægemiddelformer, styrker og pakningsstørrelser af de pågældende lægemidler, med mindre andet er angivet.

Bilag A er en grafisk oversigt over lægemiddelstofferne.

Bilag B er en oversigt over lægemiddelstofferne med angivelse af hvilke lægemidler, der er omfattet af denne revurdering, de godkendte indikationer for de pågældende lægemidler, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus samt årligt forbrug i årene 2020-2022.

Bilag C er en oversigt over lægemiddelstofferne og -formerne med angivelse af gennemsnitlige daglige behandlingspriser.

Indstilling til fremtidig tilskudsstatus

Vi indstiller følgende til Lægemiddelstyrelsen:

1.

Depottabletter og depotkapsler med indhold af lægemiddelstofferne

N02AA01	Morfin (undtagen Contalgin Uno)
N02AA05	Oxycodon
N02AX02	Tramadol (undtagen Gemadol Retard og Tradonal Retard)

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud med tilskudsklausulen:

"Til behandling af smerter, hvor relevant non-opioid behandling har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres."

2.

Depotkapsler med indhold af lægemiddelstoffet

N02AX02 Tramadol (Gemadol Retard og Tradonal Retard)

ændrer tilskudsstatus fra ikke generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud med tilskudsklausulen:

"Til behandling af smerter, hvor relevant non-opioid behandling har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres."

3.

Depotkapsler med indhold af lægemiddelstoffet

N02AA01 Morfin (Contalgin Uno)

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

4.

Tabletter og oral opløsning med indhold af lægemiddelstoffet

N07BC02 Metadon (undtagen Marlodon 40 mg)

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud med tilskudsklausulen:

"Til behandling af smerter, hvor relevant non-opioid behandling har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres."

5.

Tabletter med indhold af lægemiddelstoffet

N07BC02 Metadon (Marlodon 40 mg)

ændrer tilskudsstatus fra ikke generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud med tilskudsklausulen:

"Til behandling af smerter, hvor relevant non-opioid behandling har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres."

6.

Resoribletter med indhold af lægemiddelstoffet

N02AE01 Buprenorfin

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud med tilskudsklausulen:

"Til behandling af smerter, hvor relevant non-opioid behandling har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres, og hvor behandling med orale opioider i fast formulering ikke er mulig."

7.

Tabletter og kapsler med indhold af lægemiddelstofferne

N02AA01	Morfin
N02AA05	Oxycodon
N02AX02	Tramadol

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud med tilskudsklausulen:

"Til kortvarig behandling af opioid-krævende smerter samt til behandling af gennembrudssmerter."

8.

Oral opløsning, smeltetabletter, orale dråber og suppositorier med indhold af lægemiddelstofferne

N02AA01	Morfin (orale dråber og oral opløsning i enkeltdosisbeholder 10 mg og 30 mg)
N02AA05	Oxycodon (oral opløsning og smeltetabletter)
N02AX02	Tramadol (orale dråber og suppositorier)

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt klausuleret tilskud, men ændrer tilskudsklausul fra

"Patienter med stærke opioid-krævende smerter, hvor behandling med oralt stærkt opioid i fast lægemiddelform med generelt tilskud uden klausulering ikke er mulig."

til:

"Til kortvarig behandling af opioid-krævende smerter samt til behandling af gennembrudssmerter. I begge tilfælde dog kun, hvor behandling med orale opioider i fast lægemiddelform ikke er mulig."

9.

Oral opløsning med indhold af lægemiddelstoffet

N02AA01	Morfin (undtagen enkeltdosisbeholder 10 mg og 30 mg)
---------	--

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

10.

Brusetabletter med indhold af lægemiddelstoffet

N02AX02	Tramadol
---------	----------

ændrer tilskudsstatus fra generelt klausuleret tilskud med tilskudsklausulen:

"Patienter med opioid-krævende smerter, hvor behandling med oralt tramadol i fast lægemiddelform med generelt tilskud uden klausulering ikke er mulig."

til ikke generelt tilskud.

11.

Depotplastre med indhold af lægemiddelstoffet

N02AB03 Fentanyl

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud med tilskudsklausulen:

"Til behandling af smerter, hvor relevant non-opioid behandling har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres, og hvor behandling med orale opioider ikke er mulig."

12.

Depotplastre med indhold af lægemiddelstoffet

N02AE01 Buprenorfin (5, 10 og 15 µg/time)

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt klausuleret tilskud, men ændrer tilskudsklausul fra

"Patienter med opioid-krævende kroniske smerter, hvor behandling med orale smertestillende lægemidler med generelt tilskud ikke er mulig."

til:

"Til behandling af smerter, hvor relevant non-opioid behandling har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres, og hvor behandling med orale opioider ikke er mulig."

13.

Depotplastre med indhold af lægemiddelstoffet

N02AE01 Buprenorfin (20, 35, 52.5 og 70 µg/time)

ændrer tilskudsstatus fra ikke generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud med tilskudsklausulen:

"Til behandling af smerter, hvor relevant non-opioid behandling har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres, og hvor behandling med orale opioider ikke er mulig."

14.

Depottabletter med kombination af lægemiddelstofferne

N02AA55 Oxycodon og naloxen

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

15.

Resoribletter, sugetabletter, bukkaltabletter og næsespray med indhold af lægemiddelstoffet

N02AB03 Fentanyl

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

16.

Tabletter og suppositorier med kombination af lægemiddelstofferne

N02AG02 Ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

17.

Depottabletter og tabletter med indhold af lægemiddelstoffet

N02AX06 Tapentadol

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

18.

Tabletter med indhold af lægemiddelstoffet

R05DA04 Kodein

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

19.

Oral opløsning med indhold af lægemiddelstoffet

R05DA04 Kodein

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

20.

Tabletter med indhold af kombination af lægemiddelstofferne

N02AJ06 Kodein og paracetamol

N02AJ07 Kodein og acetylsalicylsyre

N02BA75 Kodein, koffein, magnesium, propyphenazon og salicylamid

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

21.

Injektionsvæske med indhold af lægemiddelstofferne

N02AA01 Morfin

N02AA03 Hydromorfon

N02AA05 Oxycodon

N02AB02 Petidin

N02AE01 Buprenorfin

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

Revurderingsforløb

Den 14. november 2019 orienterede Lægemiddelstyrelsen på sin hjemmeside¹ om, at vi ville indlede revurdering af tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider).

Lægemiddelstyrelsen orienterede ligeledes de relevante lægevidenskabelige selskaber og patientforeninger samt Lægeforeningen, PLO, Apotekerforeningen, Medicinrådet og Sundhedsstyrelsen om denne revurdering af tilskudsstatus. Vi har modtaget 3 indledende bidrag, som kan ses på vores hjemmeside².

Den 22. juni 2023 sendte vi vores første forslag til indstilling i partshøring hos de berørte virksomheder. Forslaget til indstilling blev samtidigt offentliggjort på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside og relevante lægevidenskabelige selskaber og patientforeninger samt Lægeforeningen, PLO, FAS, Danmarks Apotekerforening og Medicinrådet blev orienteret om høringen. Der var høringsfrist den 21. september 2023. Vi modtog syv høringssvar, som kan findes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside³. Høringssvarene blev drøftet på vores møde den 23. oktober 2023 og er indgået i vores overvejelser i forhold til den endelige indstilling. Vores eventuelle bemærkninger til høringssvarene er indsat efter begrundelser.

Vi har drøftet tilskudsstatus for disse lægemidler på vores møder den 21. april 2020, 20. september 2021, 23. november 2021, 28. februar 2022, 17. april 2023, 15. maj 2023 og 23. oktober 2023.

På vores møde 21. april 2020 anbefalede vi at afgrænse revurderingen til udelukkende at omfatte oralt formulerede korttidsvirkende opioider samt depotplastre². Baggrunden for dette var en analyse fra Sundhedsdatastyrelsen, der viste, at en tredjedel af alle langtidsbrugere kun får korttidsvirkende opioider. Efterfølgende har vi på vores møde 23. november 2021 besluttet at udvide revurderingen til at omfatte alle opioider. Baggrunden for dette var, at vi ønsker en helhedsorienteret tilgang til rationel anvendelse af opioider⁴.

Baggrundsmateriale

Vores drøftelser har taget udgangspunkt i de behandlingsanbefalinger, som kommer til udtryk i:

- Akutte muskuloskeletale smerter. Den Nationale rekommandationsliste. Indsatser for Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen. 2020 (1).
- Brug af opioider ved kroniske nociceptive, ikke-maligne smerter. Rationel Farmakoterapi 3, 2018. Sundhedsstyrelsen (2).
- Farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter. Den Nationale Rekommandationsliste. Indsatser for Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen. 2018 (3)

¹<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2019/revurdering-af-tilskudsstatus-for-staerke-smertestillende-laegemidler-opioider-starter-i-begyndelsen-af-2020/>

²<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2020/revurdering-af-tilskudsstatus-for-staerke-smertestillende-laegemidler-opioider-vil-kun-omfatte-udvalgte-formuleringer/>

³<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2023/medicintilskudsnaevnet-har-modtaget-syv-hoeringssvar-om-tilskuds-status-for-opioider>

⁴<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2022/medicintilskudsnaevnet-revurderer-tilskudsstatus-for-alle-opioider/>

- Smerteguiden. Sundhedsstyrelsen og alle regioner. 2019 (4).
- Klinisk retningslinje for smertebehandling med stærke opioider - til voksne cancerpatienter i palliativt forløb. Danske Multidisciplinære Cancer Grupper og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. Version 1.1. 2022 (5).
- National klinisk retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter. Sundhedsstyrelsen. 2018 (6).

I marts 2023 er Lægemiddelstyrelsen af Sundhedsstyrelsen blevet gjort opmærksom på, at en række nationale kliniske retningslinjer er blevet kategoriseret som 'ikke gældende'⁵. Sundhedsstyrelsen kategoriserer ældre nationale kliniske retningslinjer og anbefalinger som 'ikke gældende', når anbefalinger baserer sig på litteratursøgninger, der er mere end 3 år gamle, eller der ikke er foretaget en faglig vurdering af anbefalingerne inden for de sidste 3 år. Sundhedsstyrelsen bemærker, at anbefalingerne, der fremgår af de retningslinjer, der er kategoriseret som 'ikke gældende', fortsat kan være udtryk for bedste kliniske praksis, men det er op til den enkelte kliniker eller bruger af anbefalingerne at foretage denne faglige vurdering. Sundhedsstyrelsen har oplyst, at Smerteguiden (4) samt den Nationale Rekommandationsliste for akutte muskuloskeletale smerter (1) samt kroniske nociceptive smerter (3) fortsat er gældende. Vi har på baggrund af Sundhedsstyrelsens henvendelse gennemgået de anbefalinger, der fremgår af artiklerne i månedsbladet Rationel Farmakoterapi (2,7,8), samt anbefalingerne i den Nationale kliniske retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter (6). Vi vurderer, at samtlige anbefalinger i de nævnte kilder fortsat afspejler den aktuelle evidens og kliniske praksis. På den baggrund lægger vi vægt på de anbefalinger, der kommer til udtryk i disse kilder i vores anbefalinger om fremtidig tilskudsstatus i denne indstilling.

Til grund for vores anbefalinger ligger også oplysninger fra Lægemiddelstatistikregistret (9) om forbruget af lægemidlerne i den primære sundhedssektor for årene 2020-2022.

Baggrund om smerter og behandlingen heraf

Smerte kan beskrives som en ubehagelig sensorisk og følelsesmæssig oplevelse forbundet med faktisk eller mulig vævsskade eller beskrevet i relation til sådan skade. Smertetilstande er hyppige i befolkningen (1,3,10):

- 15-20 pct. oplever at have daglige smerter.
- 5 pct. har af samme grund problemer i forhold til almindelig daglig livsførelse.
- 1 pct. oplever sig invalideret af smerter.

Smertetyper

Smertes defineres som akutte ved en varighed under 3 måneder, subakutte ved varighed mellem 3 og 6 måneder og kroniske ved en varighed på mere end 6 måneder. Smerter kan være maligne (smerter opstået i forbindelse med kræftsygdom - i det følgende betegnet som cancersmerter) eller non-maligne. Fysiologisk skelnes mellem nociceptive og neuropatiske smerter. Typen af smerter har betydning for valg af behandling. En smertetilstand kan bestå af forskellige smertetyper. Patienter med kroniske smerter kan have akutte forværringer oveni en eksisterende smertetilstand også kaldet gennembrudssmerter (1,3,4).

⁵ <https://www.sst.dk/da/viden/Sundhedsvaesen/NKR-og-NKA/NKR-udgivelser-efter-emne/Smerte>

Nociceptive smerter

Nociceptive smerter er smerter, der oprinder fra aktuel eller truende skade på ikke-nervevæv, som aktiverer nociceptorerne. Nociceptive smerter kan være somatiske, der udgår fra eksempelvis knogler, led eller hud, eller viscerale, der udgår fra slimhinder eller organer. Somatiske smerter vil ofte være vellokaliserede og kan blandt andet opleves som borende, murrende eller strammende, mens viscerale smerter typisk vil have mere diffus udbredelse og opleves som trykkende og dybe. Typiske eksempler på årsager til nociceptive smerter er arthrose og knoglebrud. Lænde- og rygsmerter er også eksempler herpå. Uanset om smerterne er somatiske eller viscerale er udgangspunktet for behandling det samme (1,3,4,10).

Neuropatiske smerter

Neuropatiske smerter er smerter, der opstår på grund af skade eller sygdom i det somatosensoriske system, der blandt andet har med sanseindtryk som berøring, smerte og temperatur at gøre. Neuropatisk smerte kræver tilstedeværelse af en synlig læsion eller neurologisk sygdom og vil ofte blive beskrevet som sviende, stikkende, brændende eventuelt jagende eller som elektriske stød. Et eksempel på neuropatisk smerte er diabetisk neuropati (1,3,4,10,11).

Cancersmerter

Cancerpatienter kan i løbet af deres kræftforløb fra diagnose til den terminale fase opleve smerter på grund af sygdommen eller behandlingen af denne. Typen af smerte vil blandt afhænge af lokaliseringen af tumor, men vil også være individuel fra patient til patient og vil typisk være somatisk eller visceral smerte. Denne type smerte giver foruden en grundsmerte også gennembrudssmerter, der defineres som pludseligt indsættende smerter, der blandt andet kan opstå i sammenhæng med bevægelse, fødeindtag og vandladning (12,13).

Generelt om behandling af smerter

Før opstart af smertebehandlingen er det vigtigt med grundig smerteanamnese samt objektiv undersøgelse, hvor smerterne beskrives og klassificeres i forhold til blandt andet debut, intensitet, smertetype og smertemønstre. Dette skal revurderes med jævne mellemrum med henblik på evaluering af effekten af behandlingen. Før behandlingsstart udarbejdes en plan, hvor forventningerne til behandlingen afstemmes med patienten, og patienten gøres opmærksom på potentielle bivirkninger. Herudover aftales tidspunkt for revurdering og varighed af behandling. Effektiv smertebehandling afhænger af den enkelte patient og af smertetype samt varighed af smerten. Patientinddragelse er ikke blot vigtig ved opstart af smertebehandling men også under behandlingen. Behandlingsmålet for akutte smerter er smertefrihed og for kroniske non-maligne smerter lindring i hvile og under søvn og en for patienten acceptabel balance mellem virkning og bivirkning. Fuldstændig smertefrihed vil sjældent kunne opnås (4,14).

Ved kroniske nociceptive smerter kan smerterne variere over tid, både i løbet af dagen i forbindelse med aktivitetsøgning og belastning samt over længere perioder. Ikke-farmakologiske tiltag som træning, afspænding, tværfaglig rehabilitering, gode søvnvaner, sygdomsmestring, og fordeling af aktiviteter hen over dagen vægtes lige så højt som farmakologisk behandling. Disse tiltag kan bidrage til bedre fysisk, psykisk og social funktion, omend patienten ikke nødvendigvis oplever færre smerter. Behandlingen af kroniske smerter kompliceres af, at sværhedsgraden kan variere meget både hos den enkelte patient og fra patient til patient til trods for den samme tilgrundliggende årsag. Dertil kommer, at sociale og psykiske problemer også spiller en rolle. Behandling på tværfaglige smertecentre kan blive nødvendigt for nogle patienter for at opretholde et acceptabelt funktionsniveau (2,4,6,15).

Farmakologisk behandling af nociceptive smerter

Den farmakologiske behandling af nociceptive smerter varierer afhængig af typen af smerter.

Akutte smerter

Akutte smerter er typisk nociceptive, og lægen kan komme langt ved blot at give grundig information om årsag og prognose. Afhængig af smerteintensitet og smertetype kan der være behov for farmakologisk smertelindring. Paracetamol vil her være førstevalg eventuelt suppleret eller erstattet af non-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID). NSAID bør altid anvendes i kortest mulig tid og lavest mulig dosis, og der tilrådes forsigtighed ved ældre og patienter med eller høj risiko for hjerte-kar-sygdom eller ulcus og frarådes endvidere ved nyresygdom. Behandlingen bør være kortvarig og oftest vil 3 dage være nok. Sjældent kan der være behov for behandling i mere end 7 dage. Non-farmakologiske tiltag bør desuden overvejes (1,4,16).

Ved akutte nociceptive smerter kan opioider overvejes i de tilfælde, hvor der er utilstrækkelig effekt af eller kontraindikation overfor non-opioid behandling. Behandling med opioider bør være kortvarig og sjældent vare mere end 7 dage. Dosis bør begrænses til højst 100 mg morfinækvivalenter pr. døgn, da højere doser sjældent giver yderligere smertelindring ved nociceptive smerter, men derimod større risiko for alvorlige bivirkninger (1,2,4,16).

Kroniske smerter

Paracetamol er førstevalg ved farmakologisk behandling af kroniske smerter. Dog er effekten ikke belyst ved behandling i mere end 6 uger. NSAID bør generelt undgås som fast behandling (2,3,4).

Ved kroniske non-maligne smerter er der anbefaling om at optimere non-farmakologisk og anden farmakologisk non-opioid behandling fremfor at starte opioid behandling. Ved ændring i smerteintensitet over tid, både i løbet af dagen samt ved aktivitetsøgning og belastninger, skal dette håndteres ved planlægning og justering af aktiviteter og ikke med dosisøgning eller korttidsvirkende opioid, så længe smerterne er på et acceptabelt niveau i hvile. Opioider er ikke førstevalg, og der bør generelt udvises stor tilbageholdenhed med brugen af disse. Det skyldes, at balancen mellem effekt og bivirkninger ved langtidsbehandling med opioid er u hensigtsmæssig for de fleste patienter. Der er herudover også risici forbundet ved langtidsbrug, blandt andet for afhængighed og aftagende effekt. Der kan opnås en sammenlignelig forbedring i smerter og fysisk funktion ved flere ikke-farmakologiske og andre farmakologiske behandlingstilbud uden risiko for afhængighed og overdosering (2,3,4,6,7,14).

Opioider kan være indiceret hos få patienter med kroniske svære invaliderende smerter, hvor der ikke er effekt af non-opioid og non-farmakologisk behandling. Det anslås, at det gennemsnitligt er 10 pct., der opnår klinisk relevant effekt i løbet af 3-6 måneder i forhold til placebo. Behandlingen med opioider skal tilrettelægges som en vedligeholdelsesbehandling med depotpræparater i faste doseringer og doseringsintervaller, så der opnås døgndækkende effekt (2,3,4,6,14).

En patient med kroniske smerter i behandling med opioider bør ses af sin praktiserende læge med passende intervaller, hvor medicin og dosis diskuteres. Hvis der ikke er effekt indenfor de første par måneder, forventes dette ikke at ændre sig efterfølgende, og derfor er seponering anbefalet (2,3,17).

Farmakologisk behandling af cancersmerter

Behandling af kroniske cancersmerter foregår med paracetamol eventuelt suppleret med NSAID. Det kan være nødvendigt at supplere med depotopioid ved utilstrækkelig lindring. Hvis patienten også har en

neuropatiske smertetilstand suppleres yderligere med lægemidler til behandling af neuropatiske smerter. Målet med smertebehandlingen er at lindre symptomer i så vidt omfang som muligt både ved en stabil, døgndækkende smertelindring med langtidsvirkende præparater og ved behandling af gennembrudssmerter med korttidsvirkende præparater (4,12,13).

Farmakologisk behandling af neuropatiske smerter

Behandling af neuropatiske smerter består både af non-farmakologiske og farmakologiske tiltag. Lægemidler som tricykliske antidepressiva (TCA), serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI), gabapentin og pregabalin er alle førstevalgspræparater ved farmakologisk behandling af neuropatiske smerter. Valget afhænger af patientens andre sygdomme samt øvrig medicinering. Opioider har en begrænset plads i behandlingen af neuropatiske smerter og bør kun forsøges, hvis anden behandling ikke har haft tilstrækkelig effekt (4,11).

Generelt om opioider og behandling hermed

Opioider omfatter alle lægemidler med opioid-agonist virkning. Opioider virker ved at nedsætte oplevelsen af smerter. Morfin, hydromorfon, oxycodon, fentanyl, ketobemidon, petidin, kodein og metadon er alle rene opioidagonister, mens buprenorfin er en partiel agonist. Tramadol og tapentadol besidder foruden sin opioidagonistiske virkning også monoaminerge egenskaber. Tapentadol hæmmer således noradrenalinoptagelsen og tramadol hæmmer serotoninoptagelsen og stimulerer serotoninfrigivelsen. Metadon besidder foruden sin effekt på opioidreceptorerne også en virkning på NMDA-receptorerne, hvilket gør den særligt velegnet til at behandle blandede nociceptive og neuropatiske smertetilstande (1,3,12,18).

For både kodein og tramadol gælder det, at 10 pct. af befolkningen ikke kan omsætte disse og derfor ikke vil have tilstrækkelig smertestillende effekt. Tramadol er et mindre potent opioid, og derfor er doseringen højere end for morfin og oxycodon, der er mere potente. Den maksimale daglige dosering af tramadol er 400 mg ved nociceptive smerter, og ved manglende smertestillende effekt vil det være nødvendigt at skifte til et andet opioid for at opnå smertedækning (1,3,4).

Der er markedsført depotplastre med fentanyl og buprenorfin i forskellige styrker. Fentanyl depotplastre kan doseres hver 2. til 3. dag og buprenorfin depotplastre hver 4. til 7. dag (1,3).

Opioider opdeles i langtidsvirkende og korttidsvirkende præparater afhængig af lægemiddelformen. Depottabletter, depotkapsler og depotplastre er langtidsvirkende, mens tabletter, kapsler, smeltetabletter, resoribletter, brusetabletter, oral opløsning, orale dråber, injektionsvæsker, næsespray samt suppositorier er korttidsvirkende. Metadon tabletter og oral opløsning samt buprenorfin resoribletter har dog lange halveringstider og får derved en depotlignende virkning (2) og omtales i denne indstilling som langtidsvirkende opioider.

Bivirkninger ved opioider

Behandling med opioider er forbundet med en række bivirkninger og risici, herunder risiko for fysisk afhængighed og for nogle patienter også risiko for udvikling af psykisk afhængighed. Patienten skal informeres omkring dette før opstart af behandlingen (1,2,3,4,6,8,14).

Alle opioider har afhængighedspotentiale, og det er ikke muligt at sige, om der er forskelle i afhængighedspotentialet imellem de enkelte opioider (1,3,4,14).

Fysisk afhængighed kan opstå allerede efter kort behandlingsvarighed på dage til få uger. Denne afhængighed vil medføre abstinenssymptomer (blandt andet diarré, uro og rastløshed), der kan være voldsomme ved pludselig seponering eller dosisreduktion. Psykisk afhængighed er sjældnere end fysisk afhængighed og et psykologisk og adfærdsmæssigt syndrom, der kan vise sig som en oplevelse af udtalt velbehag (eufori) og en uimodståelig trang til at indtage medicinen, ligesom det kan være svært at reducere dosis, selv om patienten egentligt gerne vil. Risikoen for afhængighed er tilstede både ved anvendelse af langtidsvirkende og korttidsvirkende opioider, og ved langtidsbehandling er risikoen større ved anvendelse af de korttidsvirkende end de langtidsvirkende opioider (1,2,3,4,6,7,14,19).

Toleransudvikling med deraf følgende aftagende effekt og behov for dosisøgning er også et problem, der typisk - men ikke nødvendigvis - ses ved længere tids behandling med opioider (1,2,3,4,14).

Forstoppelse er en forventelig og vedvarende bivirkning ved opioider, og derfor bør behandling med opioider altid suppleres med laksantia. Andre bivirkninger er kvalme og opkast, der dog aftager med tiden. Visse bivirkninger er dosisafhængige, for eksempel sedation og påvirkning af kognitiv funktion, hvilket påvirker evnen til at køre bil. Disse bivirkninger bør medføre reduktion af dosis eller omlægning til andet opioid (1,2,3,4,6,7).

Ved behandling med tramadol er der øget risiko for serotonerge bivirkninger (blandt andet hovedpine, kvalme, svedtendens, agitation, søvnforstyrrelser) ved samtidig indtag af visse typer lægemidler, der hæmmer serotonin-genoptagelsen (for eksempel Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) (1,2,3,4).

Særlige patientgrupper

For patienter med nedsat nyrefunktion er der ikke grundlag for at fremhæve et opioid, der er særlig velegnet til patientgruppen. IRF opfordrer til, at der udvises forsigtighed ved alle opioider og nedsat nyrefunktion. Jo dårligere nyrefunktion, des lavere dosis og/eller længere doseringsinterval. Personer med nedsat nyrefunktion får tilstrækkelig depoteffekt af korttidsvirkende opioider (1,4).

Ældre patienter er generelt mere følsomme over for opioider og tåler ikke de samme doser. Dertil kommer, at de ofte kan være i samtidig behandling med andre lægemidler, som potentielt virkningen af opioider, og som også kan have sederende effekt (for eksempel benzodiazepiner og sovemedicin). Der skal generelt udvises forsigtighed ved initiering og justering af opioidbehandlingen ved ældre patienter. Dosisøgning bør foretages med længere intervaller og med mindst mulige doser (2).

Patienter med samtidig eller tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug eller aktuel psykiatrisk sygdom har større risiko for psykisk afhængighed. Det er derfor anbefalet, at det underliggende alkohol- og/eller stofmisbrug eller psykiatriske sygdom bør bringes under kontrol, inden behandling med opioider overvejes, og at det blandt patienter med tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug er nødvendigt med tæt opfølgning, hvis behandling med opioider igangsættes. Dette skyldes den øgede risiko for overdosering og psykisk afhængighed (6).

Systematisk opfølgning af patienter i opioidbehandling

Alle opioider har potentiale for afhængighed, og patienterne bør derfor følges tæt og systematisk. For patienter med non-maligne smerter, der opstarter behandling med opioider, er der konsensus om, at det er god praksis at foretage systematisk opfølgning efter 3-4 dage, hvis behandlingen forventes at vare mere end en uge, og herefter efter 1-2 uger, indtil behandlingen er stabil eller ophørt. Samme anbefaling gælder for patienter med behov for dosisøgning med forventet varighed på mere end en uge. For patienter i stabil

opioidbehandling i mere end 4 uger, afhænger hyppigheden af opfølgning af patientprofilen samt doseringen. Således anbefales månedlige opfølgningsmøder for patienter i højere risiko for skadevirkninger (for eksempel overdosering) og patienter med daglige opioiddoser svarende til over 100 mg morfinækvivalenter. Halvårlige møder anbefales for patienter med lavere risiko for skadevirkninger (17).

Anbefalinger for valg af opioider

Generelle anbefalinger for valg af lægemiddelform

Hvis behandling med opioider er nødvendigt, anbefales generelt at vælge et langtidsvirkende opioid, der giver døgndækkende virkning, færre gennembrudssmerter og mindre euforiserende effekt i forhold til korttidsvirkende formuleringer med større afhængighedspotentiale. Derudover er der generel enighed om, at oral behandling er foretrukket fremfor depotplastre. Det skyldes, at depotplastre er sværere at dosere dels på grund af større spring i dosis ved justering, dels fordi det kutane depot under plasteret frigiver stoffet mere ukontrollerbart for eksempel ved feber. Derudover modtages mange indberetninger om utilsigtede hændelser i Dansk Patientsikkerheds Database ved behandling med medicinske plastre. Utilsigtede hændelser kan resultere i overdosering ved, at et gammelt plaster ikke fjernes, før et nyt anbringes med deraf sedation til følge. Det kan også være at, plasteret ved en fejl fjernes, hvilket resulterer i underdosering, og deraf abstinenser til følge. Behandling med depotplastre bør derfor reserveres til patienter, hvor oralt indtag ikke er muligt. Udover patienter med synkeproblemer kan der være nogle indikationer, hvor depotplastre kan være relevante, for eksempel ved demens, hvor der kan være kompliansmæssige fordele (1,2,3,4,8,15).

Anbefalinger af opioider ved akutte og postoperative smerter

Af *Smerteguiden* fremgår, at morfin kan overvejes ved utilstrækkeligt effekt eller kontraindikation (4).

Af *Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) for behandling af akutte muskuloskeletale smerter* fremgår, at rekommandationerne er baseret på evidensen for effekten af opioider på postoperative smerter samt specialistgruppens kliniske erfaring (1).

Sundhedsstyrelsen vurderer, at opioider særligt anvendes ved behandling af akutte muskuloskeletale smerter af moderat til svær grad med en formodet degenerativ komponent. Brugen af korttidsvirkende opioider har kun en plads i behandlingen, hvis behandlingsvarigheden forventes at være få dage. Ved fortsat behandlingsbehov opfordres der til at omlægge behandlingen til langtidsvirkende opioider. Hvis behandlingen ved opstart forventes at vare i mere end syv dage opfordres til at starte med langtidsvirkende opioid (1).

Korttidsvirkende opioider

Blandt korttidsvirkende orale opioider er morfin, oxycodon og tramadol alle tre rekommanderet. Ved manglende effekt af tramadol ved daglig dosis på 400 mg anbefales skift til et andet rekommanderet opioid.

Tapentadol er rekommanderet i særlig tilfælde, da der er evidens for effekt på akutte postoperative smerter, men den kliniske erfaring på indikationen akutte muskuloskeletale smerter er begrænset. Tapentadol kan anvendes i særlige tilfælde, hvor rekommanderede opioider ikke har effekt eller har resulteret i intolerable bivirkninger (1).

Kodein er ikke rekommanderet på grund af begrænset dokumentation for klinisk relevant effekt blandt

patienter med akutte muskuloskeletale smerter. På denne baggrund er kombinationslægemidler med kodein heller ikke rekommanderet (1).

Kombinationslægemidlet med ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten, der fungerer som et spasmolytikum for at modvirke opioidets kontraherende virkning på den glatte muskulatur, er ikke rekommanderet, da der ikke foreligger evidens for effekt og sikkerhed, ligesom det heller ikke er Sundhedsstyrelsens vurdering, at anvendelsen er velindiceret for patienter med akutte muskuloskeletale smerter (1).

Rekommandationerne for de korttidsvirkende opioider er også gældende for patienter med kronisk smertetilstand, der oplever akutte smerter. Der er således tilstande, hvor der er indikation for behandling med korttidsvirkende opioider hos en kronisk smertepatient, der allerede er i behandling med langtidsvirkende opioider (1,3).

Langtidsvirkende opioider

Blandt de langtidsvirkende opioider er morfin, oxycodon og tramadol rekommanderet, mens fentanyl og buprenorfin depotplastre samt buprenorfin resoribletter er rekommanderet i særlige tilfælde til patienter, der ikke kan indtage tabletter. For buprenorfin resoribletter er det Sundhedsstyrelsens vurdering, at der kan opnås klinisk relevant effekt hos patienter med akutte muskuloskeletale smerter. De findes dog ikke i lavere dosis end 0,2 mg, så der er ikke mulighed for at behandle med lavere ækvipotente doser end svarende til 10 - 15 mg morfin, hvilket er mindre fleksibelt ved behov for mindre doser. Langtidsvirkende tapentadol er ikke omfattet af rekommandationslisten, da det kun er godkendt til svære kroniske smerter (1).

Kombinationslægemidlet med langtidsvirkende oxycodon og naloxen, der bruges til forstoppelse, er rekommanderet i særlige tilfælde. Der er ikke evidens for, at der er færre bivirkninger eller større effekt af kombinationslægemidlet med oxycodon og naloxon i forhold til oxycodon alene, men der er klinisk erfaring med, at der kan være effekt hos udvalgte patienter i behandling med oxycodon og laksantia, hvor laksantia ikke i tilstrækkelig grad afhjælper forstoppelsen (1).

Anbefalinger af opioider ved kroniske nociceptive smerter

NRL for kroniske nociceptive smerter omfatter patienter med non-maligne smerter af nociceptiv karakter, hvor den farmakologiske behandling varetages i almen praksis (3).

Langtidsvirkende opioider

Sundhedsstyrelsen vurderer, at det er usikkert om balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger er positiv for de fleste patienter med kroniske nociceptive smerter ved behandling med langtidsvirkende opioider. Der er derfor ingen opioider, der er rekommanderet. Der vil være patienter, hvor opioidbehandling viser stor effekt, men hvis denne effekt ikke er tilstede indenfor de første 1-2 måneder anbefales det at seponere behandlingen (3).

Det er Sundhedsstyrelsens vurdering, at der ikke er betydelig forskel imellem de forskellige langtidsvirkende opioider, hvad angår effekt og bivirkninger. Langtidsvirkende orale depotformuleringer af morfin, oxycodon, tramadol og tapentadol samt depotplastre med fentanyl og buprenorfin er alle rekommanderet i særlige tilfælde. Buprenorfin resoribletter er ikke rekommanderet, da der er begrænset videns- samt erfaringsgrundlag for brugen i almen praksis. Sundhedsstyrelsen vurderer dog, at behandling med disse kan være anvendelig i speciallistregi for enkelte patienter (3).

Kombinationslægemidlet med langtidsvirkende oxycodon og naloxen er rekommanderet i særlige tilfælde til patienter i eksisterende behandling med oxycodon og laksantia, hvor laksantia ikke i tilstrækkelig grad afhjælper forstoppelsen (3).

I IRFs månedsblad om brug af opioider til kroniske nociceptive non-maligne smerter (2), skriver IRF, at metadon efterhånden anvendes en del i smerteklinikker og smertecentre og har en meget lang halveringstid, som kan variere meget fra patient til patient, og behandling med metadon derfor kun bør iværksættes af læger med særlig erfaring med dette præparat. Metadon anvendes endvidere i stigende omfang i den palliative smertebehandling og har en vigtig plads i behandlingen af cancersmerter. Metadon kan bruges til at behandle blandede smertetilstande af nociceptiv og neuropatisk karakter, ligesom det er fremhævet som et alternativ, hvis der ikke er tilstrækkelig smertelindring med morfin eller oxycodon hos cancerpatienter. Metadon bør gives som en stabil behandling og bør aldrig anvendes ved behov for lindring af akutte smerter (2,4,5,7,12).

Korttidsvirkende opioider er reserveret til akutte forværringer i en eksisterende kronisk smertetilstand, og her gælder de anbefalinger, der kommer til udtryk under gennemgang af rekommandationerne ved akutte muskuloskeletale smerter (3).

Anbefalinger for opioidbehandling ved cancersmerter

Den kliniske retningslinje for smertebehandling med stærke opioider til voksne cancerpatienter i palliativt forløb (5) tager udgangspunkt i 16 anbefalinger fra European Association of Palliative Care (EAPC) i 2011 (20).

Af retningslinjen fremgår, at morfin, oxycodon, hydromorfon og fentanyl depotplastre alle anbefales til behandling af moderate til stærke smerter hos cancerpatienter. Metadon har sammenlignelig analgetisk effekt med de andre opioider, men det tilrådes, at metadonbehandling håndteres af klinikere, der har erfaring med metadonbehandling på grund af dets særlige farmakokinetiske profil. Der er ikke tilstrækkelig evidens for at buprenorfin depotplastre har samme smertestillende effekt som andre opioider som fentanyl, morfin og oxycodon. Ved gennembrudssmerter skal korttidsvirkende opioid som morfin eller fentanyl resoribletter anvendes, og ved hurtigt indsættende stærke gennembrudssmerter bør intravenøs morfin eller nasal fentanyl anvendes (5).

I retningslinjen er følgende opioider ikke medtaget: 1) ketobemidon i kombination med dimethylamino-diphenylbuten, da brugen er aftagende i klinisk praksis, 2) tapentadol, da lægemidlet ikke indgik i EAPC-retningslinjen fra 2011 samt 3) tramadol og kodein, da de ikke er lige så potente, som andre opioider.

Forbrug af opioider og tiltag for at fremme rationel anvendelse

I foråret 2015 var der en del debat i medierne om brug af opioider i Danmark. I en række artikler blev Danmark placeret på en tredje-fjerdeplads i verden over lande med det højeste forbrug af morfin. I 2014 havde 482.340 indløst en recept på et opioid. En kortlægning af opioidforbruget i Danmark viste, at der i perioden 2010-2014 særligt var en stigning fra 269.635 til 296.470 personer, der indløste recept på tramadol. Størstedelen af patienterne havde non-maligne smerter. Stigningen i brugen af tramadol skyldtes, at dette opioid var blevet betragtet som et alternativ til NSAID-præparater efter det kom frem, at der er risiko for alvorlige bivirkninger ved langvarigt brug af NSAID, og at de bør undgås eller individuelt vurderes hos patienter med hjerte- eller kredsløbsslidelser (21).

Kortlægningen viste endvidere, at cancerpatienter stod for 10 pct. af den solgte mængde af opioider, mens 83 pct. kunne henføres til personer i lange kroniske forløb defineret som mere end 6 måneder. Hver fjerde patient i et langt forløb havde startet behandling med opioid mere end 5 år tidligere. Tramadol var det hyppigst anvendte lægemiddel ved langtidsbrug (21).

Kortlægningen beskrev faktorer, der kunne medvirke til at forklare det høje forbrug af opioider i forhold til de andre nordiske lande (Norge og Sverige). Som et eksempel var der i Norge nationale retningslinjer for smertebehandling og en faglig vejledning for brug af opioider ved langvarige non-maligne smerter, som indeholdte både farmakologisk og non-farmakologisk behandling. Herudover blev alle opioider inklusiv tramadol ordineret efter særlige forholdsregler i både Norge og Sverige (21).

Efter denne kortlægning har de danske myndigheder iværksat adskillige tiltag med henblik på at fremme rationel brug af opioider ved non-maligne smerter. Lægemiddelstyrelsen ændrede med virkning fra 1. januar 2018 udleveringsgruppen for en række opioider, inklusiv tramadol, til A§4, så alle opioider nu er underlagt særlig overvågning på grund af risiko for misbrug og afhængighed⁶. Denne ændring betød, at personer nu kun kan få udleveret tramadol én gang efter samme recept. Endvidere blev produktinformationen for tramadol opdateret med mere detaljeret information om lægemidlets afhængighedsskabende effekt. Sundhedsstyrelsen satte særlig fokus på smerter og udgav en række artikler om farmakologisk smertebehandling i månedsbladet *Rationel Farmakoterapi* (2,7,8,11) ligesom de opdaterede *Den Nationale Rekommandationsliste* for en række forskellige smertetyper (1,3,22). I 2019 reviderede Sundhedsstyrelsen deres *Vejledning om behandling af afhængighedsskabende lægemidler* (14), hvor det blandt andet fremgår, at der skal udarbejdes en behandlingsplan ved opstart af opioider og ved opfølgning af igangværende behandling skal denne revurderes, og eventuelle ændringer aftales og journalføres. Samme år udgav Sundhedsstyrelsen og de fem danske regioner i fællesskab *Smerteguiden* (4), der var målrettet læger, med det formål at vejlede om rationelt valg af lægemidler til forskellige smertetilstande, ligesom Sundhedsstyrelsen løbende har udgivet flere Nationale Kliniske Retningslinjer (6,17,23,24,25,26,27,28,29). Den øgede bevågenhed på opioidforbruget, særligt hos langtidsbrugere, har medført, at der over en årrække er sket et fald i antallet af personer, der får opioider. Faldet ses også for tramadol. I 2021 indløste 409.000 recept på et opioid, og af disse var 136.000 personer, svarende til en tredjedel af alle brugere, langtidsbrugere med et forbrug af opioider i mere end 6 måneder. Dette er et fald i forhold til 2016, hvor antallet af opioidbrugere var 486.000, og antallet af langtidsbrugere var 184.000 personer. Andelen af cancerpatienter udgjorde 9 pct. i både 2016 og 2020 (9,30,31,32). Selvom der generelt er sket et fald i brugen af opioider, får 25 pct. af alle personer i 2021 i behandling med opioider fortsat mængder, der er større end hvad Sundhedsstyrelsen anbefaler. I 2021 havde 9 pct. af patienter i behandling med opioider et forbrug over anbefaling (>50-100 mg morfinækvivalenter i tre måneder) og 16 pct. et u hensigtsmæssigt højt forbrug (>100 mg morfinækvivalenter i 3 måneder). I 2018 udgjorde cancerpatienter 14 pct. af brugerne med et forbrug over anbefaling og 13 pct. af brugerne med et u hensigtsmæssigt højt forbrug. Dertil kommer, at der på trods af anbefalingen om at bruge depotformuleringer, er en stor andel af langtidsbrugere af opioider, der udelukkende er i behandling med korttidsvirkende opioider. I 2022 udgjorde denne andel omkring 20 pct. af alle langtidsbrugere (9,30,31,32).

⁶ <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2017/ny-udleveringsstatus-for-visse-opioider-traeder-i-kraft-den-1-januar-2018/>

I juli 2022 har regeringen udgivet en ny strategi på smerteområdet, der er en handleplan målrettet patienter med kroniske smerter. Strategien sætter øget fokus på smerteområdet og de mange indsatser, som allerede findes i dag. Herudover iværksættes nye initiativer til gavn for kroniske smertepatienter (33).

Overordnede synspunkter

Behandling med opioider medfører en række bivirkninger og ulemper på langt sigt, såsom udvikling af tolerans og afhængighed. Effekten af opioider på kroniske smerter er beskedent, og på længere sigt synes behandlingen ikke at øge funktionsniveauet. Derimod tyder det på, at aftrapning af opioider både vil reducere smerterne og forbedre funktionsniveau og helbredsrelateret livskvalitet (2,3,4,5,7,14).

Der har over de senere år været stor fokus og bevågenhed på at begrænse brugen af opioider, og der er også generelt set et fald i antallet af opioidbrugere og i antallet af brugere, der er i langvarig behandling med opioider i mere end 6 måneder. Vi vurderer dog, at der på trods af dette fald stadig er uhensigtsmæssige forbrugsmønstre. Dette gælder blandt andet, når vi ser på mængden af opioid, hvor hver fjerde opioidbruger i 2021 fik mængder, der er større end hvad Sundhedsstyrelsen anbefaler. Tidligere tal fra 2018 har vist, at størstedelen af disse patienter havde non-maligne smerter, og cancerpatienter udgjorde kun en mindre andel. Ved behov for behandling med opioid er der anbefalinger om at vælge langtidsvirkende opioider, der giver døgndækkende virkning, færre gennembrudssmerter og mindre euforiserende effekt i forhold til de korttidsvirkende opioider med større afhængighedspotentiale. På trods af denne anbefaling ser vi fortsat, at der er en stor andel (omkring 20 pct.) af langtidsbrugere, der er i vedvarende behandling med udelukkende korttidsvirkende opioider. Dette vurderer vi er uhensigtsmæssigt, og denne behandling kunne med fordel være seponeret eller omlagt til anden smertebehandling. Også her er andelen af cancerpatienter lille. Samlet vurderer vi derfor, at der på trods af forskellige initiativer og fald i antallet af brugere, fortsat er et irrationelt forbrugsmønster af opioider.

Vi ønsker med dette forslag at tilskynde til en mere rationel anvendelse af opioider og understøtte anbefalingerne om, at opioider udelukkende skal anvendes, når der ikke er andre behandlingsmuligheder, og at der som udgangspunkt skal anvendes langtidsvirkende opioider.

På trods af det irrationelle forbrug og den nærliggende risiko for misbrug, der knytter sig til al behandling med opioider, er det dog fortsat vores vurdering, at det er vigtigt for smertebehandlingen i Danmark, at der er adgang til opioidbehandling med generelt tilskud.

Vi lægger derfor op til at klausulere det generelle tilskud til udvalgte langtidsvirkende opioider til *behandling af smerter, hvor relevant non-opioid behandling har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres*, for på denne måde at støtte op om anbefalingen om, at førstevalgsbehandlingen af smerter er relevant non-farmakologisk og farmakologisk non-opioid behandling. For depotplastre foreslår vi derudover, at det i klausulen præciseres, at disse alene kan ordineres med generelt tilskud, når behandling med orale opioider ikke er mulig.

Vi lægger også op til at klausulere det generelle tilskud til udvalgte korttidsvirkende opioider til *kortvarig behandling af opioid-krævende smerter samt til behandling af gennembrudssmerter*. Det sker for at understøtte anbefalingerne om at anvende langtidsvirkende opioider, hvor det er relevant og rationelt - både i behandlingen af non-maligne smerter og cancersmerter - og begrænse brugen af korttidsvirkende opioider til kortvarig behandling af non-maligne smerter. Ved cancersmerter, hvor målet med smertebehandlingen er at lindre symptomer i så vidt omfang som muligt, anvendes korttidsvirkende opioider i kortest mulig tid i behandlingen af gennembrudssmerter.

Begrundelser

Der gøres opmærksom på, at de behandlingspriser, som er anført nedenfor, er de gennemsnitlige laveste behandlingspriser per døgn, jf. bilag C. Gennemsnitlig laveste enhedspris er ligeledes angivet, hvor disse er relevante.

Nærliggende risiko for misbrug af opioider og risiko for førstevalg

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsen, at der, medmindre ganske særlige forhold foreligger, ikke kan ydes generelt tilskud til et lægemiddel, hvis der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug, uanset det efter Lægemedelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet, jævnfør medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 7.

Det er vores vurdering, at der er nærliggende risiko for, at opioider gøres til genstand for misbrug. Det gælder både langtidsvirkende og korttidsvirkende opioider i samtlige lægemiddelformer, om end risikoen formentlig er mere udtalt for de korttidsvirkende opioider. Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at alle opioider ifølge Sundhedsstyrelsen har afhængighedspotentiale, og det ikke er muligt at sige, om der er forskelle i afhængighedspotentiale imellem de enkelte opioider. Risikoen for afhængighed gælder både fysisk afhængighed, der kan opstå allerede efter dage til få uger samt psykisk afhængighed, der forekommer mere sjældent end fysisk afhængighed (1,2,3,4,6,7,14,19).

Det fremgår også af medicintilskudsbekendtgørelsen, at der, medmindre ganske særlige forhold foreligger, ikke kan ydes generelt tilskud til et lægemiddel, hvis der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset det efter Lægemedelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet, jævnfør medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 5.

Det er vores vurdering, at der er risiko for, at opioider anvendes som førstevalg hos patienter med moderate til stærke smerter uden, at der er forsøgt tilstrækkelige non-farmakologiske tiltag og farmakologisk behandling med andre lægemidler i henhold til anbefalingerne. For alle smertetyper foreligger der anbefalinger om at starte smertebehandlingen med andre lægemidler, før opioider tages i brug.

I behandlingen af akutte smerter er det kun ved utilstrækkelig effekt eller kontraindikation af andre lægemidler (paracetamol og/eller NSAID), at opioider kan overvejes. Desuden bør non-farmakologiske tiltag være overvejet. Behandlingen bør være kortvarig og sjældent vare mere end 7 dage (1,2,4,16).

I behandlingen af kroniske non-maligne smerter er opioider kun relevant for en undergruppe af patienter og også først efter at der er forsøgt anden behandling med paracetamol og eventuelt NSAID. Smertestillende lægemidler kan ikke stå alene hos patienter med kroniske non-maligne smerter, og non-farmakologiske tiltag såsom træning og sygdomsmestring bør være en integreret del af behandlingen. Smerter, der kommer i forlængelse af aktivitet, skal også primært reguleres ved non-farmakologiske tiltag. Der er klare anbefalinger om at optimere non-farmakologisk og anden farmakologisk non-opioid behandling fremfor at opstarte behandling med opioider, ligesom der bør udvises stor tilbageholdenhed med brugen. Opioidbehandling bør aldrig være førstevalg, da balancen mellem effekt og bivirkninger ved langtidsbehandling er uhensigtsmæssig for de fleste patienter. Effekten på funktionsniveauet er beskedent, og på længere sigt synes behandlingen ikke at øge funktionsniveauet. Det er kun få patienter med svære invaliderende smerter uden effekt af non-opioid behandling, hvor opioider kan være indiceret. Gennemsnitligt får 10 pct. klinisk relevant effekt i løbet af 3-6 måneder i forhold til placebo. For patienter med kroniske non-maligne smerter i opioidbehandling er der klare anbefalinger om systematisk opfølgning ved opstart på opioid-behandling, ved stabil opioid-

behandling og ved patienter med behov for dosisøgning, ligesom der er klare anbefalinger om at aftrappe behandling med opioider (1,2,3,4,6,7,14).

For de korttidsvirkende opioider vurderer vi endvidere, at der er risiko for, at de anvendes til vedvarende behandling af non-maligne smerter, hvor behandlingen burde have været seponeret eller omlagt til behandling med langtidsvirkende opioider.

De korttidsvirkende opioider har en plads i behandlingen af akutte smerter og gennembrudssmerter. Denne behandling bør dog være kortvarig både ved non-maligne smerter og cancersmerter. Såfremt behandlingen forventes at vare mere end en uge, anbefales det at opstarte med langtidsvirkende opioider, ligesom smertebehandling med korttidsvirkende opioider i mere end et par dage anbefales at blive omlagt til langtidsvirkende opioider. Der er generel enighed om at vælge langtidsvirkende orale opioider, der giver døgn-dækkende virkning, færre gennembrudssmerter og mindre euforiserende effekt i forhold til de korttidsvirkende opioider med større afhængighedspotentiale (1,2,4,14).

Over de senere år har der været stor fokus på at begrænse forbruget af opioider. Antallet af personer, der er i langtidsbehandling med opioider i 6 måneder eller derover er faldet fra ca. 184.000 personer i 2016 til 123.000 personer i 2021 svarende til godt 33 pct. Dog vurderer vi, at der fortsat er uhensigtsmæssig brug af opioider i smertebehandlingen. Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at omkring 20 pct. af alle patienter med kronisk non-maligne smerter, der i 2022 havde et forbrug i 6 måneder eller derover, udelukkende var i behandling med korttidsvirkende opioider. Disse data indikerer, at korttidsvirkende opioider anvendes til vedvarende behandling af smerter, hvor behandlingen burde have været seponeret eller omlagt til anden smertebehandling (9,32).

Vi vurderer endvidere, at der også er et uhensigtsmæssigt brug af opioider, idet patienter med non-maligne smerter tager højere doser end anbefalet. Vi lægger i denne vurdering vægt på, at 25 pct. af alle brugere af opioider i 2021 havde et forbrug over hvad Sundhedsstyrelsen anbefaler (>50-100 mg morfinækvivalenter i tre måneder) eller et uhensigtsmæssigt højt forbrug (>100 mg morfinækvivalenter i tre måneder). Dosis bør hos patienter med kroniske nociceptive smerter begrænses til højst 100 mg morfinækvivalenter pr. døgn, da højere doser sjældent giver yderligere smertelindring, men derimod større risiko for alvorlige bivirkninger. Der er ligeledes anbefalinger om at overveje aftrapping af patienter i behandling med 100 mg morfinækvivalenter eller mere fremfor at fortsætte med uændret dosis (6,32). Sådanne anvendelser er, med henvisning til misbrugsrisikoen og ovennævnte anbefalinger, uhensigtsmæssige.

Opioider kan med henvisning til medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 5 og nr. 7, dermed ikke oppebære generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud med mindre ganske særlige forhold foreligger.

Vi vurderer imidlertid, at ganske særlige forhold gør sig gældende for de lægemidler, som vi nedenfor indstiller til generelt klausuleret tilskud til udvalgte patientgrupper.

I vurderingen af at ganske særlige forhold gør sig gældende for de konkrete patientgrupper, lægger vi vægt på, at der er en gruppe patienter med moderate og stærke opioid-krævende smerter, hvor farmakologisk behandling med opioider er rekommanderet og udgør en uundværlig del af smertebehandlingen, og der derfor er brug for, at disse lægemidler er tilgængelige med generelt tilskud.

Vi vurderer endvidere, at der foreligger klare, entydige og specifikke anbefalinger om konservativ anvendelse af opioider i smertebehandlingen i Danmark som refereret ovenfor, og at disse anbefalinger sender et klart

signal om, at behandling med opioider først bør iværksættes efter grundig smerteanamnese, og kun når relevant non-farmakologisk eller non-opioid behandling ikke er mulig. Desuden anbefales generelt, at al behandling med opioider bør være i kortest mulig tid og lavest mulige dosis, og at behandlingen revurderes med jævne mellemrum (1,2,3,4,5,6,7,14).

Med afsæt i ovennævnte anbefalinger vurderer vi, at ovenstående ganske særlige forhold for de langtidsvirkende opioider imidlertid kun gør sig gældende til behandling af smerter hos patienter, hvor relevant non-opioid behandling har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres, og for de korttidsvirkende opioider kun, når de anvendes til kortvarig behandling af opioid-krævende smerter, hvorfor vi overordnet set indstiller, at det generelle tilskud klausuleres til disse patienter.

Med vores anbefaling om overordnet at klausulere det generelle tilskud til disse patienter, vurderer vi, at vi understøtter rationel opioidbehandling i Danmark og målretter tilskuddet til de patientgrupper, hvor behandlingen er rationel.

Ad 1, 2 og 3 - Langtidsvirkende orale lægemidler med indhold af morfin, oxycodon og tramadol

Godkendte indikationer

Denne gruppe af langtidsvirkende orale opioider omfatter morfin depottabletter og -kapsler, oxycodon depottabletter samt tramadol depottabletter og -kapsler.

Morfin depottabletter og -kapsler er godkendt til behandling af kroniske stærke smerter. Oxycodon depottabletter er godkendt til moderate til stærke smerter, der ikke responderer på non-opioide analgetika og tramadol depottabletter og -kapsler er godkendt til moderate til stærke smerter (34).

Behandlingsvejledninger og rekommandationer

Ved akutte nociceptive smerter bør behandling med opioider kun overvejes i de tilfælde, hvor der er utilstrækkelig effekt eller kontraindikation af anden non-opioid behandling, der bør være afprøvet først. Ved kroniske non-maligne smerter skal non-farmakologisk og anden farmakologisk non-opioid behandling optimeres fremfor at opstarte behandling med opioider. Der bør udvises stor tilbageholdenhed med brugen - opioider er generelt ikke egnede, og som hovedregel bør det helt undgås at afprøve opioid til disse patienter. Opioider kan være indiceret hos få patienter med svære invaliderende smerter, hvor der ikke er effekt af anden non-opioid behandling. Hos patienter med cancersmerter kan det være nødvendigt at supplere med opioider ved utilstrækkelig lindring med anden non-opioid behandling (1,2,3,4,5,6,14,15).

Hvis behandling med opioider er nødvendig, er der generel enighed om at vælge langtidsvirkende orale opioider, der giver døgndækkende virkning, færre gennembrudssmerter og mindre euforiserende effekt i forhold til de korttidsvirkende opioider med større afhængighedspotentiale. Ifølge IRF har alle opioider afhængighedspotentiale, og det er ikke muligt at sige, om der er forskelle i afhængighedspotentialet imellem de enkelte opioider (1,3,4,14,15).

I NRL for akutte muskuloskeletale smerter er langtidsvirkende morfin, oxycodon og tramadol rekommanderet. Sundhedsstyrelsen anbefaler opstart med langtidsvirkende opioider ved forventet behandlingsvarighed på mere end en uge, ligesom styrelsen anbefaler, at smertebehandling med korttidsvirkende opioider i mere end et par dage omlægges til langtidsvirkende opioider. Ved manglende smertestillende effekt ved maksimal døgndosis på 400 mg tramadol anbefales skift til et andet rekommanderet opioid (1).

I *NRL for kroniske nociceptive smerter* er langtidsvirkende orale depotformuleringer af morfin, oxycodon og tramadol alle rekommanderet i særlige tilfælde, da det vurderes usikkert, om balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger er positiv for de fleste patienter med kroniske nociceptive smerter i forhold til ingen behandling med opioider (3).

Af den kliniske retningslinje for smertebehandling med stærke opioider til voksne cancerpatienter i palliativt forløb fremgår, at morfin (både korttidsvirkende og langtidsvirkende) og oxycodon begge anbefales til behandling af moderate til stærke smerter hos cancerpatienter. Tramadol er ikke medtaget, da dette lægemiddel ikke er lige så potent som andre opioider som morfin og oxycodon (5).

Behandlingspriser og forbrug

Gennemsnitlige laveste behandlings- og enhedspriser fremgår af Tabel 1:

Tabel 1: Gennemsnitlige laveste behandlings- og enhedspriser for langtidsvirkende orale opioider med morfin, oxycodon og tramadol.

Opioid	Formulering (produktnavn)	Gennemsnitlige laveste behandlingspriser per døgn (kr.)	Gennemsnitlig laveste enhedspris (kr.)
Morfin	Depottabletter	2,36	1,13 - 27,53
	Depotkapsler (Contalgin Uno)	13,46	6,73 - 19,94
Oxycodon	Depottabletter	3,36	1,05 - 32,57*
Tramadol	Depottabletter	1,16 - 1,36	0,58 - 0,69
	Depotkapsler (Dolol Retard Uno)	6,58 - 7,35	3,29 - 6,95
	Depotkapsler (Gemadol/Tradonal R)	4,12 - 6,18	1,22 - 2,06

*Pris pr. 12. december 2022.

I 2022 indløste 82.300 personer recept på langtidssvirkende morfin, 51.900 personer på oxycodon og 57.600 personer på tramadol (9).

Vores vurdering og begrundelse

Ad 1 og 2 - Depottabletter med indhold af morfin (undtagen Contalgin Uno), depottabletter med indhold af oxycodon, samt depotkapsler og depottabletter med indhold af tramadol

Vi vurderer, at disse langtidsvirkende opioider har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at den behandlingsmæssige værdi står i et rimeligt forhold til prisen, når lægemidlerne anvendes til behandling af smerter, hvor relevant non-opioid behandling har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres.

Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at disse lægemidler er godkendt til behandling af stærke eller moderate til stærke smerter, og at behandling med opioider generelt først er anbefalet, når non-farmakologisk behandling samt behandling med andre non-opioide lægemidler ikke kan anvendes.

Vi lægger endvidere vægt på, at ved behov for behandling med opioid er det de langtidsvirkende opioider, der generelt er anbefalet, da disse giver døgndækkende virkning, færre gennembrudssmerter og mindre euforiserende effekt i forhold til korttidsvirkende opioider med større afhængighedspotentiale, og at morfin, oxycodon og tramadol er ligeværdigt rekommanderet i behandlingen af akutte muskuloskeletale smerter og kroniske nociceptive smerter. Vi lægger ydermere vægt på, at langtidsvirkende morfin og oxycodon begge er anbefalet til behandling af moderate til stærke smerter hos cancerpatienter, og at det ifølge IRF ikke er muligt at sige, om der er forskel i afhængighedspotentiale samt effekt og bivirkninger imellem de enkelte opioider, ligesom vi lægger vægt på, at behandlingspriserne er nogle af de laveste blandt de langtidsvirkende opioider.

Vi er opmærksomme på, at hårde depotkapsler (Dolol Retard Uno) og depotkapsler (Gemadol/Tradonal R) med tramadol er dyrere end depottabletter med indhold af tramadol. For disse lægemidler lægger vi imidlertid vægt på, at patienterne med disse lægemidler kan døgndækkes i en lavere dosis, hvis lav dosering er tilstrækkelig til smertedækning eller ved udtræning. Således findes Dolol Retard Uno i styrkerne 100 mg, 150 mg og 200 mg, som skal administreres én gang dagligt fremfor depottabletterne, der findes i samme styrker, men som skal administreres to gange dagligt. Gemadol/Tradonal R administreres to gange dagligt men findes i lavere styrker (50 mg og 100 mg) i forhold til depottabletter med tramadol (100 mg, 150 mg og 200 mg).

Forbrugsdata viser, at knap 2/3 af salget af langtidsvirkende lægemidler med tramadol er af depottabletter, der er billigere end Dolol Retard Uno og Gemadol/Tradonal R. Desuden anvendes Dolol Retard Uno primært i styrkerne 100 mg og 150 mg og Gemadol/Tradonal R primært i styrken 50 mg, hvilket understøtter, at patienter i behandling med disse dyrere lægemidler ikke kan anvende de billigere depottabletter. Vi vurderer med henvisning hertil, at prisen for Dolol Retard Uno samt Gemadol/Tradonal R på trods af den højere behandlingspris i forhold til depottabletterne står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter omfattet af den anbefalede klausul.

Vi er endelig opmærksomme på, at der er forskelle i priserne for de forskellige styrker af samme lægemiddel. Den gennemsnitlige laveste enhedspris for 200 mg morfin depottabletter er for eksempel væsentlig højere end ved dosering med 3 * 60 mg. Doseringen i smertebehandlingen er meget individuel og skal titreres i forhold til effekt og bivirkninger for den enkelte. Der er personer, der har brug for en lavere eller højere dosis end gennemsnitsdosis, ligesom det er vigtigt, at der er mulighed for smidig op- og nedtitrering af behandlingen med samme lægemiddel(form). Vi vurderer med henvisning hertil, at priserne for de forskellige styrker af samme lægemiddel står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter omfattet af den anbefalede klausul.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende, som betyder, at disse lægemidler ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul.

Med ovenstående begrundelser og med henvisning til det under overskriften "Nærliggende risiko for misbrug af opioider og risiko for førstevalg" anførte, anbefaler vi, at depottabletter med indhold af morfin (undtagen Contalgin Uno), depottabletter med indhold af oxycodon og depotkapsler og depottabletter med indhold af tramadol ændrer tilskudsstatus til generelt klausuleret tilskud til behandling af smerter, hvor relevant non-opioid behandling har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres.

Ad 3 - Depotkapsler med indhold af morfin (Contalgin Uno)

Vi vurderer, at prisen for Contalgin Uno ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi. Dette gælder, når vi stiller Contalgin Uno med behandlingsprisen på 13,46 kr. overfor morfin depottabletter med behandlingspriser på 2,36 kr. som vi indstiller til generelt klausuleret tilskud.

Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at behandlingsprisen for Contalgin Uno er højere end behandlingsprisen for morfin depottabletter, som vi indstiller til generelt klausuleret tilskud, og som vi vurderer, er relevante behandlingsalternativer.

Vi finder ikke, at det er muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Contalgin Uno opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud. Begrundelserne er som ovenfor anført.

På denne baggrund og med henvisning til det under overskriften "Nærliggende risiko for misbrug af opioider og risiko for førstevalg" anførte, anbefaler vi, at Contalgin Uno bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

Ad 4 og 5 - Langtidsvirkende orale lægemidler med indhold af metadon

Godkendte indikationer

Metadon oral opløsning og tabletter 5 og 10 mg er godkendt til behandling af stærke smerter og substitutionsbehandling ved opioidafhængighed. Tabletter i styrkerne 20 og 40 mg er godkendt til symptomatisk behandling af svære kroniske smerter, som kun kan lindres tilstrækkeligt med opioidanalgetika (34).

Substitutionsbehandling ved opioidafhængighed foregår i kommunalt regi, og det er kommunernes ansvar at tilbyde vederlagsfri lægelig behandling med afhængighedsskabende lægemidler i forbindelse med substitutionsbehandling (35). Metadon til substitutionsbehandling bliver derfor udleveret på behandlingscentre og ikke på apoteket efter recept. Denne del af indikationen er derfor ikke omfattet af denne revurdering.

Behandlingsvejledninger og rekommandationer

IRF skriver, at metadon har en meget lang halveringstid, som kan variere meget fra patient til patient, og behandling med metadon bør kun iværksættes af læger med særlig erfaring med dette præparat. Egen læge kan være den ansvarlige læge efter patienten er færdigbehandlet fra smertecenter eller smerteklinik.

Metadon bør udelukkende gives som en stabil behandling ved kroniske nociceptive smerter og bør aldrig anvendes til akut smertebehandling. Metadon indgår ikke i rekommandationslisten for behandling af kroniske non-maligne smerter, da der er tale om specialiseret behandling. Lægemidlet anvendes i stigende omfang i den palliative smertebehandling og har endvidere en plads i behandlingen af cancersmerter. Metadon kan bruges til at behandle blandede smertetilstande af nociceptiv og neuropatisk karakter (2,4,5,7).

Af den kliniske retningslinje for smertebehandling med stærke opioider til voksne cancerpatienter i palliativt forløb fremgår, at metadon har sammenlignelig analgetisk effekt med andre stærke opioider, men det tilrådes, at metadonbehandling håndteres af klinikere, der har erfaring med metadonbehandling på grund af dets særlige farmakokinetiske profil. Metadon er et alternativ, hvis der ikke er tilstrækkelig smertelindring med morfin eller oxycodon (5).

Behandlingspriser og forbrug

Den gennemsnitlig laveste behandlingspris per døgn for metadon tabletter er 1,65 kr. og for oral opløsning 1,20 kr.

Halvdelen af salget af metadon er til privatpersoner med receptindløsning på apotek. Resten af salget er til substitutionsbehandling. I 2022 indløste 8.500 personer recept på lægemidler med metadon.

Vores vurdering og begrundelse

Vi vurderer, at lægemidler med indhold af metadon har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og at den behandlingsmæssige værdi står i et rimeligt forhold til prisen, når lægemidlerne anvendes til behandling af smerter, hvor relevant non-opioid behandling har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres.

Vi lægger ved vores vurdering vægt på, at metadon er godkendt til behandling af stærke smerter, og at behandling med opioider generelt anbefales, når non-farmakologisk behandling samt behandling med andre non-opioide lægemidler ikke kan anvendes. Vi lægger endvidere vægt på, at metadon har en plads i behandlingen af kroniske non-maligne smerter samt cancersmerter, og at metadon har sammenlignelig analgetisk effekt med andre opioider, som vi indstiller til at bevare generelt klausuleret tilskud, ligesom vi lægger vægt på, at behandlingspriserne for metadon (1,20 kr. - 1,65 kr.) er på niveau med behandlingspriserne for langtidsvirkende morfin (undtagen Contalgin Uno), oxycodon og tramadol (1,16 kr. - 7,35 kr.), som vi anbefaler får generelt klausuleret tilskud. Vi er opmærksomme på, at behandling med metadon er specialistbehandling. Det er dog vores kliniske erfaring, at opstart af metadon varetages af specialister på smertecentre eller smerteklinikker, når andre opioider ikke kan anvendes og som sådan er et rationelt præparatvalg.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende, som betyder, at disse lægemidler ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul.

På denne baggrund og med henvisning til det under overskriften "Nærliggende risiko for misbrug af opioider og risiko for førstevalg" anførte, anbefaler vi, at metadon tabletter og oral opløsning ændrer tilskudsstatus til generelt klausuleret tilskud til behandling af smerter, hvor relevant non-opioid behandling har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres.

Ad 6 - Buprenorfin resoribletter

Godkendte indikationer

Buprenorfin resoribletter er godkendt til lindring af svære smerter, for eksempel efter kirurgiske indgreb eller læsioner, myokardieinfarkt og ved cancer (34).

Behandlingsvejledninger og rekommandationer

I *NRL for akutte muskuloskeletale smerter* er buprenorfin resoribletter rekommanderet i særlige tilfælde til patienter, der ikke kan indtage tabletter. Det er Sundhedsstyrelsens vurdering, at der kan opnås klinisk relevant effekt hos patienter med akutte muskuloskeletale smerter (1).

I *NRL for kroniske nociceptive smerter* er buprenorfin resoribletter ikke rekommanderet, da det ikke har været muligt at identificere evidens for effekt af behandling af kroniske nociceptive smerter. Selvom

Sundhedsstyrelsen ikke finder tilstrækkeligt grundlag til at rekommandere behandling i almen praksis vurderer styrelsen, at buprenorfin kan være anvendeligt i specialistregi for enkelte patienter (3). Buprenorfin resoribletter er ikke omtalt i *NKR for smertebehandling med stærke opioider til voksne cancerpatienter i palliativt forløb*.

Behandlingspriser og forbrug

Den gennemsnitlig laveste behandlingspris per døgn for buprenorfin resoribletter er 14,58 kr. - 17,76 kr.

I 2022 indløste 2.200 personer recept på buprenorfin resoribletter (9).

Vores vurdering og begrundelse

Vi vurderer, at resoribletter med indhold af buprenorfin har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at den behandlingsmæssige værdi står i et rimeligt forhold til prisen, når lægemidlerne anvendes til behandling af smerter, hvor relevant non-opioid behandling har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres og hvor behandling med orale opioider i fast formulering ikke er mulig.

Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at buprenorfin resoribletter er godkendt til lindring af svære smerter, og at behandling med opioider generelt anbefales, når non-farmakologisk behandling samt behandling med andre non-opioide lægemidler ikke kan anvendes.

Vi lægger ved vores vurdering endvidere vægt på, at buprenorfin resoribletter er rekommanderet i særlige tilfælde til patienter med akutte muskuloskeletale smerter, der ikke kan indtage tabletter. Hos denne patientgruppe kan der opnås klinisk relevant effekt. Vi er opmærksomme på, at buprenorfin resoribletter ikke er rekommanderet til behandling af kroniske smerter i almen praksis, men lægger vægt på, at lægemidlet ifølge Sundhedsstyrelsen kan være anvendeligt i specialistregi for enkelte patienter (1,3).

Behandlingsprisen for buprenorfin resoribletter er væsentligt højere end behandlingspriserne for langtidsvirkende faste lægemiddelformuleringer med morfin, oxycodon samt tramadol, som vi indstiller til generelt klausuleret tilskud. Vi mener derfor, at prisen for buprenorfin resoribletter kun står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter, der ikke kan behandles med faste formuleringer.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende, som betyder, at lægemidlerne ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul.

På denne baggrund og med henvisning til det under overskriften "Nærliggende risiko for misbrug af opioider og risiko for førstevalg" anførte, anbefaler vi, at buprenorfin resoribletter ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud til behandling af smerter, hvor relevant non-opioid behandling har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres og, hvor behandling med orale opioider i fast formulering ikke er mulig.

Ad 7, 8, 9 og 10 - Korttidsvirkende lægemidler med indhold af morfin, oxycodon og tramadol

Godkendte indikationer

Denne gruppe af korttidsvirkende orale opioider omfatter morfin tabletter, orale dråber og opløsning, oxycodon tabletter, kapsler, smeltetabletter og oral opløsning samt tramadol tabletter, kapsler, orale dråber, brusetabletter og suppositorier.

Korttidsvirkende morfin er godkendt til behandling af stærke smerter. Korttidsvirkende oxycodon er godkendt til behandling af moderate til stærke smerter, der ikke responderer på non-opioide analgetika og korttidsvirkende tramadol til behandling af moderate til stærke smerter (34).

Behandlingsvejledninger og rekommandationer

Ifølge IRF har alle opioider afhængighedspotentiale, og denne risiko er større med de korttidsvirkende end de langtidsvirkende opioider ved længere tids behandling. Af denne grund er der anbefaling om i udgangspunktet at tilrettelægge behandling med langtidsvirkende opioider i faste doseringer. Hvis behandling med korttidsvirkende opioider er nødvendig, skal denne være kortvarig, og såfremt behandlingen forventes at vare mere end en uge, anbefales det at opstarte med langtidsvirkende opioider, ligesom smertebehandling med korttidsvirkende opioider i mere end et par dage anbefales at blive omlagt til langtidsvirkende opioider (1,3,4,6,14,15,19).

Ved akutte smerter kan behandling med morfin ifølge *Smerteguiden* komme på tale, hvis der er utilstrækkelig effekt af eller kontraindikation med førstevalgsbehandlingen med paracetamol og/eller NSAID. Korttidsvirkende opioider finder særlig anvendelse i behandlingen af akutte muskuloskeletale smerter af moderat til svær grad med en formodet degenerativ komponent. Denne behandling bør være kortvarig (1,4).

Korttidsvirkende opioider er reserveret til akutte forværringer i en eksisterende kronisk smertetilstand. Også ved cancersmerter kan korttidsvirkende opioider være nødvendige til behandling af gennembrudssmerter (3,4,5).

I *NRL for akutte muskuloskeletale smerter* er korttidsvirkende morfin, oxycodon og tramadol alle tre rekommanderet (1).

Korttidsvirkende opioider er ikke blevet særskilt behandlet i *NRL for kroniske nociceptive smerter*, men følger rekommandationerne i *NRL for akutte muskuloskeletale smerter* (3).

Af den kliniske retningslinje for smertebehandling med stærke opioider til voksne cancerpatienter i palliativt forløb fremgår, at hurtigtvirkende opioid (eksempelvis oral morfin) skal anvendes ved gennembrudssmerter (5).

Behandlingspriser og forbrug

Gennemsnitlige laveste behandlings- og enhedspriser fremgår af Tabel 2:

Tabel 2: Gennemsnitlige laveste behandlings- og enhedspriser for korttidsvirkende orale opioider med morfin, oxycodon og tramadol.

Opioid	Formulering (produkt navn)	Gennemsnitlige laveste behandlingspriser per døgn (kr.)	Gennemsnitlig laveste enhedspris (kr.)*
Morfin	Tabletter	5,86 - 7,44	1,24 - 2,93
	Oral opløsning (2 mg/ml)	46,80	1,56
	Oral opløsning i enkelt dosisbeholder (10 mg og 30 mg)	23,34	6,11** - 11,67
	Orale dråber (20 mg/ml)	18,06	6,02
Oxycodon	Kapsler/tabletter	3,40 - 4,55	0,85 - 4,10

Opioid	Formulering (produkt navn)	Gennemsnitlige laveste behandlingspriser per døgn (kr.)	Gennemsnitlig laveste enhedspris (kr.)*
	Smeltetabletter	14,20 - 23,24	2,84 - 10,73
	Oral opløsning (1 hhv. 10 mg/ml)	13,95 - 24,40	0,61 - 5,58
Tramadol	Kapsler/tabletter	1,76 - 2,64	0,44
	Orale dråber (100 mg/ml)	13,52 - 20,28	6,76
	Brusetabletter	57,52 - 86,28	14,38
	Suppositorier	15,70 - 23,55	7,85

* For flydende formuleringer afspejler den gennemsnitlige laveste enhedspris prisen pr. ml.

** Pris pr. 24. september 2018.

I 2022 indløste 91.700 personer recept på korttidsvirkende morfin, 67.200 personer på oxycodon og 81.000 personer på tramadol (9).

Vores vurdering og begrundelse

Ad 7 - Tabletter med indhold af morfin, kapsler og tabletter med indhold af oxycodon, samt kapsler og tabletter med indhold af tramadol

Vi vurderer, at disse korttidsvirkende opioider har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at den behandlingsmæssige værdi står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlerne anvendes til kortvarig behandling af opioid-krævende smerter samt til gennembrudssmerter.

Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at disse lægemidler er godkendt til behandling af stærke eller moderate til stærke smerter, og at kortvarig behandling kan være relevant hos patienter med akut opståede smerter og til gennembrudssmerter, når der ikke er effekt af andre non-opioide analgetika.

Vi lægger endvidere vægt på, at ved behov for korttidsvirkende opioid, er morfin, oxycodon og tramadol generelt anbefalet, og disse opioider er ligeværdigt rekommanderet i behandlingen af akutte muskuloskeletale smerter og kroniske nociceptive smerter. Vi lægger desuden vægt på, at korttidsvirkende morfin er anbefalet til behandling af gennembrudssmerter hos cancerpatienter, og at det ifølge IRF ikke er muligt at sige, om der er forskel i afhængighedspotentialet mellem de forskellige opioider, ligesom vi lægger vægt på, at behandlingspriserne er nogle af de laveste blandt de korttidsvirkende opioider.

Vi er opmærksomme på, at behandlingsprisen for de faste lægemiddelformer af tramadol (1,76 kr. - 2,64 kr.) er lavere end for morfin og oxycodon (3,40 kr. - 7,44kr.). Vi vurderer dog, at det er vigtigt, at der er flere korttidsvirkende opioider end tramadol med generelt klausuleret tilskud, da der for de forskellige opioider kan være forskel i balancen mellem effekt og bivirkninger for den enkelte.

Vi er også opmærksomme på, at der er forskelle i priserne for de forskellige styrker af morfin og oxycodon kapsler og tabletter. Doseringen i smertebehandlingen er meget individuel og skal titreres i forhold til effekt og bivirkninger for den enkelte. Forbrugstal viser endvidere, at højere og dyrere styrker af disse lægemidler udgør en lille andel af den samlede solgte mængde. Vi vurderer med henvisning hertil, at priserne på de forskellige styrker af samme lægemiddel står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter omfattet af den anbefalede klausul.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for morfin tabletter, oxycodon kapsler og tabletter samt tramadol kapsler og tabletter, som betyder, at lægemidlerne ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul.

Med ovenstående begrundelser og med henvisning til det under overskriften "Nærliggende risiko for misbrug af opioider og risiko for førstevalg" anførte, anbefaler vi, at morfin tabletter, oxycodon kapsler og tabletter samt tramadol kapsler og tabletter ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud til kortvarig behandling af opioid-krævende smerter samt til behandling af gennembrudssmerter.

Ad 8 - Orale dråber og oral opløsning i enkeltdosisbeholder med indhold af morfin, smeltetabletter og oral opløsning med indhold af oxycodon samt orale dråber og suppositorier med indhold af tramadol

Vi vurderer, at disse lægemidler har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at den behandlingsmæssige værdi står i et rimeligt forhold til prisen, når lægemidlerne anvendes til kortvarig behandling af opioid-krævende smerter samt til behandling af gennembrudssmerter. I begge tilfælde dog kun, hvor behandling med orale opioider i fast lægemiddelform ikke er mulig.

Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at morfin, oxycodon og tramadol er ligeværdigt rekommanderede.

Behandlingsprisen for morfin orale dråber og oral opløsning i enkeltdosisbeholder, oxycodon smeltetabletter og oral opløsning samt tramadol orale dråber og suppositorier (13,95 kr. - 24,40 kr.) er væsentligt højere end behandlingspriserne for tabletter og kapsler med indhold af morfin, oxycodon og tramadol (1,76 kr. - 7,44 kr.), som vi indstiller til generelt klausuleret tilskud. Vi mener derfor, at prisen for morfin orale dråber og oral opløsning i enkeltdosisbeholder, oxycodon smeltetabletter og oral opløsning samt tramadol orale dråber og suppositorier kun står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter, der ikke kan behandles med korttidsvirkende lægemidler med morfin, oxycodon samt tramadol i fast lægemiddelform.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for disse lægemidler, som betyder, at lægemidlerne ikke kan få generelt klausuleret tilskud til klausulen ovenfor.

På denne baggrund og med henvisning til det under overskriften "Nærliggende risiko for misbrug af opioider og risiko for førstevalg" anførte, anbefaler vi, at morfin orale dråber oral opløsning i enkeltdosisbeholder, oxycodon smeltetabletter og oral opløsning samt tramadol orale dråber og suppositorier bevarer generelt klausuleret tilskud, men ændrer tilskudsklausul til kortvarig behandling af opioid-krævende smerter samt til behandling af gennembrudssmerter. I begge tilfælde dog kun, hvor behandling med orale opioider i fast lægemiddelform ikke er mulig.

Ad 9 og 10 - Oral opløsning med indhold af morfin (undtagen enkeltdosisbeholder) og brusetabletter med indhold af tramadol

Vi vurderer, at prisen for disse lægemidler ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi.

Dette gælder, når vi stiller morfin oral opløsning og tramadol brusetabletter med behandlingspriser på henholdsvis 46,80 kr. og 57,52 - 86,28 kr. overfor morfin orale dråber og oral opløsning i enkeltdosisbeholder, oxycodon smeltetabletter og oral opløsning samt tramadol orale dråber og suppositorier med behandlingspriser på 13,95 kr. - 24,40 kr., som vi indstiller til generelt klausuleret tilskud.

Vi lægger i denne vurdering vægt på, at morfin, oxycodon og tramadol er ligeværdigt rekommanderet, og at behandlingsprisen for morfin oral opløsning (undtagen enkeltdosisbeholder) samt tramadol brusetabletter er højere end for andre korttidsvirkende lægemidler med morfin, oxycodon og tramadol i ikke-faste formuleringer samt tramadol suppositorier, som vi indstiller til generelt klausuleret tilskud, og som vi vurderer er relevante behandlingsalternativer hos de patienter, hvor behandling med oralt korttidsvirkende opioid i fast formulering ikke er mulig.

Vi finder ikke, at det er muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, disse lægemidler opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen er som ovenfor anført.

På denne baggrund og med henvisning til det under overskriften "Nærliggende risiko for misbrug af opioider og risiko for førstevalg" anførte, anbefaler vi, at det generelt klausulerede tilskud til tramadol brusetabletter bortfalder og morfin oral opløsning (undtagen enkeltdosisbeholder) bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

Ad 11, 12 og 13 Depotplastre med indhold af fentanyl og buprenorfin

Godkendte indikationer

I denne gruppe indgår depotplastre med fentanyl og buprenorfin i forskellige styrker.

Fentanyl depotplastre er godkendt til børn over 2 år og voksne til langtidsbehandling af svære kroniske opioid-krævende smerter. Buprenorfin depotplastre i styrker op til 20 mikrogram/time er godkendt til behandling af opioid-krævende non-maligne, moderate smerter, mens styrkerne fra 35 mikrogram/time og derover er godkendt til moderate til svære cancersmerte og svær smerte, som ikke reagerer på non-opioide analgetika (34).

Fentanyl depotplastre kan doseres hver 2. til 3. dag og buprenorfin depotplastre hver 4. til 7. dag (1,3).

Behandlingsvejledninger og rekommandationer

Både i behandlingen af akutte og kroniske nociceptive smerter bør smerteplastre kun anvendes, når oralt indtag ikke er muligt, for eksempel ved kvalme, opkast og synkebesvær eller eventuelt hvor særlige indikationer er gældende af praktiske årsager som for eksempel kompliance ved demens. Depotplastre er ligeledes et alternativ hos cancerpatienter, der ikke længere kan tage medicin gennem munden.

Begrænsningen i anbefalingen skyldes, at depotplastre er sværere at dosisjustere i forhold til orale lægemiddelformer, og at der er rapporteret utilsigtede hændelser i Dansk Patientsikkerheds Database, der har resulteret i overdosering og underdosering. Derudover er misbrugspotentialet fortsat til stede ved depotplastre (1,2,3,4,8).

I *NRL for akutte muskuloskeletale smerter* er fentanyl og buprenorfin depotplastre rekommanderet i særlige tilfælde til patienter, som ikke tolererer oral behandling (1).

I *NRL for kroniske nociceptive smerter* er fentanyl og buprenorfin depotplastre rekommanderet i særlige tilfælde på lige fod med langtidsvirkende morfin, oxycodon og tramadol i fast form, da det vurderes usikkert, om balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger er positiv for de fleste patienter med kroniske nociceptive smerter i forhold til ingen behandling med opioider (3).

Af den kliniske retningslinje for smertebehandling med stærke opioider til voksne cancerpatienter i palliativt forløb fremgår, at fentanyl depotplastre er anbefalet på lige fod sammen med morfin og oxycodon til

behandling af moderate til stærke smerter. Der er ikke tilstrækkelig evidens for at buprenorfin depotplastre har samme smertestillende effekt som andre opioider som fentanyl, morfin og oxycodon (5).

Behandlingspriser og forbrug

Gennemsnitlige laveste behandlings- og enhedspriser fremgår af Tabel 3:

Tabel 3: Gennemsnitlige laveste behandlings- og enhedspriser for depotplastre med fentanyl og buprenorfin.

Opioide	Styrke (µg/time)	Gennemsnitlige laveste behandlingspriser per døgn (kr.)	Gennemsnitlig laveste enhedspris (kr.)
Fentanyl	12,5	2,81	8,43
	25	5,20	15,60
	50	5,69	17,08
	75	7,71	23,12
	100	8,39	25,16
Buprenorfin	5	4,29	30,06
	10	3,11	21,76
	15	7,20	50,43
	20	3,67	25,66
	35	10,35	41,39
	52,5	13,63	54,53
	70	23,29	93,17

I 2022 indløste 13.100 personer recept på depotplastre med fentanyl og 11.000 personer på depotplastre med buprenorfin (9).

Vores vurdering og begrundelse

Vi vurderer, at fentanyl og buprenorfin depotplastre har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at den behandlingsmæssige værdi står i et rimeligt forhold til prisen, når lægemidlerne anvendes til behandling af smerter, hvor relevant non-opioid behandling har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres, og hvor behandling med orale opioider ikke er mulig.

Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at disse depotplastre er godkendt til behandling af moderate til svære opioid-krævende non-maligne smerter eller cancersmerter, og at behandling med opioider generelt først er anbefalet, når non-farmakologisk behandling samt behandling med andre non-opioide lægemidler ikke kan anvendes. Vi lægger endvidere vægt på, at depotplastre kun er anbefalet, hvis der ikke er mulighed for oral behandling med opioider.

Vi lægger ydermere vægt på, at fentanyl og buprenorfin er ligeværdigt rekommanderet i behandlingen af akutte muskuloskeletale smerter og kroniske nociceptive smerter, og at fentanyl depotplastre er anbefalet på lige fod med morfin og oxycodon hos cancerpatienter. Vi er opmærksomme på, at der i behandlingen af cancersmerter ikke er fundet tilstrækkelig evidens for, at buprenorfin depotplastre har samme smertestillende effekt som andre opioider som fentanyl, morfin og oxycodon, men lægger vægt på, at fentanyl og buprenorfin er vurderet ligeværdige i forhold til analgetisk effekt i behandlingen af non-maligne smerter.

Vi er opmærksomme på, at priserne mellem fentanyl og buprenorfin depotplastre varierer og ligeledes imellem de forskellige styrker af det enkelte lægemiddelstof. Fentanyl og buprenorfin depotplastre dækker forskellige ækvianalgetiske doser og dermed forskellige terapeutiske intervaller. Buprenorfin dækker ækvianalgetisk doser fra 7,5 mg - 105 mg morfin/døgn. Ved behov for doser over 105 mg morfin/døgn skal der anvendes to plastre. Fentanyl dækker ækvianalgetiske doser mellem 30 mg - 240 mg morfin/døgn. De lavere styrker af buprenorfin kan således dække behov hos patienter, hvor daglig dosis er lav, mens fentanyl kan anvendes ved behov for større doseringer og dermed være egnet til behandling af stærkere smerter såsom cancersmerter (36). For buprenorfin depotplastre i styrkerne 35 µg/time, 52,5 µg/time og 70 µg/time er de gennemsnitlige behandlingspriser 10,35 kr., 13,63 kr. og 23,29 kr. per døgn, hvilket er væsentligt højere end for de øvrige styrker af både fentanyl og buprenorfin depotplastre. Vi vurderer dog, at det er vigtigt med smerteplastre i flere styrker med generelt klausuleret tilskud, så der kan opnås smidig dosistitrering. Forbrugstal for 2022 viser desuden, at mængdesalg af disse styrker udgør 15 pct. af det samlede mængdesalg af buprenorfin depotplastre, og vi vurderer derfor, at anvendelsen er rationel (9).

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsen, at der, medmindre ganske særlige forhold foreligger, ikke kan ydes generelt tilskud til et lægemiddel, hvis der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg.

Det er vores vurdering, at der er risiko for, at depotplastre med fentanyl og buprenorfin anvendes som førstevalg hos patienter med moderate til stærke smerter, og hvor behandling med orale langtidsvirkende opioider er mulig. Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at depotplastre er lettere at administrere end depottabletter eller kapsler, idet depotplastre med indhold af buprenorfin og fentanyl kan doseres henholdsvis hver 4. til 7. dag og hver 2. til 3. dag. Til sammenligning doseres depottabletter eller kapsler i udgangspunktet 1-2 gange dagligt.

Depotplastre med fentanyl og buprenorfin kan med henvisning til medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 5, dermed ikke oppebære generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud med mindre ganske særlige forhold foreligger.

Vi vurderer, at ganske særlige forhold gør sig gældende for de patientgrupper, som vi indstiller, at tilskuddet til depotplastre skal klausuleres til.

Vi er opmærksomme på, at depotplastre er sværere at dosisjustere i forhold til orale lægemiddelformer dels på grund af større spring i dosis ved justering og dels fordi frigivelsen af lægemidlet sker mere ukontrollerbart for eksempel ved feber. Data fra Dansk Patientsikkerheds Database viser desuden, at der rapporteres utilsigtede hændelser i form af overdosering ved, at et gammelt plaster ikke fjernes, før et nyt anbringes med deraf følgende sedation eller underdosering ved, at plasteret ved en fejl fjernes med deraf følgende abstinenser (1,2,3,4,8).

I vurderingen af at ganske særlige forhold gør sig gældende, lægger vi imidlertid vægt på, at der er en gruppe patienter med moderate og stærke opioid-krævende non-maligne smerter eller cancersmerter, hvor farmakologisk behandling med opioider i oral formulering ikke er mulig eller hensigtsmæssig, for eksempel patienter med kvalme, opkast eller synkebesvær, eller patienter med demens. For disse patienter kan behandling med depotplastre være hensigtsmæssig.

Ved vurderingen lægger vi endvidere vægt på, at der foreligger klare, entydige og specifikke anbefalinger om at være tilbageholdende med at bruge depotplastre, og at disse anbefalinger sender et klart signal om, at

behandling med depotplastre først bør komme på tale, hvis patienten ikke kan behandles med orale opioider. Dette gælder både for non-maligne smerter samt cancersmerter.

Med ovenstående begrundelser og med henvisning til det under overskriften "Nærliggende risiko for misbrug af opioider og risiko for førstevalg" anførte, anbefaler vi, at alle depotplastre med indhold af fentanyl eller buprenorfin ændrer tilskudsstatus til generelt klausuleret tilskud til behandling af smerter, hvor relevant non-opioid behandling har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres og hvor behandling med orale opioider ikke er mulig.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for disse lægemidler, som betyder, at disse depotplastre ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul.

Ad 14 - Depottabletter med kombination af lægemiddelstofferne oxycodon og naloxen

Godkendte indikationer

Kombinationslægemidlet med oxycodon og naloxen er godkendt til behandling af opioid-krævende stærke smerter hos voksne. Derudover er det godkendt til symptomatisk andenvælgsbehandling af patienter med svært til meget svært idiopatisk restless legs-syndrom ved manglende effekt af dopaminerg behandling. Naloxon modvirker opioidinduceret forstoppelse (34). Indikationen for restless legs-syndrom er ikke omfattet af denne revurdering.

Behandlingsvejledninger og rekommandationer

Både af *NRL for akutte muskuloskeletale smerter* og *NRL for kroniske nociceptive smerter* fremgår, at der ikke er evidens for, at der er færre bivirkninger eller større effekt ved anvendelse af kombinationslægemidlet med oxycodon og naloxen i forhold til oxycodon alene. I begge rekommandationslister er kombinationslægemidlet rekommanderet i særlige tilfælde til patienter i eksisterende behandling med oxycodon og laksantia, hvor laksantia ikke i tilstrækkelig grad afhjælper forstoppelsen (1,3).

Behandlingspriser og forbrug

Den gennemsnitlig laveste behandlingspris for dette kombinationslægemiddel er 15,71 kr. - 29,50 kr. I 2022 har 300 personer indløst recept på lægemidlet (9).

Vores vurdering og begrundelse

Vi vurderer, at prisen for kombinationslægemidlet med oxycodon og naloxen ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi.

Dette gælder, når vi stiller oxycodon og naloxen som kombinationslægemiddel med behandlingspriser på 15,71 kr. - 29,50 kr. overfor oxycodon depottabletter med behandlingsprisen på 3,36 kr., som vi indstiller til generelt klausuleret tilskud.

Vi lægger i denne vurdering vægt på, at der ifølge *NRL* ikke er evidens for færre bivirkninger eller større effekt i forhold til oxycodon alene, og at behandlingsprisen for dette kombinationslægemiddel er højere end behandlingsprisen for oxycodon depottabletter.

Vi finder ikke, at det er muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, dette kombinationslægemiddel opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud. Begrundelserne er som ovenfor anført.

På denne baggrund og med henvisning til det under overskriften "Nærliggende risiko for misbrug af opioider og risiko for førstevalg" anførte, anbefaler vi, at kombinationslægemidlet med oxycodon og naloxen bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

Ad 15 - Resoribletter, sugetabletter, bukkaltabletter og næsespray med indhold af fentanyl

Godkendte indikationer

Resoribletter, sugetabletter og næsespray med indhold af fentanyl er alle godkendt til behandling af gennembrudssmerter hos voksne med cancer, der i forvejen er i vedligeholdelsesbehandling med andre opioider (34).

Behandlingsvejledninger og rekommandationer

Af den kliniske retningslinje for smertebehandling med stærke opioider til voksne cancerpatienter i palliativt forløb fremgår, at korttidsvirkende opioid som morfin eller fentanyl resoribletter skal anvendes ved gennembrudssmerter, og ved hurtigt indsættende stærke gennembrudssmerter bør intravenøs morfin eller nasal fentanyl anvendes (5).

Der er ingen anbefalinger om brug af sugetabletter.

Behandlingspriser og forbrug

Gennemsnitlige laveste enhedspriser fremgår af Tabel 4. Da lægemidlerne doseres efter behov er der alene angivet gennemsnitlige laveste enhedspris og ikke gennemsnitlige laveste behandlingspriser pr. døgn.

Tabel 4: Gennemsnitlige laveste enhedspriser for lægemidler med fentanyl.

Opioid	Formulering	Gennemsnitlig laveste enhedspris (kr.)
Fentanyl	Resoribletter	66,58 - 92,68
	Sugetabletter	115,50
	Bukkaltabletter*	88,88 - 92,88
	Næsespray**	156,95

*Pris pr. 3. juli 2017.

** Pris pr. 12. december 2022.

I 2022 indløste 200 personer recept på resoribletter og/eller sugetabletter (9).

Vores vurdering og begrundelse

Vi vurderer, at prisen for resoribletter, sugetabletter og næsespray med fentanyl ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi.

Dette gælder, når vi stiller lægemidler med fentanyl med enhedspriser på 66,58 kr. - 156,95 kr. overfor morfin tabletter med enhedspriser på 1,24 kr. - 2,93 kr. og morfin orale dråber og oral opløsning i enkeltdosisbeholder med enhedspris på 6,02 kr. pr. ml. - 11,67 kr. pr. ml, som vi indstiller til generelt klausuleret tilskud.

Vi lægger i denne vurdering vægt på, at fentanyl resoribletter er ligeværdigt rekommanderet med korttidsvirkende morfin i behandlingen af gennembrudssmerter hos cancerpatienter, og at enhedspriserne for disse lægemidler er væsentligt højere end for korttidsvirkende morfin som tabletter eller orale dråber og orale opløsning i enkeltdosisbeholder, som vi indstiller til generelt klausuleret tilskud.

Vi er opmærksomme på, at fentanyl næsespray er anbefalet til hurtigt indsættende stærke gennembrudssmerter, men vi vurderer, at andre billigere opioider vil kunne bruges i de fleste tilfælde. I de særlige tilfælde, hvor andre behandlingsalternativer ikke er tilstrækkeligt for patienter med hurtigt indsættende gennembrudssmerter, kan den behandlende læge søge om enkelttilskud til fentanyl næsespray.

Vi finder ikke, at det er muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, disse lægemidler opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud. Begrundelserne er som ovenfor anført.

På denne baggrund og med henvisning til det under overskriften "Nærliggende risiko for misbrug af opioider og risiko for førstevalg" anførte, anbefaler vi, at fentanyl resoribletter, sugetabletter og næsespray bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

Ad 16 - Tabletter og suppositorier med kombination af lægemiddelstofferne ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten

Godkendte indikationer

Kombinationslægemidlet med ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten er godkendt til behandling af stærke smerter (34).

Behandlingsvejledninger og rekommandationer

I *NRL for akutte muskuloskeletale smerter* er dette kombinationslægemiddel ikke rekommanderet på grund af manglende evidens for effekt og sikkerhed. Ved behov for behandling med opioid opfordres til at vælge et rekommanderet korttidsvirkende opioid, hvis behandlingen forventes at vare op til en uge, og hvis den forventede behandlingsvarighed er længere, opfordres til at vælge et rekommanderet langtidsvirkende opioid (1).

Kombinationslægemidlet er ikke omtalt i *NRL for kroniske nociceptive smerter* og indgår heller ikke i *NKR for smertebehandling med stærke opioider til voksne cancerpatienter i palliativt forløb*, da brugen er aftagende i klinisk praksis (5).

Behandlingspriser og forbrug

Den gennemsnitlig laveste behandlingspris for tabletter er 29,76 kr. og 51,60 kr. - 154,80 kr. for suppositorier. I 2022 har 2.600 personer indløst recept på dette kombinationslægemiddel (både tabletter og suppositorier).

Vores vurdering og begrundelse

Vi vurderer, at prisen ikke står i et rimeligt forhold til disse kombinationslægemidlers behandlingsmæssige værdi.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at dette kombinationslægemiddel ikke er omfattet af *NRL for kroniske nociceptive smerter* og heller ikke indgår i *NKR for smertebehandling med stærke opioider til voksne cancerpatienter i palliativt forløb*. Vi lægger derudover vægt på, at kombinationslægemidlet ikke er rekommanderet i behandlingen af akutte muskuloskeletale smerter på grund af manglende evidens for effekt og sikkerhed, og at der opfordres til at vælge et rekommanderet opioid.

Vi lægger endvidere vægt på, at behandlingsprisen er højere end for korttidsvirkende morfin, oxycodon og tramadol i fast formulering med behandlingspriser på 1,76 kr. - 7,44 kr., som vi indstiller til generelt klausuleret tilskud og korttidsvirkende lægemidler med morfin, oxycodon og tramadol i ikke-faste formuleringer samt tramadol suppositorier med behandlingspriser på 13,95 kr. - 24,40 kr., som vi indstiller til generelt klausuleret tilskud, og som vi vurderer er relevante behandlingsalternativer.

Vi finder ikke, at det er muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, dette kombinationslægemiddel opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud. Begrundelserne er som ovenfor anført.

På denne baggrund og med henvisning til det under overskriften "Nærliggende risiko for misbrug af opioider og risiko for førstevalg" anførte, anbefaler vi, at kombinationslægemidlet med ketobemidon og dimethylaminodiphenylbuten bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

Ad 17 - Depottabletter og tabletter med indhold af tapentadol

Godkendte indikationer

Tapentadol tabletter er godkendt til behandling af opioid-krævende moderate til svære akutte smerter hos voksne. Tapentadol depottabletter er godkendt til behandling af svære kroniske opioid-krævende smerter hos voksne (34).

Behandlingsvejledninger og rekommandationer

Af *NRL for akutte muskuloskeletale smerter* fremgår, at hurtigtvirkende tapentadol er rekommanderet i særlige tilfælde, da der er evidens for effekt på akutte postoperative smerter, men den kliniske erfaring på denne indikation er begrænset. Det fremgår, at lægemidlet kan anvendes i særlige tilfælde, hvor rekommanderede opioider ikke har effekt eller har resulteret i intolerable bivirkninger. Langtidsvirkende tapentadol er ikke omfattet af rekommandationslisten, da det kun er godkendt til svære kroniske smerter (1).

Af *NRL for kroniske nociceptive smerter* fremgår, at langtidsvirkende tapentadol er rekommanderet i særlige tilfælde sammen med morfin, oxycodon og tramadol, da det vurderes usikkert, om balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger er positiv for de fleste patienter med kroniske nociceptive smerter i forhold til ingen behandling med opioider (3).

Tapentadol indgår ikke i *NKR for smertebehandling med stærke opioider til voksne cancerpatienter i palliativt forløb*, da lægemidlet ikke indgik i EAPC-retningslinjer fra 2011 (5).

Behandlingspriser og forbrug

Den gennemsnitlig laveste behandlingspris for depottabletter er 22,36 kr. - 24,32 kr. og 23,87 kr. - 26,52 kr. for tabletter. I 2022 har 1.500 personer indløst recept på langtidsvirkende tapentadol og 600 på korttidsvirkende tapentadol (9).

Vores vurdering og begrundelse

Vi vurderer, at prisen for disse lægemidler ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi.

For så vidt angår tapentadol depottabletter gælder dette, når vi stiller lægemidlet med behandlingsprisen på 22,36 kr. - 24,32 kr. overfor langtidsvirkende morfin, oxycodon og tramadol med behandlingspriser på 1,16 kr. - 7,35 kr., som vi indstiller til generelt klausuleret tilskud.

Vi lægger i denne vurdering vægt på, at tapentadol er ligeværdigt rekommanderet med langtidsvirkende morfin, oxycodon og tramadol i behandlingen af kroniske smerter, og at behandlingsprisen er væsentligt højere end for langtidsvirkende morfin, oxycodon og tramadol, som vi indstiller til generelt klausuleret tilskud.

For så vidt angår tapentadol tabletter gælder dette, når vi stiller lægemidlet med behandlingsprisen på 23,87 kr. - 26,52 kr. overfor korttidsvirkende morfin, oxycodon og tramadol med behandlingspriser på 1,76 kr. - 7,44 kr., som vi indstiller til generelt klausuleret tilskud.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at korttidsvirkende lægemidler med tapentadol er rekommanderet i særlige tilfælde i behandlingen af akutte smerter, og at behandlingsprisen for disse lægemidler er højere end for andre korttidsvirkende faste lægemidler med morfin, oxycodon og tramadol, som vi indstiller til generelt klausuleret tilskud, og som vi vurderer er relevante behandlingsalternativer.

Vi finder ikke, at det er muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, tapentadol depottabletter og tabletter opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud.

Begrundelsen er som ovenfor anført.

På denne baggrund og med henvisning til det under overskriften "Nærliggende risiko for misbrug af opioider og risiko for førstevalg" anførte, anbefaler vi, at lægemidler med tapentadol bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

Ad 18, 19 og 20 - Tabletter og oral opløsning med indhold af kodein og kombinationslægemidler med kodein

Godkendte indikationer

I denne gruppe findes kodein tabletter og oral opløsning. Derudover findes kodein i kombination med paracetamol, kodein i kombination med acetylsalicylsyre samt kodein i kombination med koffein, magnesium, propyphenazon og salicylamid (34).

Kodein er godkendt til akutte moderate smerter hos børn over 12 år og voksne, der ikke kan smertelindres tilstrækkeligt med non-opioid analgetika. Kodein er derudover godkendt til hoste (34). Sidstnævnte del af indikationen er ikke omfattet af denne revurdering.

Kombinationslægemidler med kodein og henholdsvis paracetamol og acetylsalicylsyre er godkendt til akutte moderate eller moderate til svære smerter hos børn og voksne, der ikke kan smertelindres tilstrækkeligt med non-opioid analgetika. Aldersgrænsen for børn varierer imellem de enkelte lægemidler, jf. Bilag B.

Behandlingsvejledninger og rekommandationer

Af *NRL for akutte muskuloskeletale smerter* fremgår, at kodein ikke er rekommanderet, da der ikke foreligger evidens for klinisk relevant effekt blandt patienter med akutte muskuloskeletale smerter. På denne baggrund

er kombinationslægemidler med kodein heller ikke rekommanderet. Hvis der er behov for behandling med NSAID opfordres til at vælge blandt rekommanderede NSAID'er og alternativt blandt NSAID'er, der er rekommanderet i særlige tilfælde. Hvis der er behov for opioid, opfordres til at der vælges blandt de rekommanderede korttidsvirkende opioider ved forventet behandlingsvarighed på op til en uge og blandt rekommanderede langtidsvirkende opioider ved forventet behandlingsvarighed på over en uge (1).

Kodein er ikke omtalt i *NRL for kroniske nociceptive smerter*.

Kodein er ikke medtaget i *NKR for smertebehandling med stærke opioider til voksne cancerpatienter i palliativt forløb*, da dette opioid ikke er lige så potent som andre opioider som morfin og oxycodon (5).

Behandlingspriser og forbrug

Gennemsnitlige laveste behandlingspriser fremgår af Tabel 5.

Tabel 5: Gennemsnitlige laveste behandlingspriser for lægemidler med kodein, inklusive kombinationer.

Opioid	Gennemsnitlige laveste behandlingspriser per døgn (kr.)
Kodein tabletter	8,80 - 13,20
Kodein oral opløsning (8 mg/ml)	28,00 - 42,00
Kodein og paracetamol	1,08 - 20,28
Kodein og acetylsalicylsyre	3,76 - 7,52
Kodein, koffein, magnesium, propyphenazon og salicylamid	10,76 - 32,28

I 2022 har 71.300 personer indløst recept på kodein. For kombinationslægemidlerne har 16.900 personer indløst recept på kodein i kombination med paracetamol, 12.400 personer på kodein i kombination med acetylsalicylsyre og 2.000 personer på kodein i kombination med koffein, magnesium, propyphenazon og salicylamid (9).

Af Lægemiddelstatistikregisteret fremgår, at der er i alt 93.500 personer, der har indløst recept på kodein som separat lægemiddel i 2019, hvoraf en andel på 7 pct. har haft en cancerdiagnose indenfor de sidste fem år. Af en opgørelse over hvilke indikationstekster, der er indberettet til Lægemiddelstatistikregisteret, fremgår, at patienterne overvejende får kodein som et hostestillende lægemiddel. Dette gælder både de, der har/har haft en cancerdiagnose og de, der ikke har en cancerdiagnose (9). Vi har ikke anledning til at tro, at disse tal har ændret sig siden 2019.

Vores vurdering og begrundelse

Vi vurderer, at prisen ikke står i et rimeligt forhold til disse lægemidlers behandlingsmæssige værdi.

Dette gælder, når vi stiller lægemidler med kodein (som enkeltstof eller i kombination) med behandlingspriser på 8,80 kr. - 32,28 kr. overfor korttidsvirkende morfin, oxycodon og tramadol i fast formulering med behandlingspriser på 1,76 kr. - 7,44 kr., som vi indstiller til generelt klausuleret tilskud samt kodein oral opløsning med behandlingspriser på 28,00 kr. - 42,00 kr. overfor korttidsvirkende lægemidler med morfin,

oxycodon og tramadol i ikke-faste formuleringer samt tramadol suppositorier med behandlingspriser på 13,52 kr. - 24,40 kr., som vi indstiller til generelt klausuleret tilskud, og som vi vurderer er relevante behandlingsalternativer.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at kodein ikke er rekommanderet, da der ikke foreligger evidens for klinisk relevant effekt blandt patienter med akutte muskuloskeletale smerter, og at kombinationslægemidler med kodein af denne årsag heller ikke er rekommanderet. Vi lægger endvidere vægt på, at *NRL for akutte muskuloskeletale smerter* opfordrer til at vælge blandt de rekommanderede korttidsvirkende opioider ved forventet behandlingsvarighed på op til en uge og blandt rekommanderede langtidsvirkende opioider ved forventet behandlingsvarighed på over en uge.

Vi finder ikke, at det er muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, lægemidler med kodein, inklusive kombinationslægemidler med kodein, opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud. Begrundelserne er som ovenfor anført.

På denne baggrund og med henvisning til det under overskriften "Nærliggende risiko for misbrug af opioider og risiko for førstevalg" anførte, anbefaler vi, at tabletter med kodein ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud og kodein oral opløsning og kombinationslægemidler med kodein bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

Ad 21 - Injektionsvæske med indhold af morfin, hydromorfon, oxycodon, petidin og buprenorfin

Godkendte indikationer

I denne gruppe findes morfin, hydromorfon, oxycodon, petidin og buprenorfin injektionsvæske.

Disse opioider i injektionsvæske er godkendt til behandling af moderate til stærke eller stærke akutte smerter, cancersmerter og gennembrudssmerter ved cancer. Hydromorfon er endvidere godkendt til brug hos unge over 12 år. Morfin kan anvendes før operation (34).

Behandlingsvejledninger og rekommandationer

Disse lægemidler til injektion er ikke omtalt i nogle af rekommandationslisterne.

Af den kliniske retningslinje for smertebehandling med stærke opioider til voksne cancerpatienter i palliativt forløb fremgår, at ved hurtigt indsættende stærke gennembrudssmerter bør intravenøs morfin anvendes (5).

Behandlingspriser og forbrug

Gennemsnitlige laveste behandlings- og enhedspriser fremgår af Tabel 6.

Tabel 6: Gennemsnitlige laveste behandlings- og enhedspriser for injektionsvæsker med morfin, hydromorfon, oxycodon og buprenorfin.

Opioid	Gennemsnitlige laveste behandlingspriser per døgn (kr.)	Gennemsnitlig laveste enhedspris (kr.)
Morfin	39,87 - 59,40	19,80 - 26,58
Hydromorfon	26,96	336,99
Oxycodon	35,58 - 84,90	2,83 - 11,86

Opioid	Gennemsnitlige laveste behandlingspriser per døgn (kr.)	Gennemsnitlig laveste enhedspris (kr.)
Petidin	193,68	24,21
Buprenorfin	51,88	12,97

47 pct. af forbruget af disse lægemidler var i 2022 i sekundærsektoren. Knap 85 pct. af forbruget i primærsektoren var af morfin injektionsvæske. I 2022 har 19.500 indløst recept på morfin injektionsvæske, 5 personer på hydromorfon injektionsvæske og 1.200 personer på oxycodon injektionsvæske. Ingen personer har indløst recept på buprenorfin injektionsvæske. Petidin injektionsvæske er markedsført september 2023 (9).

Vores vurdering og begrundelse

Vi vurderer, at der er nærliggende risiko for misbrug af disse opioider til injektion, og denne risiko er større end for andre lægemiddelformer. Derudover vurderer vi, at disse opioider på grund af lægemiddelformen ofte ikke kan indtages af patienten selv.

Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at virkningen af de parenterale opioider i forhold til andre lægemiddelformer er hurtigere indsættende og dermed medfører større misbrugsrisiko, og at indgivelse på grund af lægemiddelformen som injektionsvæske, ofte kræver bistand fra sundhedsprofessionelt personale.

Disse opioider til injektion kan dermed ikke oppebære generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud med mindre ganske særlige forhold foreligger. Vi vurderer, at der ikke foreligger ganske særlige forhold.

Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at der er adgang til hurtigtvirkende opioider i andre lægemiddelformer med generelt klausuleret tilskud, som efter vores vurdering vil kunne anvendes af langt hovedparten af patienter med moderate til stærke eller stærke akutte smerter, cancersmerter og gennembrudssmerter ved cancer, og som vil være et mere rationelt behandlingsvalg. Dette gælder, når vi stiller morfin, hydromorfon, oxycodon og buprenorfin injektionsvæske med behandlingspriser på 26,96 kr. - 193,68 kr. overfor korttidsvirkende morfin, oxycodon og tramadol i fast formulering med behandlingspriser på 1,76 kr. - 7,44 kr., som vi indstiller til generelt klausuleret tilskud samt korttidsvirkende lægemidler med morfin, oxycodon og tramadol i ikke-faste formuleringer samt tramadol suppositorier med behandlingspriser på 13,95 kr. - 24,40 kr., som vi indstiller til generelt klausuleret tilskud, og som kan indtages af patienten selv.

Vi finder det ikke muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper til behandling af hvilke, disse injektionsvæsker opfylder kriterierne for generelt tilskud. Til de få patienter, hvor brug af disse lægemidler er rationelt, kan lægen ansøge om enkelttilskud. For patienter i den terminale fase vil lægeordnede parenterale opioider blive udleveret vederlagsfrit, hvis patienten har en bevilling af terminaltilskud.

På denne baggrund og med henvisning til det under overskriften "Nærliggende risiko for misbrug af opioider og risiko for førstevalg" anførte, anbefaler vi, at morfin, hydromorfon, oxycodon, buprenorfin og nalbufin injektionsvæske bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

Kommentarer til høringsvar

Region Syd og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi undrer sig i deres høringsvar over, at tramadol sidestilles med morfin og oxycodon blandt andet på grund af bivirkninger. Dansk Selskab for Klinisk Onkologi tilføjer, at tramadol generelt frarådes til patienter med kræft. Vi anerkender, at der kan være forskelle imellem de forskellige opioider, herunder at der kan være risiko for serotonerge bivirkninger med tramadol i modsætning til morfin og oxycodon. Derudover kan 10 pct. af befolkningen ikke omsætte tramadol og vil dermed have ringe smertestillende effekt af behandlingen. Vi lægger dog vægt på, at morfin, oxycodon og tramadol er ligeværdigt rekommanderet i behandlingen af akutte muskuloskeletale smerter og kroniske nociceptive smerter og vurderer, at disse forskelle imellem opioiderne ikke kan begrunde en forskel i vurderingen af den behandlingsmæssige værdi og dermed i tilskudsstatus.

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi er enige i at opioiderne er ligeværdige, men undrer sig i deres høringsvar dog over, at metadon er sidestillet med de øvrige opioider. Vi vurderer, at metadon har sammenlignelig effekt med de øvrige opioider, som vi indstiller til generelt klausuleret tilskud og, at metadon kan spille en vigtig rolle i behandlingen af blandede smertetilstande med elementer af neuropatiske smerter - både ved non-maligne smerter og cancersmerter.

Afsluttende bemærkninger

Vi ønsker med dette forslag at støtte op om anbefalingerne for brug af opioider, så forbruget fortsat går i en mere rationel retning. Opioider er ikke førstevalg, og bør udelukkende anvendes til udvalgte patienter, som ikke har effekt af non-farmakologiske tiltag eller anden analgetisk behandling. Det er endvidere ikke rationelt at behandle patienter med kroniske non-maligne smerter udelukkende med korttidsvirkende opioider. Vi anbefaler derfor, at der fremover ikke er opioider med generelt uklausuleret tilskud, men at tilskuddet til udvalgte opioider klausuleres til konkrete patientgrupper.

Såfremt Lægemiddelstyrelsen vælger at følge vores anbefalinger, opfordrer vi til, at ændringerne gennemføres med passende tidsinterval.

På nævnets vegne



Palle Mark Christensen
Formand

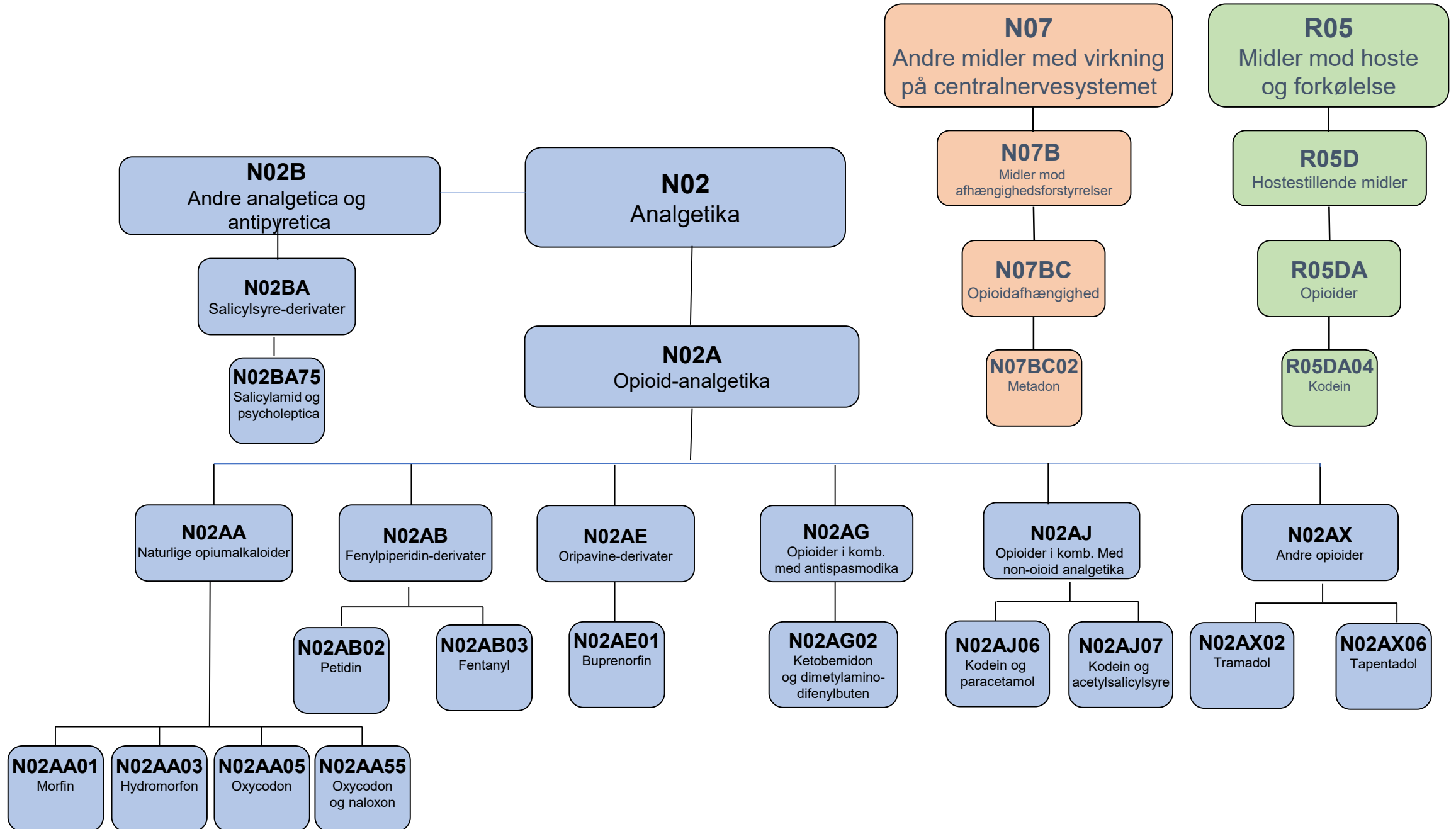
Bilag

- A. Grafisk oversigt af 11. december 2023 over ATC-gruppe N02A, N02BA75, N07BC02 og R05DA04, opioider.
- B. Oversigt af 11. december 2023 over opioider i ATC-gruppe N02A, N02BA75, N07BC02 og R05DA04 med angivelse af hvilke lægemidler, der er omfattet af denne revurdering, de godkendte indikationer, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus samt årligt forbrug i årene 2020-2022.
- C. Prisoversigt af 11. december 2023 for opioider i ATC-gruppe N02A, N02BA75, N07BC og R05DA.

Referencer

-
- ¹ National Rekommandationsliste: Akutte muskuloskeletale smerter. Sundhedsstyrelsen. 2020. <https://www.sst.dk/da/Fagperson/Ansvarlig-medicinering/Rationel-farmakoterapi/Den-Nationale-Rekommandationsliste/Akutte-muskuloskeletale-smerter>
- ² Brug af opioider ved kroniske nociceptive, ikke maligne smerter. Rationel Farmakoterapi 3, 2018. Sundhedsstyrelsen. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2018/Rationel-Farmakoterapi-3-2018>
- ³ National Rekommandationsliste: Farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter. Sundhedsstyrelsen. 2018. <https://www.sst.dk/da/Fagperson/Ansvarlig-medicinering/Rationel-farmakoterapi/Den-Nationale-Rekommandationsliste/Kroniske-nociceptive-smerter>
- ⁴ Smerteguide. Sundhedsstyrelsen i samarbejde med de fem regioner. 2019. <https://www.sst.dk/da/Fagperson/Ansvarlig-medicinering/Rationel-farmakoterapi/Tema-Smerterbehandling/Smerteguide>
- ⁵ Klinisk Retningslinje for Smertebehandling med stærke opioider til voksne cancerpatienter i palliativt forløb. Danske Multidisciplinære Cancer Grupper og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. Version 1.1. 2015/2022 https://www.dmcg.dk/siteassets/forside/kliniske-retningslinjer/godkendte-kr/dmcg-pal/dmcg_pal_smertebeh_opioider_v.1.1_admgodk_020622.pdf
- ⁶ National klinisk retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter. Sundhedsstyrelsen. 2018. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2018/NKR-Opioidbehandling-af-kroniske-non-maligne-smerter>
- ⁷ Aftrapning af opioider. Rationel Farmakoterapi 1, 2019. Sundhedsstyrelsen. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2019/Rationel-Farmakoterapi-1-2019>
- ⁸
- Vær opmærksom på vanskelighederne knyttet til brugen af medicinske plastre. Rationel Farmakoterapi 11, 2020. Sundhedsstyrelsen. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2020/rationel-farmakoterapi-11-2020>
- ⁹ Sundhedsdatastyrelsen. Lægemiddelstatistikregistret.
- ¹⁰ Smertebehandling af langvarige eller vedvarende ikke-cancer smerter, en vejledning til medicinsk beh <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/socialmedicin/behandling/smertebehandling-af-langvarige-eller-vedvarende-ikke-cancer-smerter-en-vejledning-til-medicinsk-beh/>
- ¹¹ Neuropatiske smerter med fokus på håndtering af farmakologisk behandling i almen praksis. Rationel Farmakoterapi 7, 2018. Sundhedsstyrelsen. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2018/rationel-farmakoterapi-7-2018/neuropatiske-smerter-med-fokus-p%C3%A5-h%C3%A5ndtering-af-farmakologisk-behandling-i-almen-praksis>
- ¹² Pro.medicin.dk. Cancersmerter. https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318161#Ref_5133
- ¹³ Smertebehandling af kræftpatienter i palliative forløb. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/kræft/tilstande-og-sygdomme/palliativ-medicin/smertebehandling/>
- ¹⁴ Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler (VEJ nr. 9523 af 19062019). <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2019/9523>
- ¹⁵ Pro.medicin.dk. Kroniske smertetilstande. <https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318162#a000>
- ¹⁶ Pro.medicin.dk. Akutte smerter. <https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318160#>
- ¹⁷ Den Nationale Kliniske Retningslinje for systematisk opfølgning af patienter i behandling med opioider for non-maligne smerter. Dansk Selskab for Anæstesi og Intensiv Medicin. 2019. <https://dasaim.dk/guides/nkr-systematisk-opfoelgning-af-ptt-i-behandling-med-opioider-for-nonmaligne-smerter-juni19/>
- ¹⁸ Pro.medicin.dk Opioider (analgetika). <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/315123>

- ¹⁹ Færre personer har et langtidsforbrug af opioider. <https://www.sst.dk/da/nyheder/2018/faerre-personer-har-et-langtidsforbrug-af-opioider>
- ²⁰ Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M, Hanna M, Haugen DF, Juhl G, King S, Klepstad P, Laugsand EA, Maltoni M, Mercadante S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Sjogren P, Stone PC, Tassinari D, Zeppetella G.; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13:e58-68
- ²¹ Kortlægning af opioidforbruget i Danmark - med fokus på patienter med kroniske non-maligne smerter. Sundhedsstyrelsen. 2016. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2016/Kortlaegning-af-opioidforbruget-i-Danmark>
- ²² National Rekommandationsliste: Farmakologisk behandling af neuropatiske smerter. 2018. Sundhedsstyrelsen. <https://www.sst.dk/da/Fagperson/Ansvarlig-medicinering/Rationel-farmakoterapi/Den-Nationale-Rekommandationsliste/Farmakologisk-behandling-af-neuropatiske-smerter>
- ²³ National klinisk retningslinje for udredning og behandling samt rehabilitering af patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet. 2018. Sundhedsstyrelsen. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2018/NKR-Udredning-og-behandling-af-patienter-med-generaliserede-smerter-i-bevaegeapparatet>
- ²⁴ National Klinisk retningslinje for behandling af langvarige non-maligne muskuloskeletale smerter hos børn og unge 6-18 år. 2021. Sundhedsstyrelsen. <https://www.sst.dk/da/Viden/Sundhedsvaesen/NKR-og-NKA/Puljefinansierede-NKR/Puljefinansieret-NKR -National-Klinisk-retningslinje-for-behandling-af-boern-og-unge-6-18>
- ²⁵ National klinisk retningslinje for behandling af nyopståede lænderygsmerter. 2016, genvurderet 2019. Sundhedsstyrelsen. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2016/NKR-for-behandling-af-nyopstaaede-laenderygsmerter>
- ²⁶ National klinisk retningslinje for behandling af patienter med subakromielt smertesyndrom i skulderen. 2021. Sundhedsstyrelsen. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/NKR-subakromielt-smertesyndrom-i-skulderen>
- ²⁷ National klinisk retningslinje og ikke-kirurgisk behandling af nylig opstået lumbal nerverodspåvirkning (lumbal radikulopati). 2016. Genvurderet 2018. Sundhedsstyrelsen. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2016/NKR-for-ikke-kirurgisk-behandling-af-nylig-opstaaet-lumbal-nerverodspaaevirkning-Lumbal-radikulopati>
- ²⁸ National klinisk retningslinje for ikke-kirurgisk behandling af nyopståede uspecifikke nakkesmerter. 2016. Genvurderet 2020. Sundhedsstyrelsen. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2016/NKR-Ikke-kirurgisk-behandling-af-nyopstaaede-uspecifikke-nakkesmerter>
- ²⁹ National klinisk retningslinje for behandling af udstrålende smerter fra nakken (cervikal radikulopati). 2015. Genvurderet 2018. Sundhedsstyrelsen. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2015/NKR-Nakkesmerter-med-udstraaling-til-armen>
- ³⁰ Medicinforbrug-Indblik. Forbruget af opioider er aftaget efter øget fokus på brugen. Sundhedsdatastyrelsen. 2020. https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/nyheder/2020/opioider_02112020
- ³¹ Medicinforbrug-Indblik. Færre langtidsbrugere af opioider i 2017. Sundhedsdatastyrelsen. 2018. https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/nyheder/2018/faerrre_langtidsbrugere_af_opioider_2017_24082018
- ³² Sundhedsdata-Indblik. Forbruget af opioider falder fortsat. Sundhedsdatastyrelsen. 2023. https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/nyheder/2023/forbrug_af_opioider_2021
- ³³ Strategi for smerteområdet - En handlingsplan målrettet mennesker med kroniske smerter. Juli 2022. Sundhedsministeriet. <https://sum.dk/Media/637922637245577494/Strategi%20for%20smerte-omr%C3%A5det.pdf>
- ³⁴ Produktresumé.dk
- ³⁵ Sundhedsloven <https://www.retsinformation.dk/eli/Ita/2023/1011>
- ³⁶ Pro.medicin.dk. Rene agonister. <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/227010>



Oversigt over alle opioider i ATC-gruppe N02A, N02BA75, N07BC02 og R05DA04

Læsevejledning til skemaer nedenfor

Lægemedler: Det eller de lægemidler, med indhold af det pågældende indholdsstof, der er omfattet af denne revurdering af tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler. Revurderingen omfatter alle styrker og pakningsstørrelser af det enkelte lægemiddel, som er eller har været markedsført per 11. december 2023.

Godkendt indikation: Den eller de godkendte indikationer for de pågældende lægemidler, jf. de gældende produktresumeer for de enkelte lægemidler¹. Der kan være tale om en sammenskrivning.

Udleveringsgruppe: Beskrivelse af betydningen af de forskellige udleveringsgrupper "A", "B" etc. fremgår af § 6 i Bekendtgørelse nr. 661 om recepter og dosisdispensering af lægemidler af 30. maj 2023².

Tilskudsstatus: Lægemedlets gældende tilskudsstatus.

Forbrug: Antallet af personer i behandling er fra lægemiddelstatistikregister, jf. www.medstat.dk, og omfatter patienter i primærsektoren.

N02AA – Naturlige opiumalkaloider

N02AA01	Morfin
Lægemedler	Contalgin, depottabletter Contalgin Uno, depotkapsler Depolan, depottabletter Doltard, depottabletter Malfin, depottabletter Morfin "Abcur", injektionsvæske, opløsning Morfin "Alternova", tabletter Morfin "DAK", injektionsvæske, opløsning Morfin "DAK", tabletter Morfin "EQL Pharma", tabletter Morfinsulfat "Nordic Prime", depottabletter Morfin "Takeda", injektionsvæske, opløsning Oramorph, orale dråber, opløsning (20 mg/ml) Oramorph, oral opløsning (2 mg/ml) Oramorph, oral opløsning, enkelt dosisbeholder Sendolor injektionsvæske, opløsning
Godkendt indikation	Depottabletter: Kroniske stærke smerter. Behandling af stærke smerter, særligt cancersmerter og postoperative smerter. Oral opløsning: Stærke smerter. Tabletter: stærke smerter. Præanæstetisk medikation. Injektionsvæske: Til behandling af svære, akutte smerter, cancersmerter og gennembrudssmerter ved cancer. Præanæstetisk medikation.
Udleveringsgruppe	AP4
Tilskudsstatus	Generelt tilskud til alle depottabletter og tabletter Generelt klausuleret tilskud til Oramorph, orale dråber, opløsning 20 mg/ml med klausul teksten: <i>"Patienter med stærke opioidkrævende smerter, hvor behandling med oralt stærkt opioid i fast lægemiddelform med generelt tilskud uden klausulering ikke er mulig"</i>

¹ <http://www.produktresume.dk> og <https://www.ema.europa.eu/en>

² <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2023/661>

N02AA01	Morfin
	Intet tilskud til injektionsvæsker, depotkapsler og Oramorph, oral opløsning 2 mg/ml
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 119.725 2021: 133.060 2022: 150.425

N02AA03	Hydromorfon
Lægemidler	Hydofon, injektions-/infusionsvæske, opløsning Hydromorphonhydrochlorid "Kalceks", injektions-/infusionsvæske, opløsning Palladon, injektions-/infusionsvæske, opløsning
Godkendt indikation	Til behandling af stærke smerter hos voksne og unge over 12 år.
Udleveringsgruppe	AP4
Tilskudsstatus	Intet tilskud.
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 45 2021: 35 2022: 25

N02AA05	Oxycodon
Lægemidler	Codilek Depot, depottabletter Coxynon Depot, depottabletter Lindoxa, injektions-/infusionsvæske, opløsning Orionox Depot, depottabletter Oxycodone "Abboxia", injektions-/infusionsvæske, opløsning Oxycodone "Hameln", injektions-/infusionsvæske, opløsning Oxycodone "Kalceks", injektions-/infusionsvæske, opløsning Oxycodone "Teva", kapsler, hårde Oxycodone "Vitabalans", filmovertrukne tabletter Oxycodonhydrochlorid "Acino", depottabletter Oxycodonhydrochlorid "G.L.", filmovertrukne tabletter OxyContin depot, depottabletter Oxylan Depot, depottabletter OxyNorm, injektions-/infusionsvæske, opløsning OxyNorm, kapsler, hårde OxyNorm, oral opløsning OxyNorm Dispersa, smeltetabletter Reltebon Depot, depottabletter
Godkendt indikation	<p>Depottabletter: Moderate til stærke, vedvarende smerter, der ikke responderer på non-opioide analgetika. Er indiceret til voksne og børn over 12 år.</p> <p>Tabletter, smeltetabletter, oral opløsning og kapsler: Moderate til stærke smerter, der ikke responderer på non-opioide analgetika. Er indiceret til voksne og børn over 12 år.</p> <p>Injektions-/infusionsvæske: Til behandling af moderate til stærke smerter hos patienter med cancer og postoperative smerter. Til behandling af stærke smerter, som kun kan lindres tilstrækkeligt ved hjælp af et stærkt opioid. Er kun indiceret til voksne.</p>
Udleveringsgruppe	AP4
Tilskudsstatus	Generelt tilskud: tabletter, depottabletter og kapsler.

N02AA05	Oxycodon
	<p>Generel klausuleret tilskud: oral opløsning og smeltetabletter til: Patienter med stærke opioidkrævende smerter, hvor behandling med oralt stærkt opioid i fast lægemiddelform med generelt tilskud uden klausulering ikke er mulig.</p> <p>Intet tilskud: Injektions-/infusionsvæske.</p>
Forbrug (antal personer i behandling)	<p>2020: 90.660 2021: 91.840 2022: 88.735</p>

N02AA55	Oxycodon og naloxon
Lægemidler	Targin, depottabletter
Godkendt indikation	<p>Stærke smerter som kun kan behandles tilstrækkeligt med opioidanalgetika. Symptomatisk andetvalgsbehandling af patienter med svært til meget svært idiopatisk restless legs-syndrom efter mislykket dopaminerg behandling. Opioidantagonisten naloxon modvirker opioidinduceret obstipation, idet oxycodons virkning på opioidreceptorerne lokalt i mave-tarm-kanalen blokeres.</p> <p>Targin er godkendt til behandling af voksne.</p>
Udleveringsgruppe	AP4
Tilskudsstatus	Intet tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	<p>2020: 385 2021: 345 2022: 340</p>

N02AB – Fenylpiperidin-derivater

N02AB02	Petidin
Lægemidler	Pethidine "Macure" injektionsvæske, opløsning
Godkendt indikation	Til behandling af stærke smerter hos voksne
Udleveringsgruppe	AP4
Tilskudsstatus	Intet tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	Markedsført 4.09.2023

N02AB03	Fentanyl
Lægemidler	<p>Abstral, resoribletter, sublinguale Actiq, sugetabletter Durogesic, depotplastre Effentora, bukkaltabletter Fentanyl "Mylan", depotplastre Fentanyl "Orion", depotplastre Fentanyl "Sandoz", depotplastre Instanyl, næsespray, opløsning Lafene, depotplastre Matrifen, depotplastre PecFent, næsespray, opløsning Sublifen, resoribletter, sublinguale</p>
Godkendt indikation	<p>Depotplastre: Voksne: Er indiceret til behandling af svære kroniske smerter, som kræver</p>

N02AB03	Fentanyl
	<p>kontinuerlig langtidsbehandling med opioider.</p> <p>Børn: Langtidsbehandling af svære kroniske smerter hos børn over 2 år, der er i opioidbehandling.</p> <p>Resoribletter, sugetabletter, bukkaltabletter og næsespray: Er indiceret til behandling af gennembrudssmerter hos voksne med cancer, der i forvejen modtager opioid-vedligeholdelsesbehandling for kroniske cancersmerter.</p> <p>Gennembrudssmerter er en forbigående forværring af smerte, der fremkommer hos patienter, som ellers har en kontrolleret vedvarende smerte. Patienter, der modtager opioid-vedligeholdelsesbehandling, er patienter, der tager mindst 60 mg oral morfin daglig, mindst 25 mikrogram transdermal fentanyl pr. time, mindst 30 mg oxycodon daglig, mindst 8 mg oral hydromorfon daglig eller en tilsvarende analgetisk dosis af et andet opioid i en uge eller længere.</p>
Udleveringsgruppe	AP4
Tilskudsstatus	<p>Generelt tilskud: depotplastre</p> <p>Intet tilskud: Resoribletter, sugetabletter, bukkaltabletter og næsespray</p>
Forbrug (antal personer i behandling)	<p>2020: 15.015 2021: 14.150 2022: 13.200</p>

N02AE – Oripavine-derivater

N02AE01	Buprenorfin
Lægemidler	<p>Buprefarm, depotplastre Bupremyl, depotplastre Buprenorphine "Sandoz", depotplastre Buprenorphine "Stada", depotplastre Buprenorphine "Teva", depotplastre Norspan, depotplastre Norvipren, resoribletter, sublinguale Temgesic, injektionsvæske, opløsning Temgesic, resoribletter, sublinguale Transtec, depotplastre</p>
Godkendt indikation	<p>Injektionsvæske og resoribletter (0,2 og 0,4 mg): Stærke smerter.</p> <p>Depotplastre (5, 10, og 15 µg/h): Behandling af non-maligne, moderate smerter, hvor et opioid er nødvendigt for at opnå tilstrækkelig smertedækning. Er ikke egnet til behandling af akutte smerter.</p> <p>Depotplastre (20, 35, 52,5 og 70 µg/h): Moderat til svær cancersmerte og svær smerte, som ikke reagerer på analgetika af ikke-opioid klasse. Er ikke egnet til behandling af akut smerte.</p>
Udleveringsgruppe	AP4
Tilskudsstatus	<p>Generelt tilskud: Resoribletter</p> <p>Generel klausuleret tilskud til depotplastre af 5, 10 og 15 µg.</p>

N02AE01	Buprenorfin
	<p>Patienter med opioidkrævende kroniske smerter, hvor behandling med orale smertestillende lægemidler med generelt tilskud ikke er mulig.</p> <p>Intet tilskud: Depotplastre af 20, 35, 52,5 og 70 µg/h og injektionsvæske, opløsning.</p>
Forbrug (antal personer i behandling)	<p>2020: 14.690 2021: 14.040 2022: 12.815</p>

N02AG – Opioider i kombination med antispasmodika

N02AG02	Ketobemidon og antispasmodica
Lægemidler	Ketogan, suppositorier Ketogan, tabletter
Godkendt indikation	Stærke smerter.
Udleveringsgruppe	AP4
Tilskudsstatus	Intet tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	<p>2020: 3.480 2021: 2.910 2022: 2.580</p>

N02AJ – Opioider i kombination med non-opioide analgetika

N02AJ06	Codein og paracetamol
Lægemidler	Kodipar, filmovertrukne tabletter Pinex Comp, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	<p>Fortamol: Akutte kortvarige smerter af op til 5 dages varighed.</p> <p>Kodipar: Indiceret til patienter over 12 år til behandling af akutte moderate smerter, som ikke anses for at kunne lindres med andre analgetika som paracetamol eller ibuprofen (alene).</p> <p>Pinex Comp 1000+60 mg: Til lindring af moderate til svære smerter hos voksne og unge over 16 år. Codein er indiceret til patienter over 16 år til behandling af akutte moderate smerter, som ikke anses for at kunne lindres med andre analgetika som paracetamol eller ibuprofen (alene).</p> <p>Pinex Comp 500+30 mg: Til lindring af moderate til svære smerter hos voksne og børn over 12 år. Codein er indiceret til patienter over 12 år til behandling af akutte moderate smerter, som ikke anses for at kunne lindres med andre analgetika som paracetamol eller ibuprofen (alene).</p>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Intet tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	<p>2020: 18.135 2021: 16.935 2022: 16.850</p>

N02AJ07	Codein og acetylsalicylsyre
---------	-----------------------------

N02AJ07	Codein og acetylsalicylsyre
Lægemidler	Kodimagnyl "DAK", brusetabletter Kodimagnyl Ikke-stoppende "DAK", tabletter
Godkendt indikation	Er indiceret til patienter fra 15 år og derover til behandling af akutte moderate smerter, som ikke anses for at kunne lindres med andre analgetika som paracetamol eller ibuprofen (alene).
Udleveringsgruppe	Udl. HX18 Kodimagnyl Ikke-stoppende "DAK", 10 stk. bruse- og tabletter Udl. HA18 Kodimagnyl Ikke-stoppende "DAK", 20 stk. bruse- og tabletter Udl. B Kodimagnyl Ikke-stoppende "DAK", 100 og 250 stk. tabletter
Tilskudsstatus	Intet tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 16.490 2021: 14.425 2022: 12.365

N02AX – Andre opioider

N02AX02	Tramadol
Lægemidler	Dolatramyl, depottabletter Dolol, brusetabletter Dolol, kapsler, hårde Dolol Retard UNO, depotkapsler, hårde Gemadol Retard, depotkapsler Mandolgin, brusetabletter Nobligan, kapsler, hårde Nobligan, orale dråber, opløsning Nobligan Retard, depottabletter Tadol, kapsler, hårde Tadol, suppositorier Tradolan, filmovertrukne tabletter Tradolan Retard, depottabletter Tradolan Retard, depotkapsler Tramadol "Actavis", kapsler, hårde Tramadolhydrochlorid "2care4", depotkapsler, hårde Tramadol "Krka", depottabletter Tramadol "Krka", kapsler, hårde Tramadol Retard "Actavis", depottabletter Tramadol Retard "Hexal", depottabletter Tramadol "Vitabalans", tabletter
Godkendt indikation	Moderate til stærke smerter.
Udleveringsgruppe	AP4
Tilskudsstatus	Generelt tilskud: Tabletter, hårde kapsler, depottabletter og hårde depotkapsler Generel klausuleret tilskud: Brusetabletter, orale dråber, opløsning og suppositorier: Patienter med opioidkrævende smerter, hvor behandling med oralt tramadol i fast lægemiddelform med generelt tilskud uden klausulering ikke er mulig. Intet tilskud: depotkapsler
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 163.750 2021: 145.330 2022: 126.290

N02AX06	Tapentadol
Lægemidler	Palexia, tabletter Palexia Depot, depottabletter Tapentadol "Medical Valley", depottabletter Tapentadol "Stada", depottabletter
Godkendt indikation	Palexia er indiceret til lindring af moderate til svære, akutte smerter hos voksne, som kun kan behandles tilstrækkeligt med opioide analgetika. Palexia Depot er indiceret til lindring af svære, kroniske smerter hos voksne, som kun kan behandles tilstrækkeligt med opioide analgetika.
Udleveringsgruppe	AP4
Tilskudsstatus	Intet tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 2.065 2021: 1.970 2022: 1.785

N02BA- Andre analgetica og antipyretica

N02BA75	Salicylamid, kombinationer med psycholeptica
Lægemidler	Kodamid "DAK"
Godkendt indikation	Kodamid "DAK" er indiceret til patienter over 15 år til behandling af akutte moderate smerter, som ikke anses for at kunne lindres med andre analgetika som paracetamol eller ibuprofen (alene).
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Intet tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 2.450 2021: 2.120 2022: 1.965

N07BC – Midler mod opioidafhængighed

N07BC02	Metadon
Lægemidler	Marlodon, tabletter Metadon "2care4", tabletter Metadon "DAK", oral opløsning Metadon "DAK", tabletter Metadon "DnE", oral opløsning
Godkendt indikation	Metadon "DAK", oral opløsning 1 mg/ml og tabletter i styrkerne 5 og 10 mg : Methadonsubstitutionsbehandling. Stærke smerter. Tabletter i styrkerne 20 og 40 mg: Symptomatisk behandling af svære kroniske smerter, som kun kan lindres tilstrækkeligt med opioide analgetika.
Udleveringsgruppe	AP4
Tilskudsstatus	Generelt tilskud. Intet tilskud til Marlodon tabletter 40 mg (udgået 28.06.2021).
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 9.400 2021: 8.945 2022: 8.585

R05DA – Opiumalkaloider og derivater

R05DA04	Kodein
Lægemidler	Kodein "DAK", filmovertrukne tabletter Kodein "EQL Pharma", filmovertrukne tabletter Kodein Stærk "DAK", oral opløsning
Godkendt indikation	Hostestillende. Er indiceret til patienter over 12 år til behandling af akutte moderate smerter, som ikke anses for at kunne lindres med andre analgetika som paracetamol eller ibuprofen (alene).
Udleveringsgruppe	AP4
Tilskudsstatus	Generelt tilskud til Kodein, tabletter og intet tilskud til oral opløsning.
Forbrug (antal personer i behandling)	2020: 65.215 2021: 70.040 2022: 71.290

Prisoversigt for stærke smertestillende lægemidler (opioider) i ATC-gruppe N02A, N02BA75, N07BC og R05DA

Behandlingspriserne per døgn er baseret på de gennemsnitligt laveste enhedspriser (for tilskudsberettigede lægemidler: tilskudspriser) over 6 prisperioder og beregnet i overensstemmelse med Lægemiddelstyrelsens vejledning af 9. marts 2018 nr 9154 for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Generelt tilskud

Klausuleret tilskud

Ikke tilskud

Gennemsnitlig laveste behandlingspris per døgn, beregnet over 6 prisperioder (periodestart fra 2/10 til 11/12 - 2023)

ATC	Lægemiddelstof/ gruppe	Anvendt dosis (mg) ¹	Lægemiddel- form	Styrke(r) (mg)	Gns. laveste enhedspris (kr.)	Gns. laveste behandlingspris per døgn (kr.)
N02AA Naturlige opiumalkaloider						
N02AA01	Morfin	60 ^{2,7}	Depottabletter	5 / 10	1,13 / 1,6	
				30 / 60	1,18 / 1,34	2,36
				100 / 200	5,99 / 27,53	
	(Contalgin Uno)	60 ⁷	Depotkapsler	30 / 90	6,73 / 13,01	13,46
				150	19,94	
		60 ^{3,7}	Tabletter	10 / 30	1,24 / 2,93	7,44 / 5,86
			Oral opløsning	2 mg/ml	1,56	46,80
			Oral opl., endosis.	10 / 30	6,11 ¹⁵ 11,67	23,34
			Orale dråber	20 mg/ml	6,02	18,06
		30 ¹⁷	Injektionsvæske	10 / 20 mg/ml	19,80 / 26,58	39,87 59,40
N02AA03	Hydromorfon	4 ¹⁸	Injektionsvæske	50 mg/ml	336,99	26,96
N02AA05	Oxycodon	25 - 40 ^{2,7}	Depottabletter	5 / 10	1,30 / 1,05	
				15 / 20	5,46 / 1,68	3,36
				30 / 40	8,93 / 1,59	
				60 / 80	2,22 / 2,21	
				120	32,57 ¹⁰	
		25 - 40 ^{3,7}	Kapsler/tabletter	5 / 10	0,91 / 0,85	4,55 / 3,40
			Kapsler/tabletter	20	4,10	
		25 - 40 ^{3,7}	Smeltetabletter	5 / 10	2,84 / 5,81	14,20 / 23,24
			Smeltetabletter	20	10,73	
		25 - 40 ^{3,7}	Oral opløsning	1 / 10 mg/ml	0,61 / 5,58	13,95 / 24,40

		30	¹⁸	Injektionsvæske	1 mg/ml	2,83	84,90
				Injektionsvæske	10 mg/ml	11,86	35,58
N02AA55	Oxycodon, komb.	20+10 - 40+20	^{2,7}	Depottabletter	5+2,5 / 10+5	4,74 / 7,79	
					15+7,5 / 20+10	13,42 ¹² 15,71	15,71
					30+15 / 40+20	24,19 ¹³ 29,50	29,50
N02AB Phenylpiperidinderivater							
N02AB02	Petidin	400	¹⁷	Injektionsvæske	50 mg/ml	24,21	193,68
N02AB03	Fentanyl	25	⁴	Depotplastre	12 / 25 µg/time	8,43 / 15,60	2,81 / 5,20
			⁴	Depotplastre	50 / 75 µg/time	17,08 / 23,12	5,69 / 7,71
			⁴	Depotplastre	100 µg/time	25,16	8,39
		600	^{9,18}	Sugetabletter	400 / 600 µg	115,50 / 115,50	115,50
					800 µg	115,50	
		600	^{9,18}	Resoribletter	100 / 200 µg	81,88 / 66,58	
					300 / 400 µg	92,68 / 81,31	
					600 / 800 µg	92,68 / 92,68	92,68
		600	^{9,18}	Bukkaltabletter	100 / 200 µg	92,68 ¹⁴ 92,68	
					400 / 600 µg	92,88 ¹⁴ 88,80	88,80
					800	88,80	
		50	100 ^{9,19}	Næsespray	50 / 100 µg/dosis	156,95 ¹⁰ 156,95	156,95 - 156,95
N02AE Oripavinederivater							
N02AE01	Buprenorfin	30 - 60	⁶	Depotplastre	5 / 10 µg/time	30,06 / 21,76	4,29 / 3,11
			⁶	Depotplastre	15	50,43	7,20
			⁶	Depotplastre	20	25,66	3,67
			⁵	Depotplastre	35 / 52,5	41,39 / 54,53	10,35 / 13,63
			⁵	Depotplastre	70	93,17	23,29
		0,8 - 1,2	^{3,7}	Resoribletter	0,2 / 0,4	4,44 / 4,86	17,76 - 14,58
		1,2	¹⁸	Injektionsvæske	0,3 mg/ml	12,97	51,88
N02AG Opioider i komb. med antispasmodika							
N02AG02	Ketobemidon+antispas	30 - 60	^{3,7}	Tabletter	5 + 25	4,96 ¹⁶	29,76
		40 - 120	¹⁹	Suppositorier	10 + 50	12,90	51,60 - 154,80
N02AJ Opioider i kombination med nonopioid analgetica							
N02AJ06	Kodein og paracetamol	28,7 - 229,6	¹⁹	Tabletter	28,7 400	1,08 ¹⁷	1,08 - 8,64

		30 - 240 ¹⁹	Filmovertrukne tabl.	30 500	1,56	1,56 - 12,48
		30,6 - 244,8 ¹⁹	Filmovertrukne tabl.	30,6 500	2,51	2,51 - 20,08
N02AJ07	Kodein og acetylsalicylsyre	38,4 - 76,8 ¹⁹	Filmovertrukne tabl.	9,6 500	0,94	3,76 - 7,52
N02AX Andre opioider						
N02AX02	Tramadol	200 - 300 ^{2,7}	Depottabletter	100 / 150	0,58 / 0,68	1,16 - 1,36
				200	0,69	
	(Gemadol/Tradonal R.)	200 - 300 ^{2,7}	Depotkapsler	50 / 100	1,22 / 2,06	4,12 - 6,18
	(Dolol Retard Uno)	200 - 300 ⁷	Depotkapsler, hårde	100 / 150	3,29 / 5,51	6,58 - 7,35
				200	6,95	6,95
		200 - 300 ^{3,7}	Kapsler, hårde/tabletter	50	0,44	1,76 - 2,64
		200 - 300 ^{3,7}	Orale dråber	100 mg/ml	6,76	13,52 - 20,28
		200 - 300 ^{3,7}	Brusetabletter	50	14,38	57,52 - 86,28
		200 - 300	Suppositorier	100	7,85	15,70 - 23,55
N02AX06	Tapentadol	180 - 200 ^{2,7}	Depottabletter	50 / 100	6,21 / 12,16	22,36 - 24,32
				150 / 200	18,18 / 24,40	
				250	30,51	
		180 - 200 ⁷	Filmovertrukne tabl.	50	6,63	23,87 - 26,52
N02BA Salicylsyrederivater						
N02BA75	Kodein, kofein, magnesiumoxid, propyphenazon og salicylamid	19,2 57,6 ¹⁹	Tabletter	9,6 50 80 150 250	5,38	10,76 - 32,28

N07BC Midler mod opioidafhængighed						
N07BC02	Metadon	15 ³	Tabletter	5 / 20	0,55 / 1,71	1,65
		15 ³	Oral opløsning	1 mg/ml	0,08	1,20
R05DA Opiumalkaloider og derivater						
R05DA04	Kodein	200 - 300 ^{3,7}	Filmovertrukne tabletter	25	1,10	8,80 - 13,20
		200 - 300 ^{3,7}	Oral opløsning	8 mg/ml	1,12	28,00 - 42,00

Noter/forklaringer:

1	Medmindre andet er angivet, kan der doseres én gang dagligt.
2	Doseres 2 gange daglig.
3	Doseres 3 eller flere gange daglig.
4	Skiftes hver 3. dag.
5	Plastret skiftes hver fjerde døgn.
6	Plastret skiftes hver syvende døgn.
7	Ækvieanalgetisk dosis fra IRF: Farmakologisk behandling af kroniske nociceptive smerter. Den Nationale Rekommandationsliste, SST 04/07-18.
8	Maksimal tilladt døgndosis.
9	Doseres efter behov.
10	Senest markedsført i prisperioden, der startede 12. december 2022. Denne pris er anvendt.
11	Senest markedsført i prisperioden, der startede 13/6 2022 (for 16 mg og 32 mg) og 18/4 2022 (8 mg). Disse priser er anvendt.
12	Senest markedsført i prisperioden, der startede 21. februar 2022. Denne pris er anvendt.
13	Senest markedsført i prisperioden, der startede 29. november 2021. Denne pris er anvendt.
14	Senest markedsført i prisperioden, der startede 3. juli 2017. Denne pris er anvendt.
15	Senest markedsført i prisperioden, der startede 24. september 2018. Denne pris er anvendt.
16	Senest markedsført i prisperioden, der startede 21. august 2023. Denne pris er anvendt.
17	Senest markedsført i prisperioden, der startede 27. november 2023. Denne pris er anvendt.
18	DDD fra https://www.whocc.no/
19	Dosering fra produktresumeeet.